N.º 1 MAYO-AGOSTO 2024

REVISTA MÉDICA

Ruber Internacional | HOSPITAL
Grupo quirónsalud

Centro de vacunación (1900), Manuel González Santos. © Museo Nacional del Prado

Artículos

Cardiología

Cierre percutáneo de la orejuela izquierda: una alternativa segura y eficaz al tratamiento anticoagulante

Riesgo oculto: los problemas cardiovasculares se inician en la edad pediátrica y deben ser identificados

Neumología / Cirugía de tórax

Apnea obstructiva del sueño y cáncer: ¿causalidad o simple asociación?

Resecciones pulmonares complejas con cirugía robótica uniportal

Urología

Medicina personalizada, el presente en el diagnóstico del cáncer de próstata

Implicación de las mutaciones de línea germinal de genes de la reparación del ADN en el diagnóstico de cáncer de próstata: ventana terapéutica

Endocrinología

La composición corporal en el manejo metabólico de los pacientes

Técnicas ablativas en la patología nodular tiroidea

Casos clínicos

Cardiología

Implante de prótesis valvular tricuspídea mediante catéter

Neumología / Cirugía de tórax

Afectación respiratoria en la enfermedad de Pompe: tan peligrosa como desconocida

Urología

Tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo

Endocrinología

El crecimiento es un indicador de salud infantil

Comentario de portada

***Centro de vacunación*, Manuel González Santos. Museo Nacional del Prado**

Paloma Torres Valcárcel

Comité editorial

N.º 1 MAYO-AGOSTO 2024

Director gerente
Manuel Conde Marín

Director médico
Mercedes Cuesta Nuín

Adjunto a Gerencia
Marta Sánchez Menán

Coordinador científico
Juan Carlos Percovich

Secretaría Técnica
Nieves Martín González
Concepción López Chíes

Director de Comunicación
Miguel Fernández-Vega

Responsable de Divulgación Científica
Francisco Carrera Sorensen

Edición y corrección
Pilar Comín Sebastián
Fran Sánchez Mazo

Ruber Internacional | Hospital
Grupo quirónsalud

Calle La Masó, 38
28034 Madrid
Tel.: 913 87 50 00
www.ruberinternacional.es

REVISTA MÉDICA
D. L.: M-7954-2024
ISSN: ISSN 3020-7118 (versión impresa). ISSN 3020-7126 (versión en línea).
Impresa en España

N.º 1 MAYO-AGOSTO 2024

REVISTA MÉDICA

Ruber Internacional | HOSPITAL
Grupo quirónsalud

Editorial

4_ Lo que no se publica no existe
José Domingo García Labajo

Cardiología

ARTÍCULOS

5_ Cierre percutáneo de la orejuela izquierda: una alternativa segura y eficaz al tratamiento anticoagulante
Eduardo Alegría Barrero, Juan Ruiz García, Rosa Ana Hernández Antolín

9_ Riesgo oculto: los problemas cardiovasculares se inician en la edad pediátrica y deben ser identificados
Federico Gutiérrez-Larraya Aguado

CASOS CLÍNICOS

17_ Implante de prótesis valvular tricuspídea mediante catéter
Ángel Sánchez-Recalde, Luisa Salido Tahoces, José Luis Zamorano Gómez

Neumología/Cirugía de tórax

ARTÍCULOS

21_ Apnea obstructiva del sueño y cáncer: ¿causalidad o simple asociación?
Eva Arias Arias

27_ Resecciones pulmonares complejas con cirugía robótica uniportal
R.J. Ávila Martínez, Diego González Rivas, Lucía Milla Collado, Francisco Baquero López

CASOS CLÍNICOS

30_ Afectación respiratoria en la enfermedad de Pompe: tan peligrosa como desconocida
Ana Hernández Voth

Urología

ARTÍCULOS

34_ Medicina personalizada, el presente en el diagnóstico del cáncer de próstata
Estefanía Linares-Espinós, Juan Ignacio Martínez-Salamanca, Antonio Allona

39_ Implicación de las mutaciones de línea germinal de genes de la reparación del ADN en el diagnóstico de cáncer de próstata: ventana terapéutica
Patricia Ramírez Rodríguez-Bermejo, Ángeles Sanchís Bonet

CASOS CLÍNICOS

44_ Tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo
Estefanía Linares-Espinós, Juan Ignacio Martínez-Salamanca, Antonio Allona

Endocrinología

ARTÍCULOS

48_ La composición corporal en el manejo metabólico de los pacientes
José Atencia Goñi, Susana Monereo Megías, Juan Carlos Percovich Hualpa

54_ Técnicas ablativas en la patología nodular tiroidea
Juan Carlos Percovich Hualpa, Susana Monereo Megías, José Atencia Goñi

CASOS CLÍNICOS

57_ El crecimiento es un indicador de salud infantil
María Ángeles Donoso Sanz

60_ Comentario de portada
Paloma Torres Valcárcel

Editorial

Lo que no se publica no existe

José Domingo García Labajo[1]

Me considero muy honrado por la propuesta del comité editorial de nuestra *Revista Médica* de escribir el editorial de este número, continuidad de la feliz iniciativa del renovado Comité de Actividades Científicas y Docentes (CACD) del hospital del que he tenido la suerte de formar parte durante los últimos años.

Casi desde los inicios de la andadura del Hospital Ruber Internacional, por iniciativa del doctor Ángel Ruiz de Aguiar, se creó el CACD, fundamentalmente encargado de nuestras familiares sesiones matinales, conservadas con la participación de todos los servicios y unidades del hospital y con el esfuerzo y la dedicación iniciales de los doctores Marcos Taboada y Néstor Galindo, que me antecedieron. Ahora reciben el empuje rejuvenecedor del doctor Juan Carlos Percovich y han incrementado su aforo gracias al uso de las tecnologías de la comunicación, con la dedicación del Departamento de Informática, que quiero personalizar en Teresa Esteban y en el responsable de divulgación científica, Francisco Carrera.

Son varios los servicios que tradicionalmente mantienen una actividad de formación continuada específica con un programa de sesiones o la organización de eventos de gran prestigio en sus ámbitos de actuación a los que este CACD ha ampliado su labor de apoyo y asistencia. Cabe destacar la labor de otros comités y comisiones del hospital, como la Comisión de Farmacia, el Comité de Seguridad del Paciente, el Comité de Tumores o el Comité de Ética de la Investigación, entre otros, que aportan valor y rigor a la correcta asistencia y funcionamiento del hospital.

A pesar de los esfuerzos de recopilación y la posibilidad de acceso a la página web del hospital, toda esta actividad científica resulta desconocida fuera de nuestro ámbito. Si bien dicha actividad ya se difunde a través de otros canales de comunicación, esta revista viene a completar la difusión. Nace, pues, con la vocación de dejar testimonio escrito de todas las acciones científicas al tiempo que ofrece un espacio de divulgación de la actividad investigadora de los miembros del hospital, ampliado a los de todo el Grupo Quirón, a los que cortésmente invitaba el doctor Juan Vidal en su editorial del número inaugural.

Los inicios siempre son costosos y el crecimiento lleva su ritmo, difícil de alterar, sobre todo en las revistas científicas, tiranizadas por el índice de impacto de la publicación y otros baremos orientados a determinar el éxito de un trabajo científico en función de que haya resultado de utilidad a otros investigadores para avanzar en sus proyectos. No obstante, me anima percibir que ni el irrefutable índice de impacto del *Journal Citation Report*, ni ningún otro, valoran el esfuerzo y la dedicación que exige publicar ni, mucho menos aún, ponderan la actividad de formación continuada ni la calidad asistencial y los valores en que se sustenta.

La calidad de una revista científica tiene otra dimensión crucial, que es satisfacer las expectativas del público al que está dirigida la publicación alineando sus contenidos con las necesidades de sus lectores.

En nuestro caso, ese público destinatario se compone tanto de los múltiples equipos médicos como del resto de los profesionales sanitarios y puede incluir a nuestros pacientes poniendo a su disposición los conocimientos que les permitan participar en decisiones trascendentes y orientarlos en sus necesidades asistenciales, lo que contribuye a la calidad percibida, que, en definitiva, marca el hecho diferencial del hospital.

Creo que esta publicación ofrece, además, una valiosa oportunidad para la difusión de la cultura del compromiso asistencial integral orientada a la experiencia del paciente y a la satisfacción razonable de sus expectativas, que a mi entender es básica en nuestra reputación como marca.

La revista constituye un escaparte en el que mostrar los conocimientos y capacidades del hospital, entre los que están ofrecer el mejor tratamiento posible y respetar los principios de la bioética mediante la adopción de una ética de máximos basada en la beneficencia como aspiración aristotélica de virtud y en el máximo respeto a la autonomía del paciente, así como en una política de seguridad que da por sentado el principio de no maleficencia y nos permite aprovechar honradamente los márgenes que el principio de justicia concede a la práctica privada de la medicina y que encorseta o restringe las actuaciones asistenciales en el sistema público.

[1] Medicina Intensiva. Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos.

Cardiología

Cierre percutáneo de la orejuela izquierda: una alternativa segura y eficaz al tratamiento anticoagulante

El cierre percutáneo de la orejuela izquierda es una intervención que se practica a través de un acceso femoral venoso y en la cual se implanta un dispositivo de sellado en la orejuela. Su eficacia es equivalente al tratamiento anticoagulante en la prevención de episodios tromboembólicos asociados a la fibrilación auricular y reduce significativamente la tasa de hemorragias. A través de una única punción venosa y de una breve intervención conseguimos protegernos de manera equivalente a los fármacos anticoagulantes tomados diariamente de por vida.

Autores

Eduardo Alegría Barrero, Juan Ruiz García, Rosa Ana Hernández Antolín

Revisión

Jorge Ros Jellici[1]

Palabras clave

anticoagulación, orejuela izquierda, cateterismo.

eduardo.alegria.co@ruberinternacional.es
https://www.ruberinternacional.es/es/especialidades/cardiologia-intervencionista/cuadro-medico/equipo-dr-eduardo-alegria-barrero

[1] Unidad de Cardiología, Hospital Ruber Internacional.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia muy frecuente en la práctica médica diaria que aumenta la morbilidad y mortalidad cardiovascular de nuestros pacientes. Su prevalencia global estimada es del 2 % y alcanza el 18 % en los pacientes mayores de 85 años.

La FA es una enfermedad de gran repercusión clínica, ya que aumenta hasta 3,5 veces la morbimortalidad por la aparición de insuficiencia cardiaca, ictus isquémicos, deterioro cognitivo, depresión o empeoramiento de la capacidad funcional de los pacientes.

El tratamiento de la fibrilación auricular debe incluir dos aspectos fundamentales. En primer lugar, la estrategia de control de la arritmia, que puede basarse en el control del propio ritmo cardiaco (fármacos antiarrítmicos o ablación de las venas pulmonares para mantener el ritmo sinusal y evitar episodios arrítmicos) o en el control de la frecuencia cardiaca (por lo general, con fármacos que reduzcan la respuesta ventricular de la fibrilación auricular permanente). En segundo lugar, independientemente de si se opta por una estrategia u otra para tratar la arritmia, siempre se debe estimar el riesgo cardioembólico asociado a la FA para reducirlo al máximo.

Prevención de episodios tromboembólicos

Se estima que el 20-30 % de los ictus isquémicos son causados por FA. Además, los ictus provocados por FA tienden a ser más graves, más incapacitantes y tienen mayor mortalidad.

La escala CHA_2DS_2VASc (tabla 1) es la más utilizada, por su amplio respaldo, en ensayos clínicos que establecen una relación directa entre la puntuación en esta escala con el riesgo estimado de episodios tromboembólicos. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con puntuación ≥ 1 en varones y ≥ 2 en mujeres. Si bien los anticoagulantes dicumarínicos (acenocumarol o warfarina) formaban parte de la prevención cardioembólica, en la actualidad los anticoagulantes de acción directa (ACOD) (dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban) son los tratamientos de elección (recomendación I-A) por su eficacia, mejor perfil de seguridad y fácil posología (1). La eficacia de los ACOD se demostró en los ensayos clínicos de mayor interés de cada fármaco; en todos los casos se vio que eran al menos tan eficaces en la prevención de episodios tromboembólicos como los dicumarínicos, pero los cuatro ACOD redujeron significativamente el sangrado mayor, en especial el sangrado intracraneal (ensayos clínicos RELY, ROCKET-AF,

Tabla 1. Escalas CHA_2DS_2VASc y HAS-BLED y riesgo trombótico/hemorrágico asociado

CHA_2DS_2VASc (0-9)	Valor	Puntuación	Riesgo anual de ictus (%)
C (insuficiencia cardiaca)	1	0	0,78
H (hipertensión)	1	1	2,01
A (edad ≥ 75)	2	2	3,71
D (diabetes)	1	3	5,92
S (ictus)	2	4	9,27
V (enfermedad vascular/coronaria)	1	5	15,26
A (edad 65-74)	1	6	19,74
C (mujer)	1	7	21,50
		8	22,38
		9	23,64

HAS-BLED (0-9)	Valor	Puntuación	Riesgo anual de hemorragia (%)
H (hipertensión)	1	0	1,13
A (enfermedad renal/hepática)	1 o 2	1	1,02
S (ictus)	1	2	1,88
B (hemorragia)	1	3	3,74
L (INR lábil)	1	4	8,70
E (edad > 65 años)	1	5	12,5
D (fármacos/alcohol)	1 o 2		

	RIESGO BAJO	0-1
	RIESGO INTERMEDIO	2-3
	RIESGO ELEVADO	≥ 4

Nota. INR: índice internacional normalizado.

ARISTOTLE, ENGAGE AF) (1). El uso de dicumarínicos ha quedado relegado en las guías de práctica clínica a los pacientes portadores de prótesis cardiacas mecánicas y a la estenosis mitral moderada o grave.

Limitaciones del tratamiento anticoagulante

En los pacientes con FA, en ocasiones, el riesgo hemorrágico es elevado. Se estima clínicamente con la escala HAS-BLED (tabla 1) (2). En los ensayos clínicos mencionados se observó que la tasa de abandono del tratamiento anticoagulante y la incidencia de hemorragia mayor y menor son elevadas (tabla 2).

Además del sangrado inherente a la acción anticoagulante y a los factores de riesgo hemorrágicos de los pacientes, existe una dificultad administrativa o económica para que los pacientes accedan a los ACOD, por lo que en muchos casos hay que mantener los dicumarínicos. Estos requieren control periódico por su estrecho margen terapéutico y es difícil mantenerlos en rango porque los cambios dietéticos y los tratamientos farmacológicos concomitantes modifican su acción terapéutica.

Por último, los pacientes bajo tratamiento con ACOD presentan una tasa no desdeñable de infradosificación (7,5-12,5 %) o sobredosificación (0,5-5 % según las series) respecto a la dosis recomendada, lo que incrementa su riesgo trombótico/hemorrágico (3).

Orejuela izquierda: fuente de los trombos en los pacientes con fibrilación auricular no valvular

La orejuela izquierda (OI) es un apéndice sacular que se forma durante la 4.ª semana de la gestación y ejerce la función de aurícula izquierda transitoriamente en el corazón fetal. En su desarrollo embrionario, se conforma finalmente como apéndice y en la vida adulta alcanza un tamaño de 10-40 mm, con una morfología variable que ha sido descrita como cactus (36 %), ala de pollo (35 %), manga de viento (23 %) y coliflor (6 %) (4).

La FA genera estasis sanguíneo en la OI por su morfología repleta de cavidades y músculos pectíneos y la pérdida de contractilidad originada por la propia arritmia, lo que unido al estado proinflamatorio de la aurícula por su distensión y sobrecarga de presión favorece la aparición de trombos intracavitarios en la OI.

Tabla 2. Episodios hemorrágicos y tasa de abandono de los ensayos clínicos de mayor interés de los principales anticoagulantes de acción directa

Tratamiento	Tasa de abandono del fármaco (%)	Sangrado mayor (anual) (%)	Sangrado no mayor (anual) (%)
Rivaroxaban	24	3,6	11,8
Apixaban	25	2,1	18
Dabigatran 150 mg	21	3,3	16,4
Edoxaban	33	2,8	14,5
Warfarina	23	3,3	20,5

Los estudios anatomopatológicos han determinado que el origen de más del 92 % de los trombos asociados a FA no valvular se encuentran en la OI. Tras este hallazgo, desde hace más de 20 años se han planteado distintos abordajes para anular anatómicamente este apéndice auricular y excluirlo de la circulación sanguínea con el objetivo de evitar la formación de trombos y su embolización posterior.

Técnica y dispositivos para el cierre terapéutico de la orejuela izquierda

Una parte esencial del procedimiento es la preparación. Es preciso contar con imágenes de la anatomía, del tamaño y de las características de la OI para planificar correctamente el procedimiento. Para ello, se hace un TAC torácico o un ecocardiograma transesofágico. Hay nuevos desarrollos que, mediante modelos predictivos, permiten plantear distintas simulaciones a fin de estimar cuál es el dispositivo más adecuado para implantar (figura 1).

El implante se hace bajo anestesia general para que el paciente esté cómodo y poder monitorizar con ecocardiograma transesofágico. Tras una única punción venoso femoral ecoguiada, se realiza la punción transeptal y se posiciona el catéter de liberación en la aurícula izquierda. A través del catéter, se avanza el dispositivo de forma cuidadosa al interior de la OI, comprobando su adecuado posicionamiento mediante angiografía y ecocardiograma. Si la posición no es idónea, se recaptura y se vuelve a posicionar hasta conseguir la localización deseada y comprobar el correcto sellado de la orejuela. Una vez hechas todas las comprobaciones, se libera el dispositivo y se retiran los catéteres, y se procede a la hemostasia de la herida de punción venosa mediante compresión manual o mecánica.

Los dispositivos más utilizados se basan en el concepto de sellar la entrada de la OI como un chupete (con un lóbulo y un disco) o como un paracaídas (un lóbulo), como se muestra en la figura 1.

La tasa de éxito del procedimiento de implante se sitúa en torno al 98,5 % con los dispositivos actuales; la tasa de complicaciones es inferior al 3 %.

Pruebas clínicas e indicaciones del cierre terapéutico de la orejuela izquierda

Las principales indicaciones para el cierre percutáneo de la OI en pacientes con FA son las siguientes: contraindicación para anticoagulación, elevado riesgo hemorrágico, hemorragia previa con ACOD, recurrencia de ictus isquémico a pesar de anticoagulación correcta, presencia de trombo en la OI a pesar de anticoagulación correcta y preferencia del paciente frente a anticoagulación crónica.

En los estudios de vida real, se ha comprobado que las indicaciones más habituales de cierre de la OI son los episodios hemorrágicos previos. Sin embargo,

Figura 1. Dispositivos más utilizados en el cierre de la orejuela (izquierda) y simulación del implante con FEops HEART Guide® (derecha)

son muchos los pacientes a los que se deriva para que se les aplique esta terapia por presentar alguna enfermedad concomitante o tomar medicación que eleva el riesgo de sangrado, así como pacientes frágiles con riesgo alto de caída o con traumatismos frecuentes. Además, en situaciones clínicas especiales puede ser una alternativa a la anticoagulación (pacientes con necesidad de doble antiagregación por enfermedad coronaria, o en diálisis, o con angiopatía amiloide).

Las pruebas clínicas de esta terapia se comenzaron a explorar en 2002 y se han ido desarrollando a lo largo de más de 20 años. Así, el metanálisis PROTECT AF / PREVAIL de ensayos clínicos demostró que el cierre percutáneo de la OI reducía la mortalidad por cualquier causa en el 27 % ($p = 0{,}04$) comparado con el tratamiento de warfarina con un seguimiento largo de 5 años, fundamentalmente por la menor incidencia de hemorragias graves (5).

Además, el ensayo clínico PRAGUE-17 comparó el cierre de la OI con el tratamiento con ACOD, alcanzando el objetivo de no inferioridad ($p = 0{,}006$), con similar reducción de la tasa de ictus isquémicos y una notable reducción del sangrado clínicamente relevante (HR = 0,55, $p = 0{,}038$) (6).

Además de esas resumidas pruebas procedentes de ensayos clínicos, existen numerosos registros de vida real que confirman que el cierre de la OI ofrece una protección antitrombótica al menos equivalente al tratamiento con ACOD (tasa anual de episodios isquémicos cerebrales < 1,3 %) y una reducción significativa de la tasa de hemorragias en el seguimiento a largo plazo (7).

Conclusión

El cierre percutáneo de la OI es una alternativa segura y eficaz a la anticoagulación crónica para los pacientes con FA. Es una técnica indicada en quienes tienen contraindicaciones para el tratamiento de anticoagulación o elevado riesgo hemorrágico. El desarrollo de nuevos dispositivos ha permitido sofisticar la técnica de implante y que la tasa de éxito sea muy alta con baja incidencia de complicaciones.

En la Unidad de Cardiología Intervencionista del Hospital Ruber Internacional se han realizado numerosos procedimientos con éxito, todos bajo monitorización de ecocardiograma transesofágico, con adecuado sellado de la OI en todos los pacientes tratados.

Bibliografía

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. Disponible en: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Cardiol. 2015;38(9):555-61. Disponible en: https://doi.org/10.1002/clc.22435
3. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. J Am Coll Cardiol. 2016;68(24):2597-604. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.966
4. Holmes DR, Korsholm K, Rodés-Cabau J, Saw J, Berti S, Alkhouli MA. Left atrial appendage occlusion. Eurointervention. 2023;18(13):e1038-e1065. Disponible en: https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00627
5. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. J Am Coll Cardiol. 2017;70(24):2964-75. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.021
6. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2022;79(1):1-14. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.023
7. Galea R, De Marco F, Meneveau N, Aminian A, Anselme F, Gräni C, et al. Amulet or Watchman Device for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Primary Results of the. SWISS-APERO Randomized Clinical Trial. Circulation. 2022;145(10):724-38. Disponible en: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057859

Cardiología

Riesgo oculto: los problemas cardiovasculares se inician en la edad pediátrica y deben ser identificados

Hoy sabemos que la ateroesclerosis empieza en la infancia y que dará problemas cardiovasculares en el adulto. Los niños en riesgo de padecerla son más de los esperados y se requieren estrategias, técnicas y equipos multidisciplinares para frenar esa circunstancia e, incluso, revertirla.

Autor

Federico Gutiérrez-Larraya Aguado

Revisión

José Casas Rivero[1]

Palabras clave

ateroesclerosis, pediatría, cardiopatías congénitas, técnicas.

[1] Servicio de Pediatría, Hospital Ruber Internacional.

Introducción

La ateroesclerosis es una forma de arterioesclerosis que empieza en la infancia aunque sus manifestaciones clínicas, en general, no aparezcan hasta décadas después (1) (figura 1).

Aunque numerosos indicios ya apuntaban a este hecho, recientemente se ha documentado la relación entre pediatría/adolescencia y los acontecimientos clínicos en adultos, cardiopatía isquémica, y patología vascular cerebral y la periférica (2).

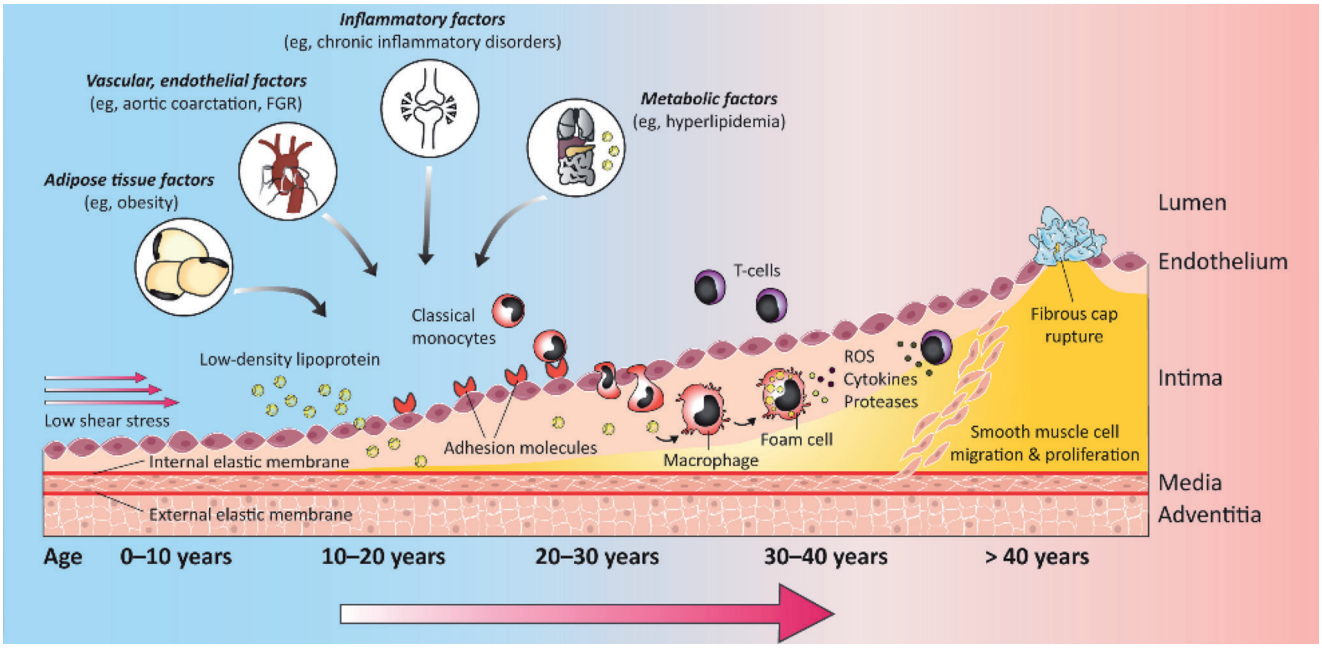
Por ello es muy importante concienciar al ámbito médico (3), a la población en general y a las autoridades sanitarias de la necesidad de abordar este tema desde edad temprana, ya que los niños y los adolescentes cuyo sobrepeso empezó a los seis años de vida (4) tienen mayor probabilidad de continuar con él en las siguientes décadas y sabemos que su control en edad temprana reduce el riesgo de comorbilidades en la edad adulta (5). La enfermedad vascular es un fenómeno mundial al que España no es precisamente ajena (6); así, en la Comunidad de Madrid existe una particular sensibilización dada la dimensión del problema con un consolidado incremento de la tendencia (7).

Los mecanismos, la estratificación y el cálculo de riesgo utilizados en adultos no son directamente aplicables en la infancia y la adolescencia (8). Además de las formas asociadas a los factores de riesgo conocidos en la edad adulta (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, tabaquismo o sedentarismo, entre otros), las pruebas han revelado múltiples asociaciones y relaciones hasta ahora poco consideradas con otras enfermedades en la edad pediátrica (9) y cuya fisiopatología no solo está vinculada a procesos inflamatorios, sino que habrá otros trastornos complejos e interrelacionados, como es el caso de los niños y jóvenes con cardiopatías estructurales o funcionales por condicionantes anatómicos vinculados a la cirugía, o bien muy diferentes, como la enfermedad de Kawasaki (EK); en estos pacientes, la exposición a más factores de riesgo aumenta la probabilidad de que se produzcan complicaciones cardiovasculares.

Aunque la responsabilidad para establecer programas de salud y educación para la población corresponde a la Administración, dada la dimensión del problema es imprescindible contar con la medicina privada para abordarlo. En este sentido, nuestro hospital cuenta con los recursos humanos y tecnológicos para hacer un manejo multidisciplinar adecuado. La identificación precoz permite establecer una estrategia para minimizar e, incluso, revertir la evolución negativa espontánea del problema.

En este artículo haremos un somero repaso de condiciones pediátricas susceptibles de riesgo que se pueden abordar en nuestro hospital.

Figura 1. Progresión de la aterogénesis *convencional* desde la edad pediátrica

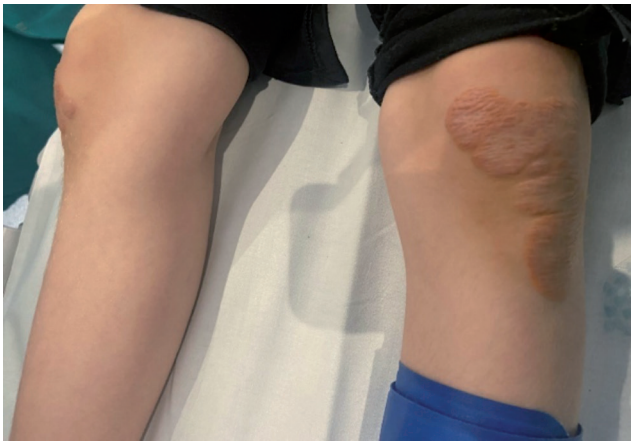


Nota. Las placas ateromatosas en la pared arterial se desarrollarán desde la íntima a partir de factores metabólicos y de estrés iniciales que provocan la disfunción endotelial.
Fuente. Tomado de Schipper HS, de Ferranti S. Atherosclerotic Cardiovascular Risk as an Emergency Priority in Pediatrics. Pediatrics. 2022;150(5):e2022057956. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057956

Hipercolesterolemia familiar

Se trata de una enfermedad genética del metabolismo del colesterol, con herencia autosómica dominante y que afecta a una de cada 250 personas en su forma heterocigótica. Se caracteriza por la concentración elevada de colesterol LDL (LDL-C), que causa ateroesclerosis precoz. En la actualidad, existe un activo debate sobre cuál es la mejor manera de enfocar el problema en el ámbito poblacional; la discusión de este asunto está fuera del objetivo de este artículo.

Figura 2. Niño de 13 años de edad con xantelasmas por hipercolesterolemia familiar homocigótica



De forma muy simplificada, hay que sospechar que se trate de hipercolesterolemia familiar si la concentración de LDL-C es igual o superior a 160 mg/dL (4,0 mmol/L), hay enfermedad cardiovascular precoz en familiares de primer o segundo grado y no hay otras causas de hipercolesterolemia secundaria (enfermedad hepática, renal o hipotiroidismo, entre otras). En esos niños se debe insistir en que hagan ejercicio, controlen la dieta, eviten el tabaquismo y consulten con endocrinología para hacer seguimiento y contemplar si es necesario ampliar el estudio o administrar medicación. La variante homocigótica mostrará valores mucho más elevados (> 400 mg/dL; 10,0 mmol/L) y uno o ambos progenitores también tendrán una situación clínica ya diagnosticada. Estos niños ya muestran cambios clínicos, como xantomas (figura 2) y afectación cardiaca, y obligatoriamente deben ser tratados por endocrinólogos expertos.

Obesidad y sobrepeso

Se definen a partir del valor del índice de masa corporal (IMC) y en relación con el percentil correspondiente a la edad y al sexo del individuo: por encima del 85 %, sobrepeso, y por encima del 95 %, obesidad. Cuando en la adolescencia persiste o aumenta el IMC, el riesgo de mortalidad cardiovascular en la edad adulta se multiplica por 2-3 si en la infancia ha habido sobrepeso y por 3,46 si ha habido obesidad. Numerosos trabajos han visto que los tejidos arteriales estaban afectados en niños fallecidos por otros motivos y sin

diagnóstico clínico de trastorno cardiovascular. Como decíamos en la introducción, se trata de un fenómeno mundial, por lo que su enfoque y su gestión precisan de actuaciones de salud pública, pero no debemos ser ajenos a su identificación, evaluación y recomendaciones generales.

Diabetes mellitus

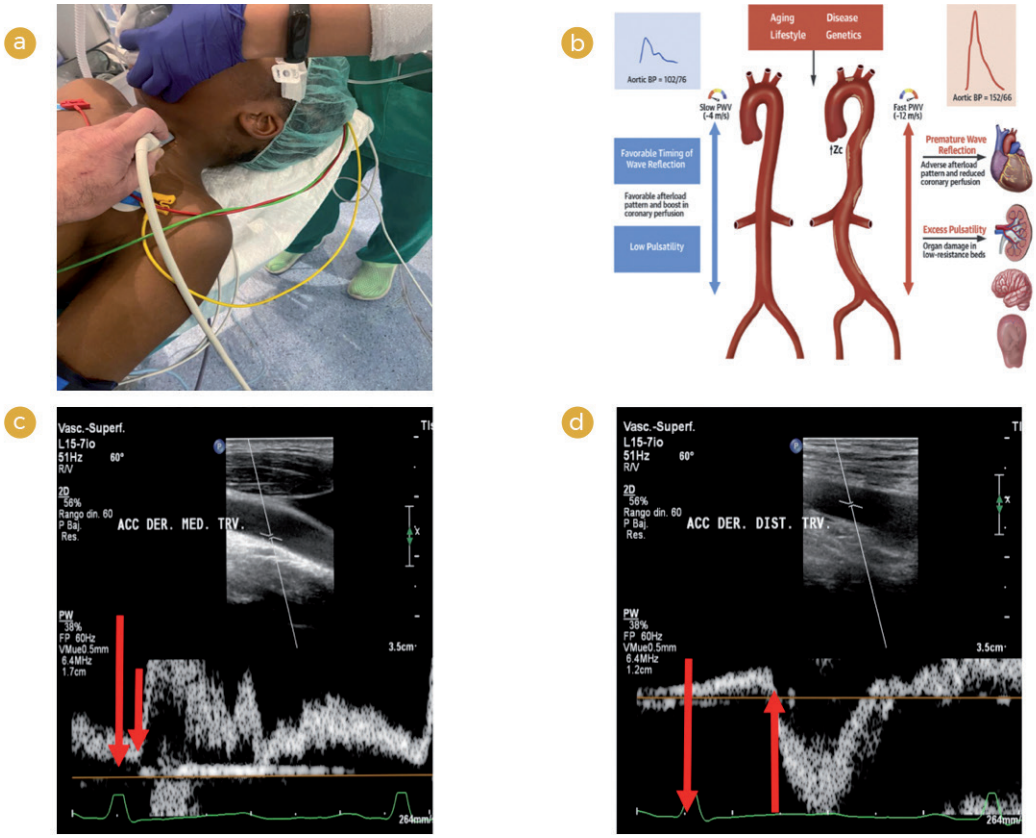
La diabetes mellitus está caracterizada por la falta de insulina en la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) o por la falta de respuesta a ella en el tipo 2 (DMT2). Es bien conocido el exceso de mortalidad, además precoz, en los adultos con este diagnóstico, habitualmente acompañado de otros factores de riesgo. En la infancia y la adolescencia es improbable que se presenten complicaciones macrovasculares; sin embargo, ya existen anomalías vasculares subclínicas relacionadas con episodios clínicos en las siguientes décadas. Estas anomalías se pueden estudiar con pruebas de imagen cómodas y no invasivas (figura 3), ya que hacen aumentar la rigidez arterial, la velocidad de pulso arterial, el grosor de la íntima carotídea (GIMC) y la masa cardiaca, esta a expensas del miocardio y provocando disfunción diastólica.

Los datos muestran que el riesgo también es alto para los jóvenes diagnosticados con DMT2. Se compararon sujetos en los que la DMT2 empezó entre los 15 y los 30 años con sujetos que padecen DMT1 iniciada a una edad similar y se vio que la mortalidad cardiovascular fue significativamente mayor en los sujetos con DMT2, incluso con una duración más corta de la enfermedad. Probablemente, eso se relaciona con el desarrollo temprano de la nefropatía diabética, que, por lo general, tarda más de 10 años en desarrollarse en jóvenes con DMT1, pero a menudo se manifiesta en el momento del diagnóstico en adolescentes con DMT2. Además, las anomalías vasculares subclínicas son más prevalentes en los casos de DMT2. Los adolescentes y los adultos jóvenes con DMT2 tienen mayor probabilidad de presentar un incremento del GIMC y arterias centrales y periféricas más rígidas que aquellos con DMT1 (9).

Hipertensión arterial primaria y secundaria

Numerosos estudios muestran que la presión arterial elevada en la infancia predice el aumento de la rigidez de las arterias grandes centrales, altera el grosor de la íntima carotídea y de la aórtica ya en niños y jóvenes,

Figura 3. Pruebas de imagen para valorar anomalías vasculares subclínicas



Nota. a) Exploración ecográfica de la rigidez arterial. *b*) Evaluación de la rigidez arterial. c) Doppler pulsado con sincronización con electrocardiograma (ECG) en de la arteria carótida izquierda. *d*) Doppler pulsado con sincronización con ECG en la arteria femoral izquierda.
Fuente. Las imágenes *a*, *c* y *d* corresponden a un mismo niño superviviente de cáncer. La imagen *b* está modificada de De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019:139(13). Disponible en: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000618

y predice el *score* de calcio en las arterias coronarias en el TAC posterior de adulto.

En el artículo de De Ferranti (7) se resumen interesantes estudios pediátricos: uno del suroeste de América muestra que la hipertensión diagnosticada en la infancia aumenta significativamente el riesgo de mortalidad antes de los 55 años; otro con datos de más de un millón de personas en Suecia que ingresaron al servicio militar obligatorio a los 18 años (de media) demuestra la relación entre la presión arterial y la mortalidad cardiovascular a lo largo del resto de la vida.

Además, la hipertensión es una característica de otros estados de enfermedad de alto riesgo, como la enfermedad renal crónica, y de los trastornos inflamatorios, como el lupus eritematoso sistémico (LES), la DMT2, la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico.

La gestión de la hipertensión arterial es crónica y multiespecialidad, y afecta tanto al estilo de vida como al tratamiento farmacológico e intervencionista; por otra parte, precisa pruebas de laboratorio, de imagen cardiaca, electrocardiografía, pruebas de esfuerzo, TAC, analíticas y otras.

Figura 4. Equipo para practicar prueba cardiometabólica o de ergoespirometría en la Unidad de Cardiología del Hospital Ruber Internacional

Nota. **Este equipo permite personalizar la prescripción de ejercicio en función de los resultados integrados de pruebas cardiacas, respiratorias y metabólicas.**

Enfermedad renal crónica

A pesar del notable aumento de la supervivencia conseguido en los últimos años en niños con enfermedad renal terminal, la mortalidad de los que están en diálisis es hasta 30 veces más alta que la de sus pares; en los receptores de trasplante renal, la mortalidad es hasta 10 veces mayor (10), a causa de que esos niños se encuentran en un estado *vasculopático* que suma muchos de los factores de riesgo tradicionales (hipertensión arterial, dislipidemia, sobrepeso u obesidad) y no tradicionales (anemia, alteraciones metabólicas e inflamación crónica). Por eso es habitual que tengan aumento de la rigidez arterial, aumento del GIMC, calcificación coronaria precoz o hipertrofia ventricular izquierda; además, esos trastornos no siempre se resuelven tras el trasplante renal. Su manejo lo centraliza el nefrólogo, pero es multidisciplinar y todos los pacientes requieren, al menos, una evaluación cardiovascular anual.

Enfermedades inflamatorias crónicas

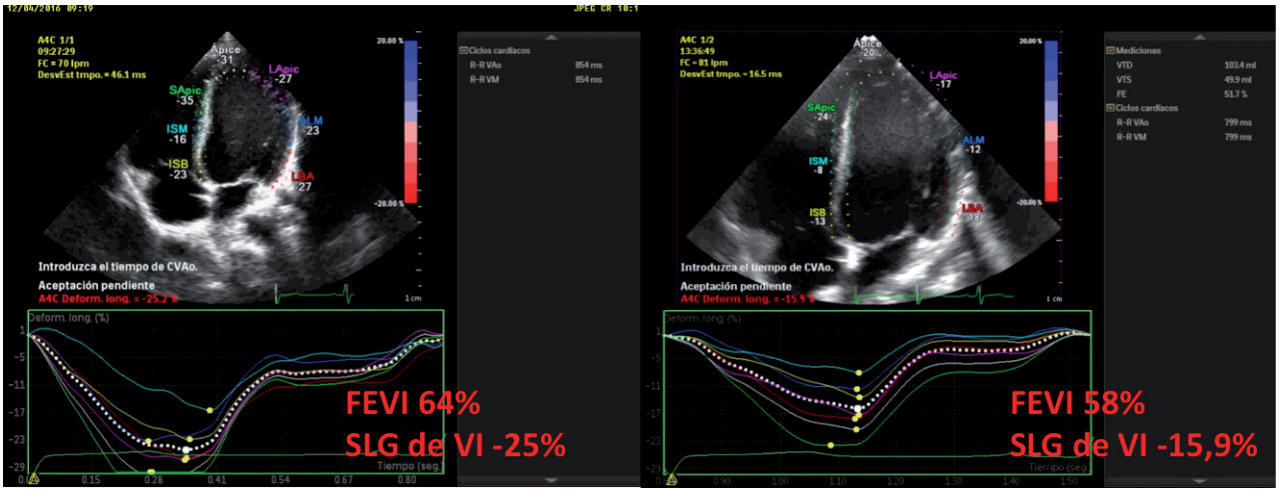
La artritis reumatoide (AR), la psoriasis, las enfermedades inflamatorias intestinales, el LES y otras tienen mayor riesgo cardiovascular en los adultos; por ejemplo, el riesgo relativo es 2 veces mayor para la AR, 1,5 veces para la psoriasis y 1,2 veces para el LES. Además, su afectación es mas grave (9). Muchos de esos pacientes acumulan factores de riesgo. Es conocido el estudio APPLE (Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus) dirigido a explorar predictores de progresión ateroesclerótica mediante la medición del GIMC, que contemplaba todos los factores de riesgo, además de datos analíticos, de progresión de la enfermedad y de tratamientos, entre otros ítems (11).

En los pacientes con alguna enfermedad inflamatoria crónica, además de su tratamiento de base, se ha visto que el ejercicio regular y una dieta adecuada tienen efectos antiinflamatorios, pero hay que partir de la evaluación individual y la personalización de las recomendaciones tras una exhaustiva evaluación cardiológica que garantice el tipo y la intensidad de ejercicio que cada individuo puede practicar. Para ello se emplean pruebas más sofisticadas que la ergometría con los protocolos habitualmente utilizados en la cardiopatía isquémica, que en estos casos son poco adecuados (figura 4).

Cáncer pediátrico

Con los avances en el tratamiento del cáncer, afortunadamente, cada vez es mayor la supervivencia de los niños que lo padecen y el foco se ha desplazado hacia la morbilidad y la mortalidad no inmediata. En estos pacientes, la mortalidad por causa cardiaca es la segunda más abundante tras la del propio cáncer. Se están utilizando nuevos fármacos, con efectos cardiacos todavía no bien conocidos y que requieren un estrecho seguimiento. Además, se siguen utilizando las terapias más clásicas con fármacos como la adriamicina y derivados y la radioterapia. En los supervivientes de cáncer infantil la probabiliad de fallecer por causa cardiovascular es de 8 a 10 veces mayor, y la probabiliad de desarrollar insuficiencia cardiaca, 15 veces mayor que la de sus pares; estos

Figura 5. Ecocardiograma de un niño pediátrico con osteosarcoma de tibia



Nota. El ecocardiograma muestra el deterioro leve de la fracción de eyección convencional (64-58 %) y el deterioro grave del *strain* longitudinal (reducción del 36 %) un mes después de empezar el tratamiento (derecha), en este caso con antraciclinas.

datos se constatan en el estudio Childhood Cancer Survival, que comparó 10 397 niños con cáncer con 3034 hermanos sin cáncer (12).

Como se ha dicho en los apartados anteriores, el origen de la enfermedad cardiovascular es multifactorial, pero en el caso del cáncer es preciso enfatizar dos aspectos muy particulares. El primero es el relativo a la radiación y está relacionado con la dosis de esta; afecta tanto a las arterias coronarias como al propio músculo cardiaco, al tejido valvular y al pericardio. El segundo es la utilización de antraciclinas, que conduce a miocardiopatía dilatada, también relacionada con la dosis administrada y cuya identificación precoz precisa de técnicas ecocardiográficas avanzadas, como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por técnicas tridimensionales y la utilización del *strain* (figura 5); estas técnicas son más sensibles que la ecocardiografía más convencional y requieren equipamiento moderno y formación específica del cardiólogo.

Tanto el trasplante de médula ósea (13) como la utilización de técnicas más avanzadas y reservadas para cierto tipo de cáncer, como es la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), producen una intensa reacción inflamatoria que afecta a la estructura y función vascular; dicha reacción suele ser transitoria, pero precisa una cuidadosa evaluación y puede expresarse como insuficiencia cardiaca, tromboembolismo o arritmias, entre otros trastornos.

Cardiopatías congénitas

El manejo médico, quirúrgico e intervencionista ha mejorado notablemente la supervivencia de estos niños, que en conjunto es ya superior al 90 %, lo que conduce en muchos casos a la *curación* de la enfermedad, pero también, en un número muy significativo de pacientes, a la aparición de nuevos problemas y a la conversión en una patología crónica. Ha empezado a ser evidente que en los jóvenes y los adultos con cardiopatía congénita aumenta el riesgo de todas las formas de afectación cardiovascular (14) independientemente de que tengan la mayoría de los factores de riesgo clásicos asociados a su enfermedad (sedentarismo, obesidad o tabaquismo, entre otros); además, la manifestación clínica es más precoz.

De entre todo el extenso número de enfermedades y trastornos destacan tres: a) las lesiones obstructivas del ventrículo izquierdo y de la aorta; b) las cardiopatías congénitas cianógenas, en especial el síndrome de Eisenmenger; y c) las lesiones nativas o las actuaciones sobre las arterias coronarias.

La coartación de la aorta (CoAo) (figura 6) es la lesión mejor descrita y asociada con eventos cardiovasculares tempranos, probablemente de naturaleza ateroesclerótica y relacionada con la hipertensión sistémica, y expone al paciente a una muerte prematura. En estos pacientes, la hipertensión arterial puede persistir tras corregir la coartación, con una prevalencia entre el 10 y el 50 %; así, son varios los estudios que han demostrado que la principal causa de muerte tardía en pacientes con CoAo corregida es la enfermedad arterial coronaria y se han descrito accidentes cerebrovasculares en pacientes con CoAo reparada. Por otra parte, la frecuencia de asociación de los aneurismas cerebrales con la CoAo es hasta 5 veces mayor que en la población general según el criterio de cribado que se utilice. Además, un número muy significativo de los pacientes con CoAo tienen una válvula aórtica bicúspide, como expresión de una arteriopatía extensa, con dilatación de

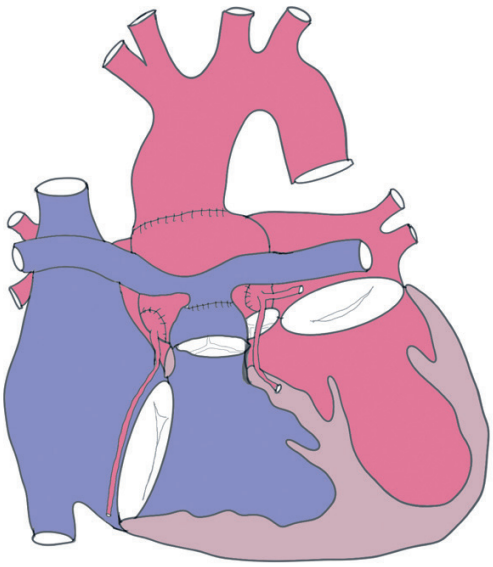
Figura 6. Imagen de TAC torácico de un niño

Nota. El paciente tiene coartación aórtica grave sin tratar asociada a hipoplasia del istmo y dilatación de la aorta ascendente y de la porción torácica de la descendente.

la aorta ascendente y el riesgo que eso conlleva. La hipertensión persistente, practicar la reparación con edad avanzada, la asociación con la válvula aórtica bicúspide, la ateroesclerosis aórtica y la dilatación de la aorta proximal al sitio de reparación predisponen a los pacientes con CoAo a estar sujetos a los graves riesgos descritos.

La estenosis aórtica congénita ocurre con mayor frecuencia en la válvula aórtica, pero también puede ser subvalvular o supravalvular, y resulta en cambios miocárdicos que predisponen a padecer afectación cardiovascular precoz *per se*, a la que se suma la hipertrofia ventricular izquierda, que ya de por sí es un factor de riesgo independiente para la morbilidad y mortalidad en adultos. El flujo sanguíneo miocárdico puede verse comprometido en pacientes con estenosis aórtica e hipertrofia grave, sobre todo con el ejercicio o cuando aumenta la exigencia de suministro de oxígeno, a pesar de la permeabilidad normal de las

Figura 7. Esquema de dextrotransposición de grandes arterias con corrección tipo *switch* arterial



Nota. Se observa que, a pesar del adecuado redireccionamiento de flujo, hay notables modificaciones respecto a la arquitectura cardiaca y se han recolocado las arterias coronarias.

arterias coronarias. Las formas de estenosis aórtica supravalvular (asociadas habitualmente con el síndrome de Williams) suponen un riesgo adicional debido a que suelen ir acompañadas de estenosis arterial en otros puntos, o bien porque la anatomía involucre el *ostium* de la arteria coronaria.

Las anomalías coronarias pueden presentarse aisladas (son esenciales, pero escapan al alcance de este artículo) o asociadas a otra cardiopatía (es el caso de la tetralogía de Fallot y de la dextotransposición de grandes arterias); o bien pueden ser el resultado de la corrección quirúrgica de la propia cardiopatía congénita, como es el caso del *switch* arterial (figura 7) para la transposición de grandes arterias, o de la técnica de Ross para obstrucciones complejas del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

El mayor problema con estos pacientes es que se conciencien de que su cardiopatía es crónica y de que necesitan un seguimiento especializado. Obviamente, identificar, clasificar y tratar los problemas exige que exista una unidad cualificada para cardiopatías congénitas con todos los recursos tecnológicos adecuados (ecocardiografía avanzada, ergometría y ergoespirometría, cateterismo cardiaco, resonancia magnética cardiaca o TAC cardiaco, entre otros).

Enfermedad de Kawasaki

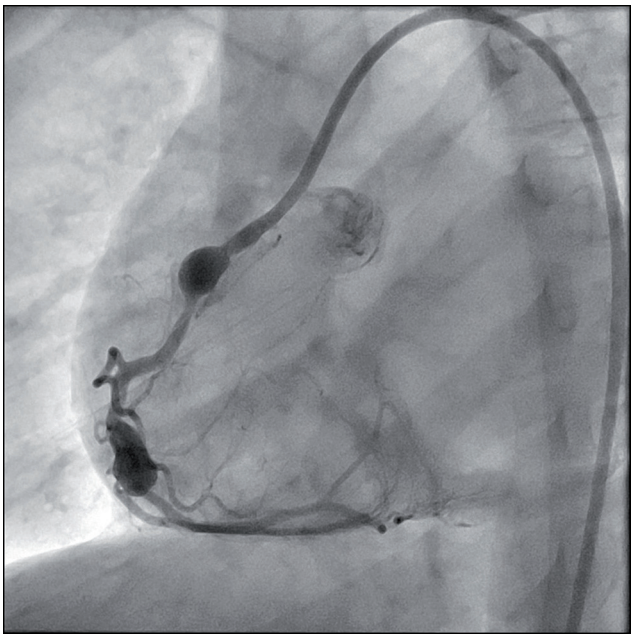
Es la primera causa de enfermedad cardiaca adquirida. Afortunadamente, con un nivel de alerta y sospecha suficientes y administrando gammaglobulinas se

reduce la probabilidad de que haya complicaciones. Ahora bien, sin un tratamiento adecuado, el 20 % de los afectados desarrollará aneurismas coronarios y de ellos un número significativo se resolverá con complicaciones (figura 8).

Los pacientes sin afectación coronaria tienen un pronóstico excelente y un riesgo estándar. El mecanismo de afectación coronaria no es el de la ateroesclerosis y la afectación no proviene desde la íntima, sino de la propia media y la adventicia.

El pronóstico individual está relacionado con el grado de daño coronario. Los pacientes que desarrollan aneurismas coronarios gigantes presentan la mayor morbilidad y mortalidad, ya que corren el riesgo de formación de trombos en su fase aguda y porque a medida que los vasos dañados se curan tienen el riesgo de desarrollar estenosis coronaria. Las pruebas vasculares revelan que aumenta la rigidez arterial y el grosor íntima-media carotídeo (GIMc) en pacientes con aneurismas. Todos los niños con dilatación de la arteria coronaria o formación de aneurismas que sea persistente y mayor que leve (valor z de la arteria coronaria > 2,5-5) deben recibir tratamiento antiagregante o anticoagulante manejado por un equipo entrenado. Asimismo, en todos los niños que hayan tenido la enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios hay que evaluar los trastornos lipídicos a partir de los 2 años de edad y hay que hacer todo lo posible por disminuir los factores de riesgo adicionales.

Figura 8. Coronariografía derecha selectiva de un niño de 11 años



Nota. El paciente presenta aneurismas coronarios gigantes no resueltos después de más de ocho años de la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki.

Trasplante cardiaco

El 8 % de los receptores de trasplante cardiaco (TXC) corren el riesgo de desarrollar vasculopatía del injerto cardiaco el primer año; el 30 %, a los cinco; y el 50 % a los diez, lo que presagia que la tasa de pérdida del injerto será alta. En los niños con vasculopatía de las arterias coronarias (VAC) moderada a grave, la probabilidad de perder el injerto cardiaco dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico es del 50-75 % y ni siquiera los casos más leves están exentos. A esta vasculopatía se suma el resto de problemas relacionados: rechazo, disfunción del injerto, afectación renal, infecciones y malignización; y todos incrementan el daño cardiológico.

Se trata de una versión inusual de la enfermedad arterial coronaria no bien entendida, multifactorial, compleja y relacionada con aspectos del donante y del receptor, con infección por citomegalovirus, anomalías lipídicas asociadas a agentes inmunosupresores, inflamación crónica, disfunción endotelial, hipertensión, diabetes mellitus y obesidad (estas dos, comunes en pacientes postrasplante cardiaco), edad del donante, enfermedad ateroesclerótica del donante y muchos otros factores.

El rechazo dentro del primer año después del TXC es uno de los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de VAC en niños. Sin embargo, a pesar de la disminución de la tasa de rechazo en la era actual, la incidencia de VAC no ha cambiado, lo que sugiere que, efectivamente, el mecanismo es multifactorial y aún no se entiende bien.

Otras enfermedades

En la actualidad, y a través de complejos mecanismos que difieren de la teoría clásica de la inflamación comúnmente aceptada para los adultos, se sabe que algunos trastornos pediátricos aumentan el riesgo de padecer ateroesclerosis y exigen una evaluación personalizada y especializada. Es el interesante caso de los recién nacidos prematuros y la tasa de ganancia de peso. En la tabla 1 se recogen las enfermedades que aumentan el riesgo de padecer problemas cardiovasculares y el grado de dicho riesgo.

Tabla 1. Enfermedades que aumentan el riesgo de padecer problemas cardiovasculares

Categoría	Enfermedad
Alto riesgo	Hipercolesterolemia familiar homocigótica, diabetes tipo 2, enfermedad renal en etapa terminal, diabetes tipo 1, enfermedad de Kawasaki con aneurismas persistentes, vasculopatía de trasplante de órganos sólidos, supervivientes de cáncer infantil (receptor de células madre).
Riesgo moderado	Obesidad grave, hipercolesterolemia familiar heterocigótica, hipertensión confirmada, coartación aórtica, lipoproteína A, enfermedad renal crónica en prediálisis, estenosis aórtica, radiación torácica en supervivientes de cáncer infantil.
Riesgo	Obesidad, resistencia a la insulina con comorbilidad (dislipidemia, hígado graso no alcohólico, ovario poliquístico), hipertensión de bata blanca, miocardiopatía hipertrófica y otras cardiomiopatías, hipertensión pulmonar, condiciones inflamatorias crónicas (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal), posoperados con manipulación de arterias coronarias y anomalías congénitas de ellas, cáncer infantil, enfermedad de Kawasaki con aneurismas regresados.

Fuente. Modificada de De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019:139(13). Disponible en: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000618

Bibliografía

1. Ervers FA, Eikendal ALM, Kofink D, Nuboer R, Westenberg JJM, Hovenkamp GT, et al. Preclinical Aortic Atherosclerosis in Adolescents With Chronic Disease. J Am Heart Assoc. 2022;11(14). Disponible en: https://doi.org/10.1161/JAHA.122.024675
2. Jacobs DR, Woo JG, Daniels SR, Ikonen J, Juonala M, et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. N Eng J Med. 2022;386(20):1877-88. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109191
3. Geserick MS, Vogel M, Gausche R, Lipek T, Spielau U, Keller E, et al. Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity. N Engl J Med. 2018;379(14):1303-12. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803527
4. Bjerregaard LG, Jensen BW, Ängquist L, Osler M, Sørensen TIA, Baker JL. Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018;378(14):1302-12. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713231
5. Santos-Beneit G, Bodega P, de Miguel M, Rodríguez C, Carral V, Orrit X, et al. Rationale and design of the SI! Program for health promotion in elementary students aged 6 to 11 years: A cluster randomized trial. Am Heart J. 2019;210:9-17. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.011
6. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Madrid: Comunidad de Madrid; enero-febrero de 2022. 49 p. Boletín n.° 1, vol. 27. Disponible en: https://gestiona3.madrid.org/bvirtual/BVCM050690.pdf
7. Royo Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro Botet J, Villar Álvarez F, Elosua R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Pediatr Aten Primaria. 2017;19:e1-25. Disponible en: https://pap.es/articulo/12470/adaptacion-espanola-de-las-guias-europeas-de-2016-sobre-prevencion-de-la-enfermedad-cardiovascular-en-la-practica-clinica
8. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019:139(13). Disponible en: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000618
9. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M, Zhang X, Foster BJ. Mortality Risk Among Children Initially Treated With Dialysis for End-Stage Kidney Disease, 1990-2010. JAMA. 2013;309(18):1921-9. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2013.4208
10. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus Investigators. Premature Atherosclerosis in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Risk Factors for Increased Carotid Intima-Media Thickness in the Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus Cohort. Arthritis Rheum. 2009;60(5):1496-1507. Disponible en: https://doi.org/10.1002/art.24469
11. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. N Engl J Med. 2006;355(15):1572-82. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMsa060185
12. Serfling SE, Thaiss W, Wasserloos A, Rasche L, Kortüm KM, Kraus S, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Induces Vessel Wall Inflammation in Large Arteries. JACC Adv. 2023;2(1):100164. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2022.100164
13. Egbe AC, Miranda WR, Lopez-Jimenez F, Connolly HM. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Adults With Congenital Heart Disease. JACC Adv. 2022;1(2):100026. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2022.100026
14. Schipper HS, de Ferranti S. Atherosclerotic Cardiovascular Risk as an Emergency Priority in Pediatrics. Pediatrics. 2022;150(5):e2022057956. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057956

Cardiología

Implante de prótesis valvular tricuspídea mediante catéter

La insuficiencia de la válvula tricúspide es una causa común de insuficiencia cardiaca y de mortalidad. El tratamiento médico con diuréticos alivia los síntomas, pero no impide su progresión. La cirugía se asocia a una alta mortalidad hospitalaria por fallo ventricular derecho y disfunción hepatorrenal. El reemplazo de la válvula tricúspide por catéter sin cirugía abierta es una solución innovadora y con resultados muy iniciales prometedores.

Autores

Ángel Sánchez-Recalde, Luisa Salido Tahoces, José Luis Zamorano Gómez

Revisión

Ana Pardo Sanz[1]

Palabras clave

insuficiencia de la válvula tricúspide, implante de prótesis por catéter, prótesis tricuspídea ortotópica.

[1] Servicio de Cardiología, Hospital Ruber Internacional. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Introducción

La insuficiencia tricuspídea grave es una enfermedad valvular frecuente con morbilidad y mortalidad notables (1). La mayoría de los pacientes tienen insuficiencia tricuspídea funcional por dilatación del anillo tricúspide, que generalmente se trata de manera conservadora con diuréticos a causa de las comorbilidades y del alto riesgo quirúrgico en este grupo de pacientes. Por tanto, aunque esté indicada la cirugía, esta no se recomienda porque su morbimortalidad es alta (2). Recientemente han surgido técnicas transcatéter sin necesidad de cirugía abierta como una opción de tratamiento prometedora para pacientes con insuficiencia tricuspídea grave en los que el riesgo quirúrgico es alto o inasumible. La técnica más común es la reparación de la válvula tricúspide por catéter aproximando los bordes de los velos para que la coaptación sea mejor. Este procedimiento se ejecuta colocando unos dispositivos a modo de clip que aproximan las cúspides de los velos y cierran el orificio de la insuficiencia tricuspídea. Otra técnica, también transcatéter, es el implante de un anillo percutáneo que, tras fruncirse, produce un efecto anuloplastia y reduce significativamente la insuficiencia tricuspídea (3).

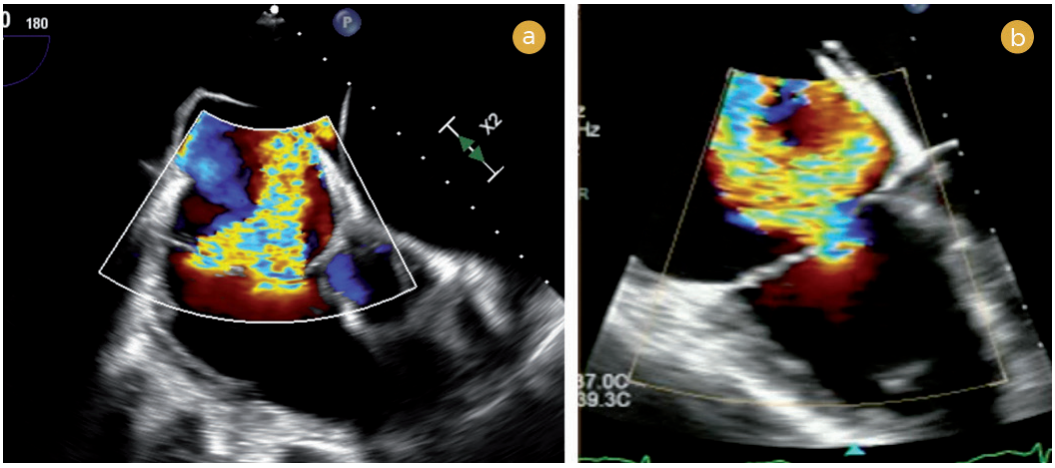
Estas técnicas han demostrado una seguridad excelente y una eficacia razonable para la reducción de la insuficiencia tricuspídea. Sin embargo, hay predictores de fracaso de estas técnicas de reparación percutáneas; entre ellos, la insuficiencia tricuspídea muy grave (llamada *masiva* o *torrencial*), el desplazamiento de los velos hacia el ventrículo derecho en ventrículos dilatados (denominado *tethering* de los velos) y un orificio, o *gap*, de coaptación superior a 7,5 mm. Cuando se da alguno de estos factores, la tasa de éxito de reparación con las técnicas transcatéter borde a borde o de anuloplastia es baja y se asocia a un pronóstico peor. Recientemente, se demostró la factibilidad del reemplazo de la válvula tricúspide transcatéter por acceso venoso femoral sin necesidad de cirugía. Mostramos uno de los primeros casos tratados con esa técnica en España; en él se implantó una prótesis tricuspídea biológica transcatéter por acceso venoso femoral, que es la válvula Cardiovalve® (VenusMedtech, Hangzhou, China).

Caso clínico

Varón de 84 años con los signos y síntomas siguientes: fibrilación auricular; cardiopatía isquémica crónica con revascularización quirúrgica y percutánea; dolor abdominal al esfuerzo y disnea (NYHA III); y astenia y edema periférico.

La ecocardiografía transesofágica mostró insuficiencia tricuspídea auricular torrencial y dilatación del ventrículo derecho con fracción de eyección preservada (figura 1).

Figura 1. Ecocardiografía transesofágica que muestra insuficiencia tricuspídea de grado masivo

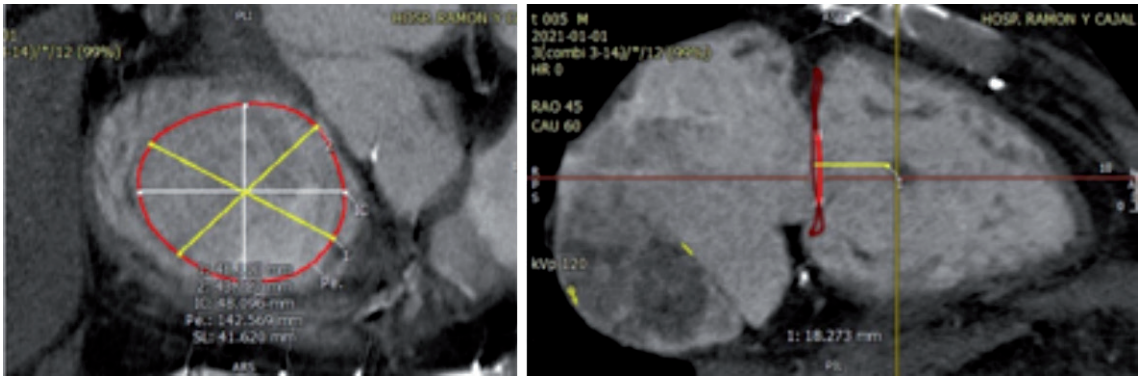


El TAC cardiaco también mostró que había dilatación de la aurícula derecha y del ventrículo derecho. El TRI-SCORE (indicado de la mortalidad a los 30 días del procedimiento) fue del 30 %, lo que significa que la cirugía no era una opción adecuada para este paciente. Teniendo en cuenta los síntomas y signos de insuficiencia cardiaca derecha a pesar del tratamiento médico óptimo y el riesgo quirúrgico, se le ofreció al paciente reemplazar la válvula tricúspide mediante catéter con la prótesis Cardiovalve® como uso compasivo, ya que es una técnica novedosa y todavía sin marcado CE. Se rechazaron otras técnicas percutáneas de reparación de la válvula tricúspide, como la anuloplastia transcatéter, porque la arteria coronaria derecha está muy próxima y el tejido del anillo es muy fino; además, la técnica borde a borde era muy compleja porque el orificio era de 10 mm y dificulta la técnica de clip. En el TAC se vio que el perímetro del anillo tricuspídeo medía 142,5 mm y la distancia al músculo papilar era de 18 mm, lo que hacía factible el implante de una prótesis Cardiovalve® de tamaño *large* (29 mm).

La prótesis Cardiovalve® tiene tres velos de pericardio bovino y está diseñada para ser implantada por vía venosa transfemoral con un sistema de 10,66 mm (32-French). Está disponible en 3 tamaños y cubre anillos tricúspides de hasta 55 mm. La válvula está compuesta por un esqueleto de nitinol autoexpandible, que crea 24 puntos de agarre para el anclaje atraumático de la válvula nativa. Tiene dos partes de nitinol, una auricular y otra ventricular, que están soldadas entre sí; además, la parte auricular tiene un reborde cubierto de dacrón para mejorar el sellado y el anclaje.

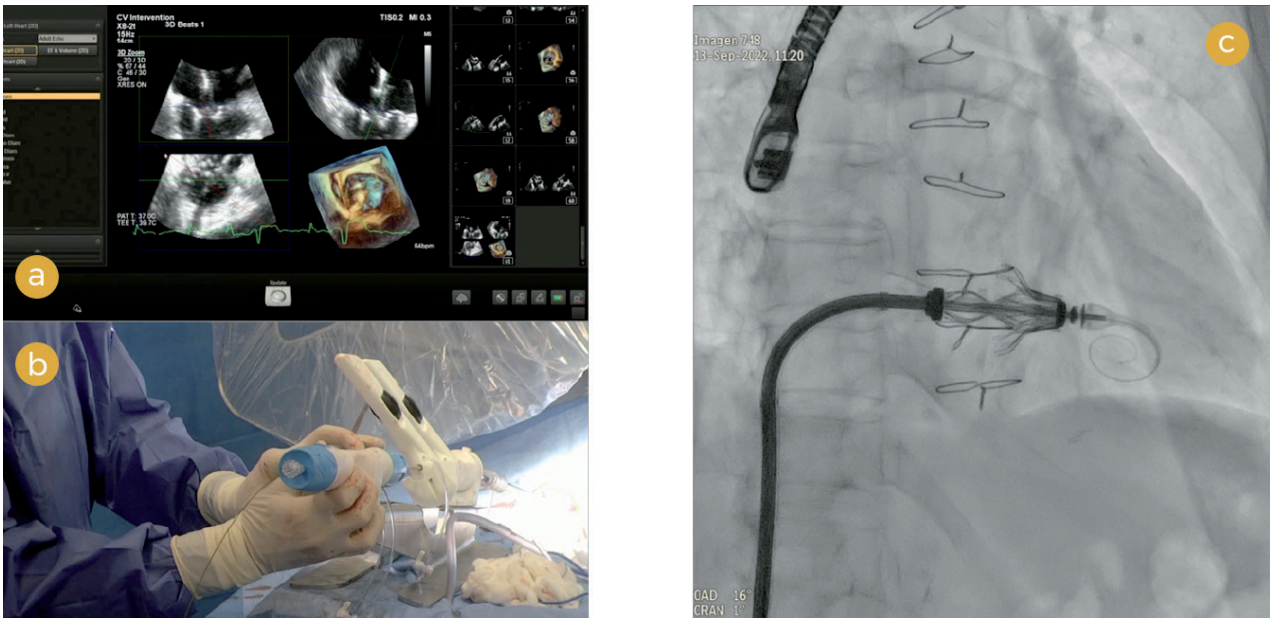
El procedimiento se empieza canulando la vena femoral derecha y precerrando con dispositivos de cierre vascular. A continuación, con un catéter deflectable se pasa una guía atraumática de alto soporte al ventrículo derecho y sobre esa guía se introduce el sistema de liberación de la prótesis. La secuencia de despliegue se compone de tres pasos: 1) exposición de las anclas de agarre en el nivel de la aurícula derecha; 2) cruce al ventrículo derecho con las anclas abiertas y agarre

Figura 2. Diámetro del anillo tricuspídeo y perímetro y distancia al músculo papilar en imágenes del TAC



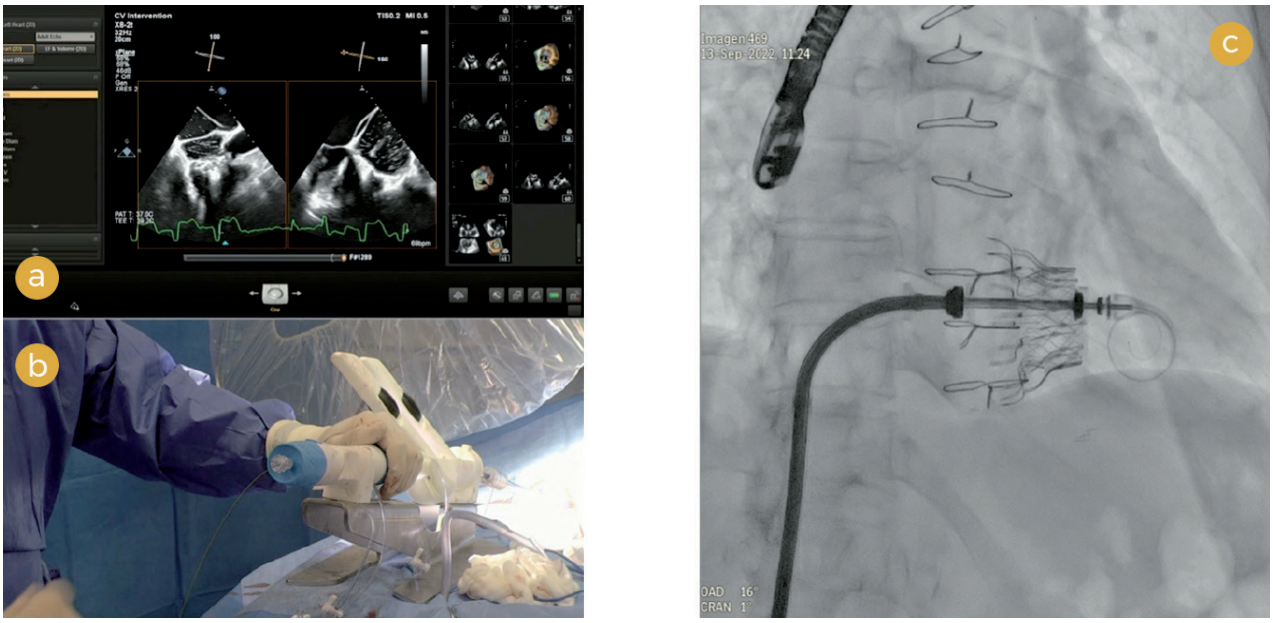
Nota. Estos parámetros son necesarios para determinar si se puede implantar la prótesis Cardiovalve® así como el tamaño que se requerirá.

Figura 3. Pasos 1 y 2 del procedimiento de implantación de la prótesis Cardiovalve®



Nota. a) Imágenes por ecocardiografía transesofágica de las anclas de la prótesis en el ventrículo capturando los velos nativos y el aparato subvalvular; *b*) sistema de liberación de la prótesis; *c*) anclas de la prótesis abiertas en el ventrículo derecho.

Figura 4. Paso 3 del procedimiento de implantación de la prótesis Cardiovalve®



Nota. a) Prótesis liberada por ecocardiografía transesofágica; *b*) sistema de liberación de la prótesis *c*) imagen por angiografía de la prótesis ya liberada. Este procedimiento se realiza siempre guiado mediante ecocardiografía transesofágica y guía fluoroscópica.

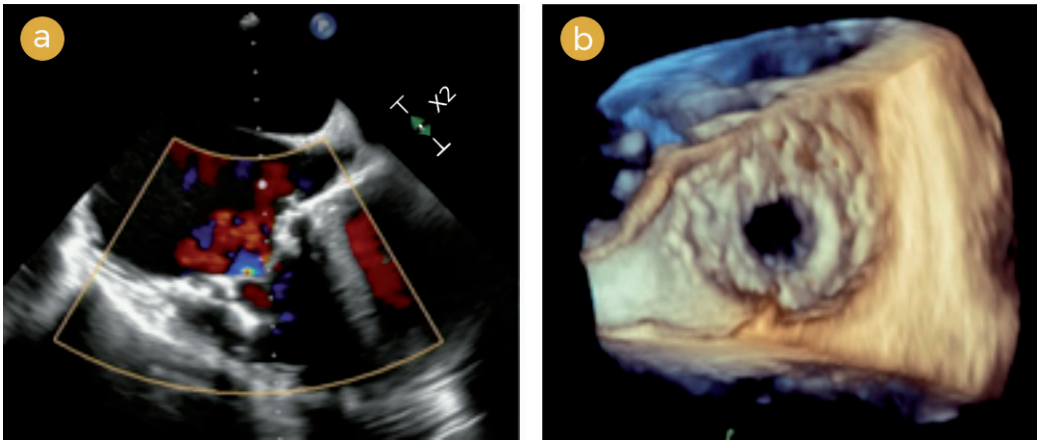
de los velos nativos y aparato subvalvular mediante tracción proximal del sistema; 3) apertura completa de la válvula y su liberación posterior. Los pasos 1 y 2 se muestran en la figura 3; el paso 3, en la figura 4.

El resultado del implante fue óptimo, como muestra la figura 5. La evolución del paciente fue favorable y desaparecieron completamente los síntomas de disnea y dolor abdominal al esfuerzo, así como los edemas; además, se redujo la dosis de diuréticos. Al año de seguimiento, el paciente continúa asintomático y la prótesis es normofuncionante.

Discusión

Este caso muestra el beneficio clínico que el implante de una prótesis tricuspídea por catéter le proporciona a un paciente de edad avanzada con muchas comorbilidades y un riesgo quirúrgico muy alto. Recientemente, la prótesis transcatéter tricuspídea Evoque® (Edwards

Figura 5. Resultado de la implantación de la prótesis Cardiovalve® en imágenes de ecocardiografía transesofágica bidimensional



Nota. a) prótesis funcionante sin insuficiencia tricuspídea; *b)* reconstrucción 3D de la prótesis con movimiento normal de los velos en su interior.

Lifesciences) obtuvo el marcado CE tras el estudio TRISCEND, que con 176 pacientes demostró que tras el implante de la prótesis el grado de insuficiencia tricuspídea se redujo a ligera o menos en el 98 % de los pacientes; además, aumentó el gasto cardiaco y mejoraron la clase funcional, la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo en el test de los 6 minutos (4). En la actualidad, se están reclutando pacientes para el TRISCEND II, un ensayo clínico aleatorizado que tendrá 400 pacientes y compara el tratamiento médico óptimo frente al tratamiento médico óptimo más implante de la prótesis Evoque®. Los resultados preliminares son muy prometedores.

La prótesis percutánea Cardiovalve® tiene un diseño muy atractivo de agarre sobre la válvula tricúspide, por lo que daña muy poco las estructuras subyacentes. Para conseguir su marcado CE, se están reclutando pacientes dentro del estudio TARGET. A los pacientes de una primera serie se les implantó la prótesis como uso compasivo y los resultados fueron excelentes, ya que el 95 % de los tratados quedaron con un grado residual de insuficiencia tricuspídea ligera o menos que ligera; además, hubo una mejoría clínica en la clase funcional, de manera que el 83 % de los pacientes estaba en clase funcional I-II a los 30 días de seguimiento.

Por tanto, las primeras experiencias de reemplazo de la válvula tricúspide transcatéter han demostrado tener una excelente eficacia y una mejora clínica sustancial con una seguridad aceptable. Hay estudios prospectivos más amplios y estudios aleatorizados que comparan esta técnica con el tratamiento médico para confirmar la durabilidad y los resultados clínicos a largo plazo.

Conclusión

La intervención de la válvula tricúspide por catéter es una opción terapéutica innovadora y muy prometedora para pacientes de alto riesgo quirúrgico con insuficiencia tricuspídea grave sintomática. Con esta técnica se abre una era nueva en el tratamiento de la frecuente patología valvular tricuspídea.

Bibliografía

1. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, McGrady M, Wilcox I, Celermajer D, Lal S. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2019;40(5):476-84. Disponible en: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy641
2. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YNV, Bennett CE, Stulak J, et al. National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. J Am Coll Cardiol. 2017;70(24):2953-60. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.039
3. Pardo A, Zamorano JL, Salido L, Monteagudo JM, García A, González A, et al. Long-term outcomes of percutaneous tricuspid annuloplasty with Cardioband device. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022;23(7):979-88. Disponible en: https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac079
4. Kodali S, Hahn R, Makkar R, Makar M, Davidson CJ, Puthumana JJ, et al. Transfemoral tricuspid valve replacement and one-year outcomes: the TRISCEND study. Eur Heart J. 2023;44(46):4862-73. Disponible en: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad667
5. Fam NP, Ong G, Estevez-Loureiro R, Frerker C, Bedogni F, Sanchez-Recalde A, et al. Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With the Cardiovalve System. JACC Cardiovasc Interv. 2024;17(4):586-8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.12.023

Neumología/Cirugía de tórax

Apnea obstructiva del sueño y cáncer: ¿causalidad o simple asociación?

La apnea obstructiva del sueño es una enfermedad cada vez más frecuente entre la población y con consecuencias importantes en la salud y la calidad de vida. El ronquido y el mal descanso nocturno asociado a la somnolencia son los síntomas más característicos de la enfermedad. Los estudios actuales nos orientan a sospechar que existe una asociación entre esta y el cáncer; de ahí la importancia de diagnosticar correctamente la patología respiratoria del sueño para instaurar el tratamiento adecuado y, con ello, minimizar los riesgos asociados a la enfermedad.

Autora

Eva Arias Arias

Revisión

Trinidad Díaz Cambriles[1]

Palabras clave

apnea obstructiva del sueño, cáncer, hipoxia intermitente, fragmentación del sueño.

evamaria.arias@ruberinternacional.es

[1] Servicio de Neumología. Unidad Multidisciplinar del Sueño. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Introducción

Tanto el cáncer como la apnea obstructiva del sueño (AOS) son dos entidades que representan un verdadero problema de salud pública por su elevada prevalencia en la población general y porque tienen consecuencias nocivas para la salud.

Son muchos los estudios que demuestran que tanto la hipoxia intermitente como la fragmentación del sueño son los principales mecanismos implicados que justifican la asociación de la enfermedad con consecuencias cardiovasculares, neuropsiquiátricas y metabólicas. Con respecto al cáncer, no hay pruebas científicas claras, pero ya son numerosos los estudios, ensayos y artículos que tratan de probar la asociación y, sobre todo, la relación de causalidad con el objetivo de identificar factores en los que pudiéramos actuar y, así, modificar el pronóstico de la enfermedad tumoral.

Desde 1955 está descrito que en el interior de las células tumorales existe hipoxia, que, asociada a la hipoxia intermitente característica de los eventos obstructivos de la vía aérea superior, patognomónicos de la AOS, empeora el pronóstico de los tumores.

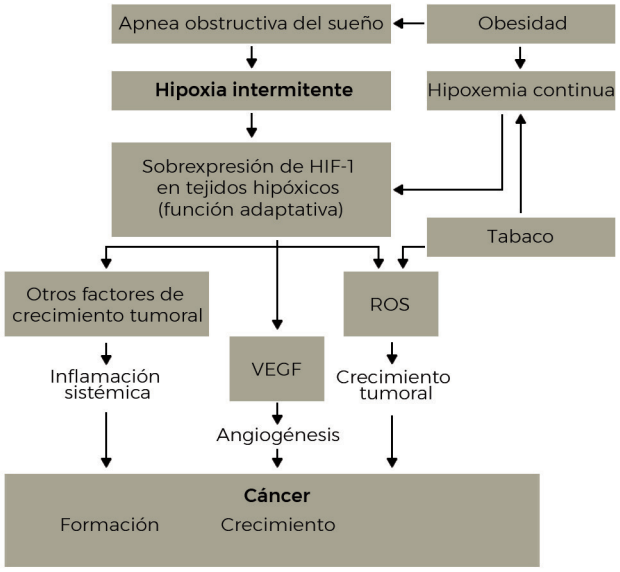
La posibilidad de que haya relación entre el cáncer y la patología respiratoria del sueño ha ganado interés en los últimos años. Esta asociación fue inicialmente estudiada en modelos animales. En un primer estudio publicado en 2012, se observó que la hipoxia intermitente era capaz de duplicar la tasa de crecimiento del tumor en un modelo de melanoma.

Aspectos fisiopatológicos

Se han descubierto diversos mecanismos fisiopatológicos que podrían dar plausibilidad biológica a una posible relación entre la AOS y la transformación de células sanas en malignas o la diseminación y el crecimiento tumoral. Entre los mecanismos implicados, destacan el estrés oxidativo, la existencia de un grado mayor de inflamación sistémica —ambas situaciones se verán amplificadas si coexiste obesidad— y, posiblemente el más importante, la presencia de hipoxia intermitente, que causa la hipoxia tisular, que estaría presente en todos los mecanismos citados (figura 1).

La hipoxia intermitente es capaz de activar mecanismos patogénicos relacionados con la carcinogénesis, así como de favorecer que un tumor ya existente incremente su agresividad. El mecanismo principal por el que la hipoxia intermitente consigue este efecto se relaciona paradójicamente con un sistema compensador que el propio organismo presenta para evitar la muerte tisular en situaciones de hipoxia, que

Figura 1



Nota. HIF-1: factor inducido por la hipoxia; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; ROS: especies reactivas de oxígeno.
Fuente. Martínez-García MA, Oscullo G, Gómez-Olivas JD, Inglés-Azorin M, Mompeán S. Is obstructive sleep apnea a risk factor for lung cancer?—from pathophysiological mechanisms to clinical data. Ann Transl Med. 2023;11(12):422. Disponible en: https://doi.org/10.21037/atm-23-1641

no es otro que asegurar, mediante el aumento de la vascularización, el aporte de oxígeno suficiente a las células. Esta circunstancia, que posiblemente ha salvado muchas vidas desde un punto de vista cardiovascular, no parece tan favorable en el seno del tejido tumoral (muy hipóxico), ya que podría favorecer la aparición de metástasis, el crecimiento del propio tumor primario y, por tanto, que su agresividad sea mayor.

Dos parecen ser las moléculas especialmente implicadas en este mecanismo patogénico: el factor inducido por la hipoxia (HIF-1), que estaría sobrexpresado en los tejidos hipóxicos, y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), cuya concentración aumentaría como consecuencia de la propia sobrexpresión del HIF-1; no obstante, parece que no es tan sencillo y ambas moléculas pueden variar su expresión como resultado de la actuación de diferentes vías patogénicas y producir efectos que en ocasiones pueden llegar a ser paradójicos dependiendo del ambiente celular que se considere.

Estudios de apnea obstructiva del sueño en modelos animales

Efectos de la hipoxia intermitente sobre el cáncer

En un primer estudio en el que se simuló la hipoxia intermitente que tiene lugar en la AOS, se observó que era capaz de duplicar la tasa de crecimiento del tumor en un modelo de melanoma (figura 2).

En un estudio posterior se valoró la capacidad metastásica del melanoma en respuesta a la hipoxia intermitente a partir de dos modelos experimentales de metástasis: inducida y espontánea (1). A partir de ambos modelos se encontró un incremento tanto en el número de metástasis como en el área metastásica de melanoma en respuesta a la hipoxia intermitente. Algunos estudios recientes sugieren que los efectos de la hipoxia intermitente observada en los tumores *in vivo* podrían estar regulados más por la respuesta inmunitaria del huésped que por cambios producidos directamente en las células del tumor.

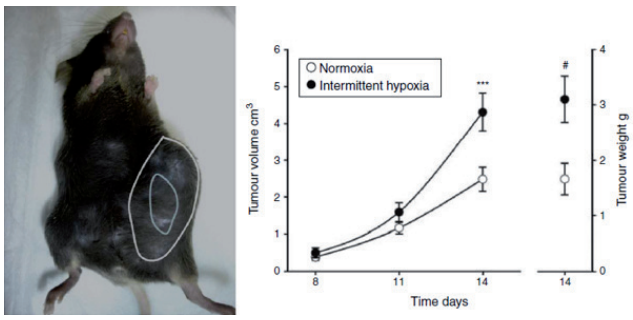
Efectos de la fragmentación del sueño sobre el cáncer

La alteración del sueño es muy prevalente y está potencialmente relacionada con el crecimiento del cáncer. Se ha demostrado asociación entre diferentes tipos de cáncer y el insomnio o la falta de sueño. Existe una gran dificultad en el desarrollo de modelos experimentales que puedan reproducir las condiciones fisiopatológicas asociadas a la falta de sueño. Algunos primeros estudios, basados en los efectos de la privación de sueño tanto en ratas como ratones, encontraron evidencias de los efectos negativos de la falta de sueño en la tumorogénesis, el crecimiento tumoral y la mortalidad.

Estos primeros estudios no reproducían el fenómeno de la fragmentación del sueño, característica de la AOS por los arousal o microdespertares asociados a los eventos respiratorios y, por ende, la activación del sistema nervioso simpático.

El estudio de Hakim et al. (2) demostró en modelos de ratón, simulando fragmentación del sueño, que el tamaño del tumor se duplicaba y presentaba mayor

Figura 2. Modelo animal basado en la inyección subcutánea de 106 células de melanoma en ratón



Nota. El crecimiento y el peso del tumor medidos a los 14 días son significativamente mayores en el grupo de ratones sometidos a hipoxemia intermitente (simulando síndrome de apnea-hipopnea del sueño [SAHS]) que en el grupo control sometido a normoxia (derecha).
Fuente. Gráfico de la derecha tomado de Almendros I, Montserrat JM, Ramírez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, Farré R. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. Eur Respir J. 2012;39(1):215-7. Disponible en: https://doi.org/10.1183/09031936.00185110

capacidad invasiva hacia los tejidos adyacentes como consecuencia de la fragmentación del sueño.

Evidencias en humanos

El primer estudio poblacional que analizó la asociación de la AOS con el cáncer fue la cohorte de Wisconsin (3), compuesta por 1522 sujetos y con un seguimiento de 22 años. En este estudio se encontró una asociación dosis-respuesta entre la gravedad de la AOS medida por el índice de apneas-hipopneas (IAH) y la mortalidad por cualquier tipo de cáncer. Se observó que la AOS grave (IAH > 30) era un predictor independiente de mortalidad por cáncer. Se confirmó que esa asociación era más intensa cuando se utilizaba como marcador de gravedad un índice oximétrico como el CT90 (tiempo que transcurre durante la noche con valores de saturación de oxígeno por debajo del 90 %). No se observó que estuviera influido por el género o la edad.

El Grupo Español de Sueño (GES) publicó en 2013 un estudio clínico que analizaba la asociación entre la AOS y el cáncer. Fue un estudio retrospectivo y multicéntrico con un seguimiento medio de 4,5 años. Como resultado, se encontró una asociación significativa entre la incidencia del cáncer y la gravedad de la AOS medida por el CT90, pero no por el IAH.

Los estudios posteriores no han arrojado los mismos resultados y hay una gran variabilidad de datos. Esto obliga a tomar con cautela las conclusiones y a continuar investigando la asociación que sí parece existir y que sin duda es un factor relevante, ya que la AOS es una entidad muy prevalente que tiene unas pruebas diagnósticas bien definidas para identificar a los pacientes de mayor riesgo; además, es una enfermedad tratable con el uso de dispositivos de presión positiva en la vía aérea (CPAP), cuya eficacia en el control de la enfermedad y reducción del riesgo cardiovascular está bien demostrada.

En 2020, en la revista *CHEST*, se publicaron los resultados de la cohorte francesa con un periodo de seguimiento de 5,8 años y un total de 8748 pacientes con diagnóstico de AOS, de los cuales 718 (8,2 %) desarrollaron un cáncer *de novo*. La incidencia del cáncer se asoció con la gravedad de la AOS, la hipoxia intermitente y el índice CT90. Una vez ajustados los resultados por medidas antropométricas, consumo de alcohol y tabaco, comorbilidad cardiovascular, tipo y lugar de prueba diagnóstica, solo el CT90 presentó estar asociado con la incidencia del cáncer. Un posterior análisis estratificado mostró mayor asociación en pacientes mayores, obesos y sin una adecuada terapia para el control de la AOS. Los tumores en los que se vio una mayor asociación con la hipoxia intermitente fueron el cáncer de pulmón y el de mama (4).

Hasta el momento actual todos los estudios de población y cohortes clínicas y sus metanálisis posteriores han vertido resultados controvertidos respecto a la asociación de la AOS con el cáncer. Como posible explicación habría que considerar las circunstancias siguientes:

- Variables de confusión (asociadas a la AOS y al cáncer) que podrían explicar la asociación, especialmente la edad, la obesidad, el hábito tabáquico y otros trastornos del sueño no bien identificados y medidos, como el insomnio.

- La mayoría de los estudios publicados son retrospectivos, lo que implica que es más difícil recoger datos clínicos.

- Los datos de los estudios se obtienen de grandes bases de datos, que no siempre recopilan información de interés y relevancia para entidades como la AOS y los cánceres propiamente dichos.

- La gravedad de la AOS no siempre se ha incluido. En los estudios en los que se considera, se ha valorado en función del IAH o del índice de desaturaciones significativas asociadas a los eventos respiratorios (ODI) sin que se haya encontrado en la mayoría de los casos una asociación fuerte.

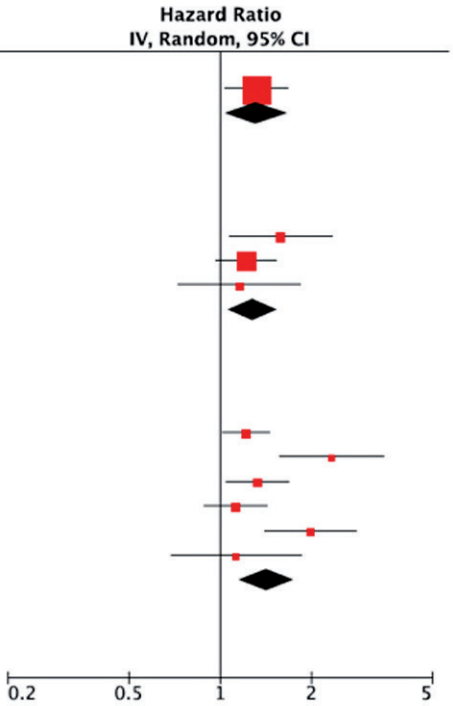
- En la mayoría de los estudios, la asociación mayor se encuentra con el CT90. Hay que tener en cuenta que este no es un marcador de hipoxia intermitente, sino de hipoxia nocturna mantenida; asimismo, cabe recordar que no es un marcador de hipoxia intermitente patognomónica de la AOS y que dicha asociación podría justificarse por que haya una patología cardiovascular subyacente o por la obesidad en sí misma.

Los resultados publicados hasta el momento actual son todavía más controvertidos (5). Aunque las condiciones del ambiente *in vivo* del tumor son mucho más complejas, los resultados indican que la hipoxia intermitente no influye en todos los tipos de tumores de la misma manera. Por tanto, sería un factor de riesgo para tumores como el melanoma, de riñón, de mama o de cuello del útero, pero no en otros como los de páncreas, próstata, ovarios o vejiga. Incluso hay algunos estudios que han considerado la AOS como un fenómeno protector frente al cáncer de colon, recto o pulmón.

Los estudios más actuales son los publicados en la revisión sistemática y metanálisis de Tan et al. (6) en 2022. Se hizo una búsqueda sistemática en las principales bases de datos (PudMed, Embase, Scopus y Cochrane) de estudios observacionales o aleatorizados de asociaciones de pacientes con AOS y cáncer (cualquier tipo), valorando tanto la incidencia como la mortalidad en adultos y comparado con pacientes sin AOS o con AOS leve. Se incluyeron 20 estudios con un total de 5 340 965 participantes. En pacientes con AOS confirmada, las cifras de CT90 mostraron mayor riesgo de cáncer y mayor mortalidad.

Tabla 1. Asociación longitudinal entre AOS moderada (*n* = 15 124) y grave (*n* = 63 801) con el diagnóstico según el CT90 e incidencia de todo tipo de cáncer

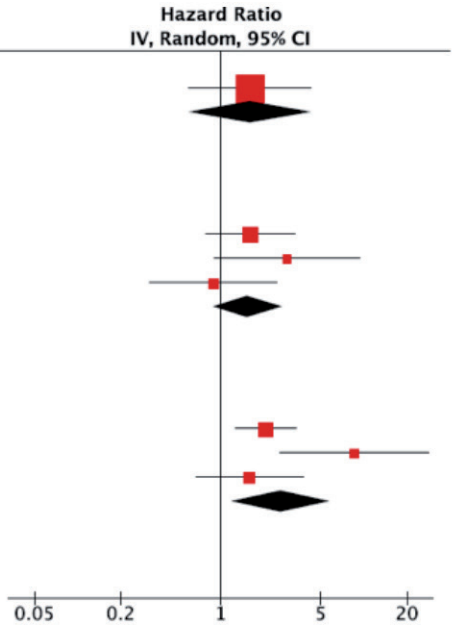
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
1.2.1 Mild (T90% 0.01–2.1%) vs none (T90% <0.01%)				
Justeau 2020	0.2776	0.1216	100.0%	1.32 [1.04, 1.68]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**1.32 [1.04, 1.68]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 2.28 (P = 0.02)				
1.2.2 Moderate (T90% 2.1–11.9%) vs none/mild (T90% <2.1%)				
Campos-Rodriguez 2013	0.4574	0.1989	21.7%	1.58 [1.07, 2.33]
Justeau 2020	0.1989	0.117	62.8%	1.22 [0.97, 1.53]
Sillah 2019b	0.1484	0.2363	15.4%	1.16 [0.73, 1.84]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**1.28 [1.07, 1.54]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.46, df = 2 (P = 0.48); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 2.67 (P = 0.008)				
1.2.3 Severe (T90% ≥12%) vs none/mild (T90% <2.1%)				
Agostinelli 2020	0.1989	0.0914	21.8%	1.22 [1.02, 1.46]
Campos-Rodriguez 2013	0.8459	0.2014	13.5%	2.33 [1.57, 3.46]
Justeau 2020	0.2852	0.1206	19.5%	1.33 [1.05, 1.68]
Kendzerska 2014	0.1222	0.1218	19.4%	1.13 [0.89, 1.43]
Rodriguez Calle 2020	0.6881	0.1758	15.2%	1.99 [1.41, 2.81]
Sillah 2019b	0.1222	0.2517	10.6%	1.13 [0.69, 1.85]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**1.43 [1.16, 1.76]**
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 16.08, df = 5 (P = 0.007); I² = 69%				
Test for overall effect: Z = 3.32 (P = 0.0009)				



Fuente. Tomado de Tan BKJ, Teo YH, Tan NKW, Yap DWT, Sundar R, Lee CH, et al. Association of obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia with all-cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2022;18(5):1427-40. Disponible en: https://doi.org/10.5664/jcsm.9772

Tabla 2. Asociación longitudinal entre AOS moderada (*n* = 7277) y grave (*n* = 7277) con diagnóstico según el CT90 y mortalidad por cáncer

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
1.4.1 Mild (T90% 0.8–3.5%) vs none (T90% <0.8%)				
Nieto 2012	0.47	0.5004	100.0%	1.60 [0.60, 4.27]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**1.60 [0.60, 4.27]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.94 (P = 0.35)				
1.4.2 Moderate (T90% 2.1–11.9%) vs none/mild (T90% <2.1%)				
Martinez-Garcia 2014	0.4762	0.3632	51.3%	1.61 [0.79, 3.28]
Nieto 2012	1.0647	0.597	21.4%	2.90 [0.90, 9.34]
Sillah 2019a	−0.1165	0.5219	27.3%	0.89 [0.32, 2.48]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**1.55 [0.88, 2.72]**
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 2.24, df = 2 (P = 0.33); I² = 11%				
Test for overall effect: Z = 1.53 (P = 0.13)				
1.4.3 Severe (T90% ≥12%) vs none/mild (T90% <2.1%)				
Martinez-Garcia 2014	0.7227	0.2498	43.9%	2.06 [1.26, 3.36]
Nieto 2012	2.1518	0.6103	23.8%	8.60 [2.60, 28.44]
Sillah 2019a	0.4637	0.4409	32.3%	1.59 [0.67, 3.77]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**2.66 [1.21, 5.85]**
Heterogeneity: Tau² = 0.31; Chi² = 5.57, df = 2 (P = 0.06); I² = 64%				
Test for overall effect: Z = 2.44 (P = 0.01)				



Fuente. Tomado de Tan BKJ, Teo YH, Tan NKW, Yap DWT, Sundar R, Lee CH, et al. Association of obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia with all-cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2022;18(5):1427-40. Disponible en: https://doi.org/10.5664/jcsm.9772

En conclusión, los pacientes con AOS moderada o grave medida por el grado de desaturación nocturna (CT90) tienen un riesgo entre el 30 y el 40 % mayor de desarrollar cáncer que los pacientes sin AOS o con AOS leve (tabla 1). También se confirma en los casos de desaturación nocturna grave que la mortalidad por cáncer es mayor (tabla 2).

Asociación entre AOS y cáncer según el tipo tumoral

Cáncer de pulmón

En 2020, el 11,4 % de los nuevos cánceres diagnosticados fueron de pulmón; de esta manera, el cáncer de pulmón resulta ser el segundo tipo más frecuente y el primero en varones (7).

Los mecanismos en los que se apoya la hipótesis de asociación entre la AOS y el cáncer de pulmón se enumeran en la tabla 3. La mayoría de los estudios se han realizado con casos de cáncer de pulmón, no de células pequeñas, y hay muy pocos datos en relación con el tipo de células pequeñas. También se ha objetivado una respuesta diferente a la hipoxia intermitente según la estirpe histológica. Los estudios más recientes coinciden en concluir que el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón es hasta el 30 % superior en pacientes con AOS grave, independientemente de que haya factores de confusión como el tabaquismo. Los resultados no fueron concluyentes al analizar la mortalidad, ya que todos los estudios tenían un tamaño muestral muy pequeño, lo que podría justificar la no asociación.

Cáncer gastrointestinal

Los tumores gastrointestinales son los de esófago, estómago, hígado, páncreas y el colorrectal. Representan el 26 % de los nuevos tumores incidentes.

En un reciente metanálisis publicado en el año 2022 (8), se analizaron 7 estudios con una cohorte de 5 120 837 pacientes. Solo se identificó asociación entre la AOS y el mayor riesgo de cáncer colorrectal, pero no se alcanzó significación estadística para el resto de los tumores de estirpe gastrointestinal.

Melanoma

El melanoma es la forma más agresiva y letal del cáncer de piel. La asociación con la AOS quedaba demostrada en un metanálisis publicado en 2021 en el que se incluyeron 6 estudios con una cohorte de 5 276 451 pacientes (9). En los pacientes con AOS se identificó el 71 % más de riesgo para el desarrollo de melanoma. No se pudo confirmar que la mortalidad fuera mayor, aunque sí se constató que aumentaba la agresividad del tumor. Otro aspecto importante es el papel protector que desarrolla la CPAP (10) en la agresividad del melanoma, confirmado en los casos de AOS moderada y grave que mantienen una adecuada adherencia al tratamiento.

Tabla 3

Induction of HIF-1α as an expression acting as transcriptional activator of ATAD2
Common genes in OSA and lung cancer (*MOAP1*, *CBX7*, *PDGFB* and *MAP2K3*)
Elevation of PD-L1 monocytes/macrophages induced by exosomes that correlate with HIF-1α expression
Down-regulation of microRNA-320β with increasing of CDT1 via USP37
Promotion of ESM1 via HIF-1α pathway
Promotion of lung CSC-like properties by activation of mtROS mediated by Bach-1
Up-regulation of TGF-β1, VEGF and Foxp3 + Tregs expression
Increased expression of beta-catenin and Nrf2 as tumor growth factors

Fuente. **Tomado de Martínez-García MA, Oscullo G, Gómez-Olivas JD, Inglés-Azorin M, Mompeán S. Is obstructive sleep apnea a risk factor for lung cancer?—from pathophysiological mechanisms to clinical data. Ann Transl Med. 2023;11(12):422. Disponible en: https://doi.org/10.21037/atm-23-1641**

AOS y CPAP

La investigación básica ha puesto de manifiesto la plausibilidad biológica de que haya relación entre la AOS y el cáncer.

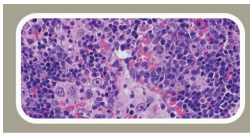
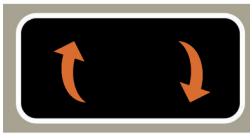
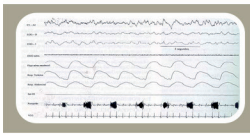
Sería esperable que un tratamiento adecuado con CPAP incidiera en el desarrollo de cáncer. Hay pocos estudios en la vida real que lo hayan analizado.

Cabe destacar el estudio de Jousteau basado en datos recopilados por el estudio multicéntrico Pays de la Loire Sleep Cohort, vinculado a datos administrativos sanitarios, para identificar cánceres de nueva aparición (11). Se incluyeron pacientes a los que se prescribió CPAP por AOS y que no tenían cáncer diagnosticado antes de entrar en el estudio ni durante el primer año de seguimiento. No fue posible identificar en los pacientes que seguían el tratamiento con CPAP una incidencia menor de todos los cánceres tras una mediana de seguimiento de 5,4 años. Sin embargo, sí se observó una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de cáncer de pulmón en pacientes que cumplían el tratamiento con CPAP.

La historia natural del desarrollo de la AOS y del cáncer es multifactorial y requiere muchos años (tabla 4). El momento de su posible interacción es difícil de estudiar y demostrar.

Desde las primeras publicaciones sobre modelos murinos se ha perseguido demostrar esa idea atractiva de asociación entre la AOS y el cáncer. Está claro que necesitamos más estudios para confirmar si existe causalidad, especialmente en los cánceres más frecuentes, como el melanoma y los de colon, pulmón y mama. Es importante para hacer medicina preventiva, así como para comprobar si la adecuada terapia de CPAP sería capaz de modificar la historia natural del cáncer.

Tabla 4. Retos futuros para la investigación de AOS y cáncer

	Establecer los tipos de cáncer y las estirpes histológicas que se asocian con la AOS.
	Identificar variables que modifiquen el curso de la asociación.
	Reconocer los grupos de población más susceptibles.
	Marcadores de la polisomnografía en pacientes con AOS que más predicen el cáncer.
	Papel de la CPAP u otros tratamientos de la AOS como modificadores de la historia natural del cáncer.

Nota. AOS: apnea obstructiva del sueño; CPAP: presión positiva en la vía aérea.

Bibliografía de consulta

Almendros I, Montserrat JM, Ramírez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, Farré R. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. Eur Respir J. 2012;39(1):215-7. Disponible en: https://doi.org/10.1183/09031936.00185110

Bibliografía

1. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Dalmases M, Cabañas ML, Campos-Rodríguez F, et al. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. Respir Physiol Neurobiol. 2013;186(3):303-7. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.03.001
2. Hakim F, Wang Y, Zhang SXL, Zheng J, Yolcu ES, Carreras A, et al. Fragmented Sleep Accelerates Tumor Growth and Progression through Recruitment of Tumor-Associated Macrophages and TLR4 Signaling. Cancer Res. 2014;74(5):1329-37. Disponible en: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-3014
3. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered Breathing and Cancer Mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(2):190-4. Disponible en: https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0130OC
4. Justeau G, Gervès-Pinquié C, Le Vaillant M, Trzepizur W, Meslier N, Goupil F, et al. Association Between Nocturnal Hypoxemia and Cancer Incidence in Patients Investigated for OSA: Data From a Large Multicenter French Cohort. CHEST. 2020;158(6):2610-20. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.055
5. Martinez-Garcia MA, Gozal D. Obstructive sleep apnea and cancer: what's next? Sleep Med. 2021;84:403-4. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.06.042
6. Tan BKJ, Teo YH, Tan NKW, Yap DWT, Sundar R, Lee CH, et al. Association of obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia with all-cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2022;18(5):1427-40. Disponible en: https://doi.org/10.5664/jcsm.9772
7. Martínez-García MA, Oscullo G, Gómez-Olivas JD, Inglés-Azorin M, Mompeán S. Is obstructive sleep apnea a risk factor for lung cancer?—from pathophysiological mechanisms to clinical data. Ann Transl Med. 2023;11(12):422. Disponible en: https://doi.org/10.21037/atm-23-1641
8. Teo YH, Tan BKJ, Tan NKW, Yap DWT, Chai YX, Teo YN, et al. Obstructive sleep apnea and the incidence and mortality of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis of 5,120,837 participants. J Gastrointest Oncol. 2022;13(6):2789-98. Disponible en: https://doi.org/10.21037/jgo-22-153
9. Tan NKW, Yap DWT, Tan BKJ, Teo YH, Tan EKH, Chan JY, et al. The association of obstructive sleep apnea with melanoma incidence and mortality: a meta-analysis of 5,276,451 patients. Sleep Med. 2021;88:213-20. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.10.027
10. Gómez-Olivas JD, Campos-Rodriguez F, Nagore E, Martorell A, García-Rio F, Cubillos C, et al. Role of Sleep Apnea and Long-Term CPAP Treatment in the Prognosis of Patients With Melanoma: A Prospective Multicenter Study of 443 Patients. CHEST. 2023;164(6):1551-9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.06.012
11. Justeau G, Bailly S, Gervès-Pinquié C, Trzepizur W, Meslier N, Goupil F, et al. Cancer risk in patients with sleep apnoea following adherent 5-year CPAP therapy. Eur Respir J. 2022;59(4):2101935. Disponible en: https://doi.org/10.1183/13993003.01935-2021

Neumología/Cirugía de tórax

Resecciones pulmonares complejas con cirugía robótica uniportal

La cirugía torácica robótica uniportal consiste en una intervención quirúrgica en la que se utiliza el sistema robótico DaVinci® con una única incisión. Tradicionalmente, para la resección de los tumores pulmonares centrales era necesario realizar una neumonectomía (resecar el pulmón completo). Esto se puede evitar practicando cirugías complejas con reconstrucción bronquial o vascular. Presentamos nuestra experiencia en la resección de tumores pulmonares centrales mediante cirugías avanzadas (broncoplastias) con el sistema robótico DaVinci® a través de una única incisión.

Autores

R. J. Ávila Martínez, Diego González Rivas, Lucía Milla Collado, Francisco Baquero López

Revisión

Andrea Mariscal de Alba[1]

Palabras clave

broncoplastia, cirugía robótica, cáncer de pulmón, uniportal.

torax.rbi@ruberinternacional.es; regulojose.avila.ce@ruberinternacional.es
https://www.ruberinternacional.es/es/cuadro-medico/equipos/equipo-dr-regulo-avila-martinez/medico-especialista-en-cirugia-toracica-en-madrid-doctor-re

[1] Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Antecedentes

En todos los campos de la cirugía se intenta practicar cirugías mínimamente invasivas. La cirugía torácica asistida por robot se ha convertido en uno de los métodos preferidos para resecar tumores torácicos en muchos centros hospitalarios. Para aplicar la técnica robótica es necesario hacer 4 puertos u orificios torácicos; en cambio, con la cirugía por toracoscopia se hace una sola incisión, lo que contrasta con considerar la primera menos invasiva que la segunda (1).

La cirugía torácica robótica uniportal consiste en la misma cirugía practicada mediante una única incisión y son pocos los centros hospitalarios capaces de reproducir esta técnica en el mundo.

Tradicionalmente, para resecar tumores centrales era necesario hacer una neumonectomía, que añade gran morbilidad y mortalidad a los pacientes. Para evitar este procedimiento es necesario realizar una broncoplastia y/o angioplastia, que permite la resección parcial del bronquio o de los vasos pulmonares y preserva los tejidos que no están infiltrados por el tumor.

La tecnología robótica ofrece ventajas a la hora de practicar estos procedimientos, como son visión tridimensional, mejor movilidad y mayor precisión (2).

Métodos

Entre enero de 2023 y diciembre de 2024 se han realizado 5 procedimientos complejos robóticos uniportales. De ellos, en 3 casos se trataba de tumores centrales que requirieron anastomosis bronquiales.

Para poder practicar este procedimiento es necesario readaptar el sistema robótico Davinci® multiportal a una sola incisión con arreglo a la experiencia de la cirugía toracoscópica uniportal (3).

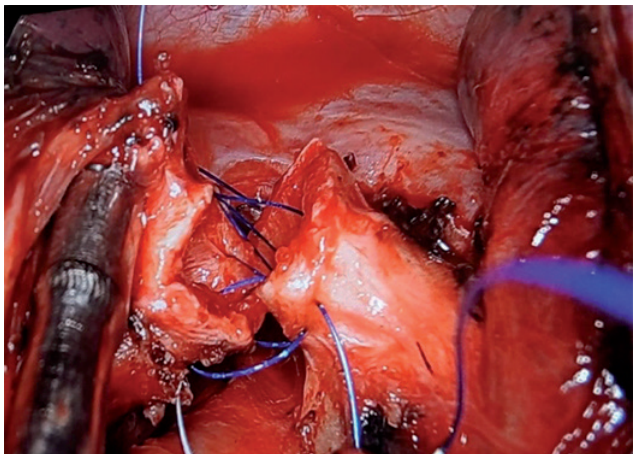
El paciente se coloca en decúbito lateral, con intubación orotraqueal de doble luz.

La incisión se hace en el nivel del 6.° o del 7.° espacio intercostal, lo que permite mejor angulación de las grapadoras.

Se utilizan los brazos 1, 2 y 3 del robot y el número 4 no se utiliza; o bien, se utilizan los brazos 2, 3 y 4 y el número 1 no se utiliza (figura 1).

Figura 1. Disposición de los brazos robóticos 2, 3 y 4 con el 1 cancelado

Figura 2. Anastomosis bronquial del lóbulo inferior al bronquio intermediario



Anastomosis

Para la reconstrucción bronquial se utilizó una sutura barbada 3-0 de doble aguja de 20 cm de longitud. Se realiza una sutura circunferencial de 360°: primero se hizo la cara posterior y luego la cara anterior. Los dos extremos se anudan al finalizar toda la superficie (figura 2) (4).

Resultados

Se han hecho 3 resecciones mayores con broncoplastia: 2 lobectomías superiores derechas y 1 lobectomía media. En las figuras 3 y 4 se pueden observar los hallazgos de un tumor central en el lóbulo superior derecho y otro en el lóbulo medio con sus respectivas imágenes de la broncoscopia.

El tipo de tumor era carcinoma escamoso de pulmón en los dos casos del lóbulo superior derecho y tumor carcinoide en el caso del tumor del lóbulo medio.

El tiempo medio de cirugía fue de 180 minutos, y la estancia media, de 3 días. El dolor postoperatorio es similar al de la toracoscopia uniportal. Ha cursado sin complicaciones en los casos tratados.

Discusión

La tecnología robótica ha sido aceptada para el tratamiento del cáncer de pulmón. Ofrece beneficios y ventajas sobre la toracoscopia, como son movimiento con mayor precisión y visión tridimensional (2). Sin embargo, la cirugía toracoscópica se puede realizar con una sola incisión y la robótica necesita al menos 4 incisiones.

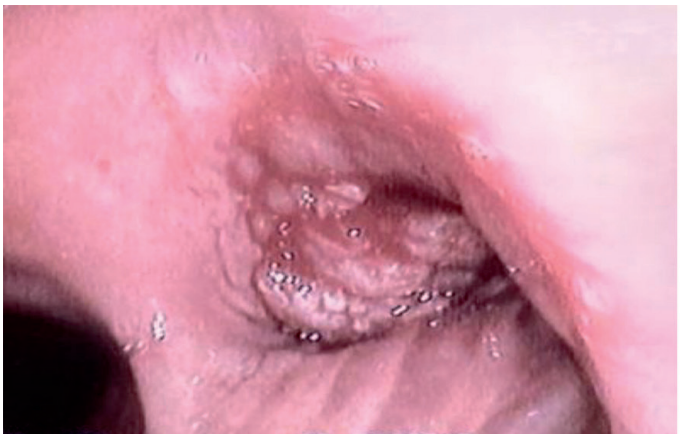
La primera lobectomía robótica uniportal se llevó a cabo en septiembre de 2021 (4). Desde entonces se han publicado varios artículos que demuestran la viabilidad de la técnica, incluso en algunos casos muy complejos después de inducción con quimioterapia (5).

Los nuestros son 3 casos de tumor central, con cirugía compleja y resultados satisfactorios similares a los descritos en otras publicaciones (6).

Conclusiones

La cirugía robótica uniportal es un procedimiento seguro y eficaz para el tratamiento de tumores pulmonares. Se pueden realizar procedimientos complejos, como la broncoplastia, y evitar cirugías más agresivas, como la neumonectomía.

Figura 3. Tumor del bronquio lobar superior con afectación de bronquio principal



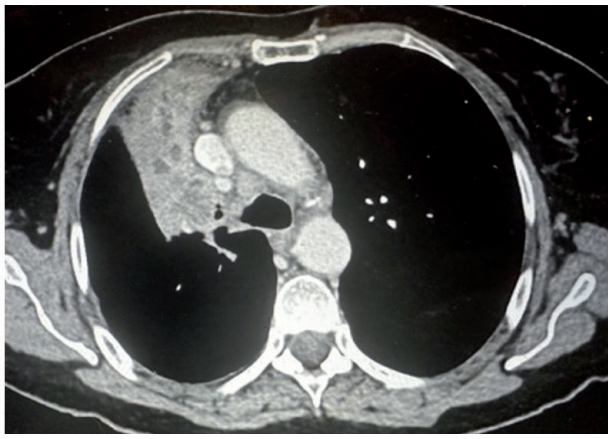
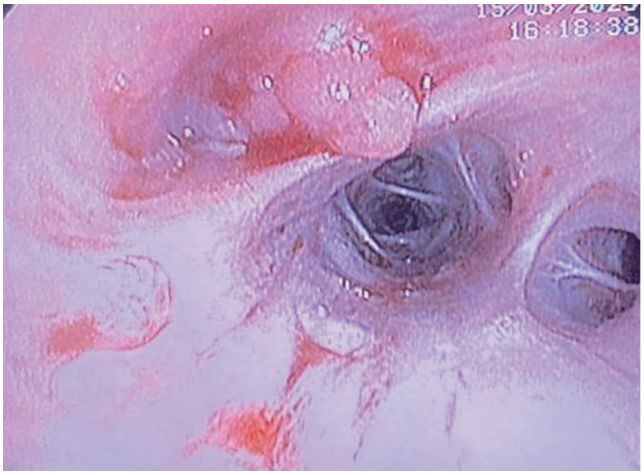


Figura 4. Tumor carcinoide del lóbulo medio con obstrucción secundaria y atelectasia del lóbulo medio



Bibliografía

1. Amirkhosravi F, Kim MP. Complex Robotic Lung Resection. Thorac Surg Clin. 2023;33(1):51-60. Disponible en: https:/doi.org/10.1016/j.thorsurg.2022.08.006
2. Veronesi G, Novellis P, Voulaz E, Alloisio M. Robot-assisted surgery for lung cancer: State of the art and perspectives. Lung Cancer. 2016;101:28-34. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.09.004
3. Gonzalez-Rivas D, Bosinceanu M, Manolache V, Gallego-Poveda J, Garcia A, Paradela M, et al. Uniportal fully robotic-assisted major pulmonary resections. Ann Cardiothorac Surg. 2023;12(1):52-61. Disponible en: https://doi.org/10.21037/acs-2022-urats-29
4. Gonzalez-Rivas D, Bosinceanu M, Manolache V, Gallego-Poveda J, Paradela M, Li S, et al. Uniportal fully robotic-assisted sleeve resections: surgical technique and initial experience of 30 cases. Ann Cardiothorac Surg. 2023;12(1):9-22. Disponible en: https://doi.org/10.21037/acs-2022-urats-23
5. Fang Z, Li C, Bosinceanu ML, Ding C, Zhao J, Gonzalez-Rivas D. Case Report: Uniportal robot-assisted thoracoscopic double-sleeve lobectomy after neoadjuvant immunotherapy. Front Surg. 2024;11:1360125. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1360125
6. Ning Y, Chen Z, Zhang W, Zhu Y, Jiang L. Uniportal three-arm robotic-assisted thoracic surgery right upper lobe and carinal sleeve resection. Ann Cardiothorac Surg. 2023;12(1):70-2. Disponible en: https://doi.org/10.21037/acs-2022-urats-17

Neumología/Cirugía de tórax

Afectación respiratoria en la enfermedad de Pompe: tan peligrosa como desconocida

La principal causa de muerte de las enfermedades neuromusculares con afectación de la musculatura respiratoria, sobre todo el diafragma, es la insuficiencia respiratoria. Aparte del tratamiento farmacológico de la patología de base, la insuficiencia respiratoria tiene un tratamiento: el soporte respiratorio mediante ventilación mecánica, que ha demostrado mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. Por tanto, evaluar la afectación de la musculatura respiratoria con pruebas de alta sensibilidad, como la ecografía diafragmática, es fundamental para hacer un diagnóstico precoz y aumentar la supervivencia de los pacientes al tiempo que mejora su calidad de vida.

Autora

Ana Hernández Voth

Revisión

Cristina Domínguez González[1]

Palabras clave

enfermedad de Pompe, insuficiencia respiratoria, hipoventilación.

https://www.ruberinternacional.es/es/especialidades/neumologia/cuadro-medico/equipo-dra-ana-hernandez-voth

[1] Hospital Universitario 12 de Octubre.

Introducción

La enfermedad de Pompe, o glucogenosis (*glycogen storage disease II*, OMIM #232300), es un trastorno de herencia autosómica recesiva debido al déficit de la proteína alfaglucosidasa ácida lisosomal (GAA). Se distingue una forma clásica, que empieza a lo largo del primer año de vida, y una forma de presentación tardía, que agrupa el resto de los casos, desde los que presentan síntomas en la edad infantil hasta aquellos en los que no aparecen hasta la edad adulta. A diferencia de la forma clásica, que se manifiesta de manera sistémica con síntomas cardiacos prominentes, la forma de inicio tardío tiene como síntomas cardinales la debilidad muscular progresiva con afectación marcada y precoz de la musculatura respiratoria, que será la que determine el pronóstico vital. La insuficiencia respiratoria es la primera causa de mortalidad en la enfermedad de Pompe y puede ocurrir en la segunda o tercera década de la vida (1). Aunque la terapia de reemplazo enzimático puede ayudar a estabilizar la función pulmonar, la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es el único tratamiento eficaz en caso de que se compruebe que el paciente padece insuficiencia respiratoria (2-6), por lo que su detección es vital.

La afectación de la función respiratoria puede ser independiente del estado muscular de las cinturas. No está clara la causa, pero parece deberse a que la actividad metabólica de los músculos respiratorios es superior a lo normal en comparación con otros sistemas musculares esqueléticos. En cualquier caso, el sistema muscular respiratorio tiende más a estar afectado por la enfermedad de Pompe, lo que la hace característica entre el resto de las enfermedades neuromusculares; en la mayoría de estas, la debilidad musculoesquelética periférica precede a la de los músculos respiratorios (7).

Las guías clínicas recomiendan la valoración respiratoria del paciente mediante pruebas funcionales clásicas, como la espirometría y las presiones máximas (8). Sin embargo, está demostrado que en esta patología la sensibilidad de tales pruebas es baja, por lo que se estima que se infradiagnostica bastante la afectación respiratoria en estos pacientes (9). No detectarla precozmente y, por tanto, que se retrase el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en la enfermedad de Pompe puede llevar a desarrollar encefalopatía hipercápnica y a que fallezca el paciente.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 35 años, en seguimiento desde los 5 años por neurología pediátrica por hallazgo casual de elevación significativa de CK

Tabla 1. Evolución de los resultados de las pruebas respiratorias durante el seguimiento

Visitas	CVF (%)	caída de CVF en supino (%)	PIM (cmH_2O)	pCO2 (mmHg)	TF(%)
1.ª	106	13	51	33	158
2.ª	108	12	51	34	52
3.ª	98	14	49	37	51
4.ª	108	14	53	37	52
5.ª	103	10	50	38	43
6.ª	104	14	51	36	32

Nota. CVF: capacidad vital forzada; PIM: presión inspiratoria máxima; pCO2: concentración arterial de dióxido de carbono; TF: fracción de engrosamiento diafragmático.

en un análisis hecho por otro motivo. Ante la persistencia de cifras de CK elevadas, por encima de 1000 mg/dL, se practica una biopsia muscular y se detecta material PAS+ y un DBS en el que se detecta déficit de GAA. Posteriormente se confirma mediante test genético que padece enfermedad de Pompe de inicio tardío. El paciente no ha tenido síntomas hasta los 23 años, cuando experimentó debilidad muscular en los miembros inferiores al levantarse, elevar las piernas o subir escaleras. A los 25 años empezó el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático (Myozyme®).

Desde el inicio de los síntomas musculoesqueléticos, se sigue periódicamente con espirometría, presiones máximas y gasometría arterial basal; los resultados no son patológicos (tabla 1). El paciente no describe síntomas que indiquen hipoventilación, como serían la somnolencia diurna, la cefalea matutina o el embotamiento matutino, ni que indiquen afectación diafragmática, como la ortopnea.

El paciente participa en un proyecto de investigación observacional prospectivo cuyo objetivo es encontrar pruebas con más sensibilidad y que, por tanto, permitan diagnosticar precozmente la afectación respiratoria en la enfermedad de Pompe. Como parte de ese estudio, en cada seguimiento se le practican al paciente, además de sus pruebas habituales, una exploración ecográfica completa del diafragma y una capnografía transcutánea nocturna.

En la ecografía diafragmática se observa claramente que, a pesar de que el resultado de la espirometría es normal, el paciente comienza a tener afectado el diafragma, que adelgaza de forma progresiva (tabla 1). Finalmente se le hace una capnografía nocturna basal, prueba de referencia para establecer si hay hipoventilación nocturna; con ella se confirma el diagnóstico de fallo respiratorio de perfil neuromuscular y se inicia el tratamiento con VMNI.

Discusión

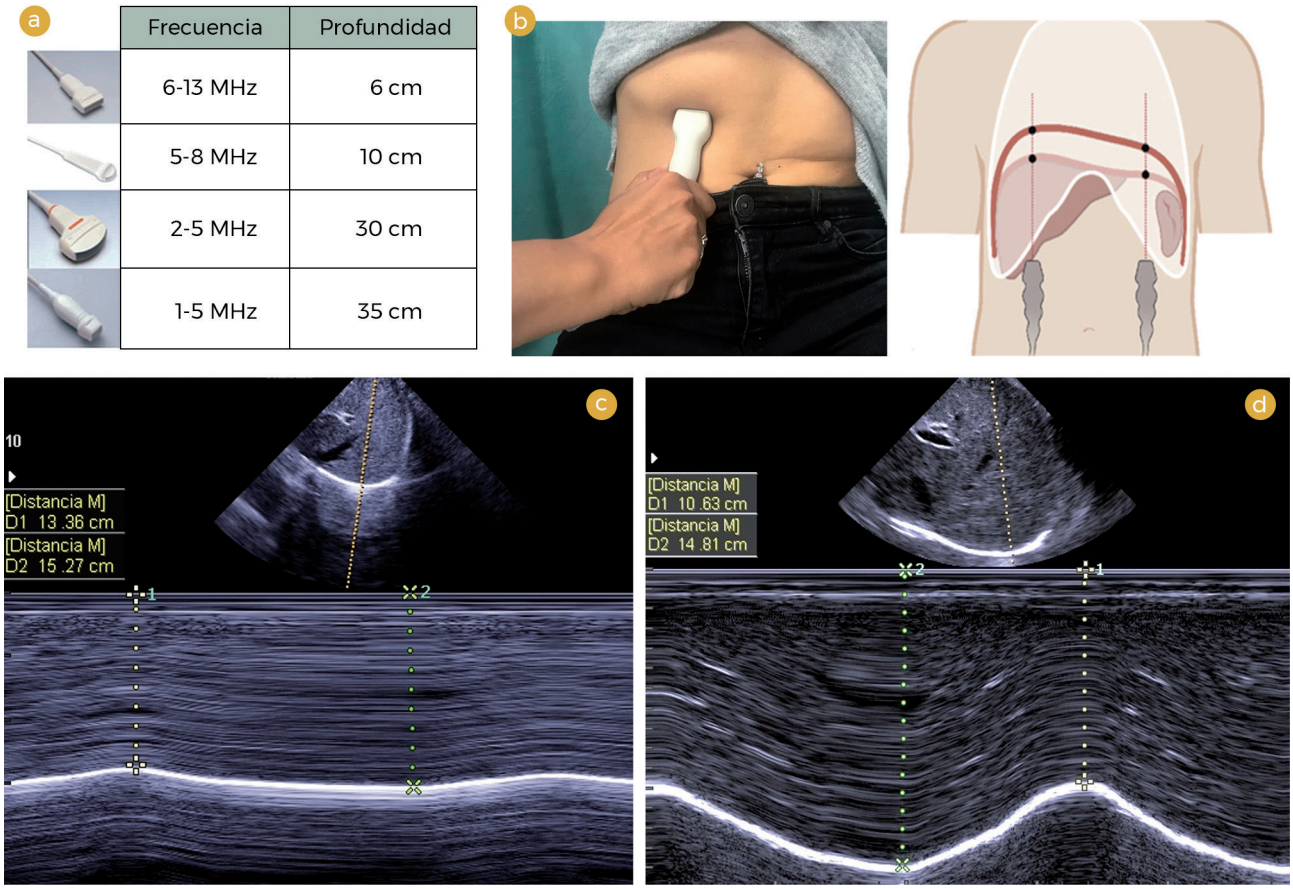
Este caso representa la necesidad de practicar una exploración respiratoria exhaustiva en pacientes con patología neuromuscular, sobre todo cuando hay una clara afectación diafragmática, ya que en estos casos la insuficiencia respiratoria es la principal causa de muerte. Las pruebas funcionales respiratorias clásicas de este paciente descartaban la afectación respiratoria, que, sin embargo, se detectó mediante la ecografía diafragmática y luego se confirmó en la capnografía nocturna basal. En los últimos años, el desarrollo de la ecografía diafragmática ha supuesto una auténtica revolución, ya que permite hacer una evaluación estructural y funcional bilateral en tiempo real, además de desarrollar el seguimiento sin exposición a la radiación; por otra parte, es una prueba asequible y ubicua. Se han descrito distintas técnicas de evaluación que en la actualidad se resumen en dos: el desplazamiento de la cúpula y el engrosamiento muscular (10, 11).

Desplazamiento diafragmático

La contracción diafragmática genera el descenso de ambos hemidiafragmas, expandiendo la caja torácica en sentido caudal. Al espirar, este movimiento se invierte y los hemidiafragmas se desplazan en sentido craneal, generalmente de forma pasiva por la relajación muscular. La medición del desplazamiento en inspiración y espiración evalúa la capacidad del diafragma de cambiar el volumen en la caja torácica. Para ello, lo más adecuado es emplear sondas convex o microconvex, ambas de baja frecuencia (3-5 Mhz) (fig. 1a).

El abordaje subcostal es el más habitual; en él se explora a la altura de la línea medioclavicular y se dirige el haz de ultrasonidos en sentido caudal, de manera que impacta en el tercio posterior de la cúpula diafragmática (fig. 1b). Tras localizar la cúpula en modo 2D, el modo M anatómico (algunos fabricantes lo denominan flexM)

Figura 1. Desplazamiento de la cúpula diafragmática evaluado mediante ecografía



Frecuencia	Profundidad
6-13 MHz	6 cm
5-8 MHz	10 cm
2-5 MHz	30 cm
1-5 MHz	35 cm

hace más fácil identificar la porción de la cúpula con mayor movilidad para medirla en un corte sagital. Se mide el desplazamiento en respiración en reposo (volumen corriente) (fig. 1c), en inspiración y espiración profundas (capacidad vital) (fig. 1d) y en maniobras de inhalación nasal. Esta determinación permite descartar las parálisis o paresias diafragmáticas y se ha incorporado a los índices clásicos usados para valorar si es factible retirar la ventilación mecánica.

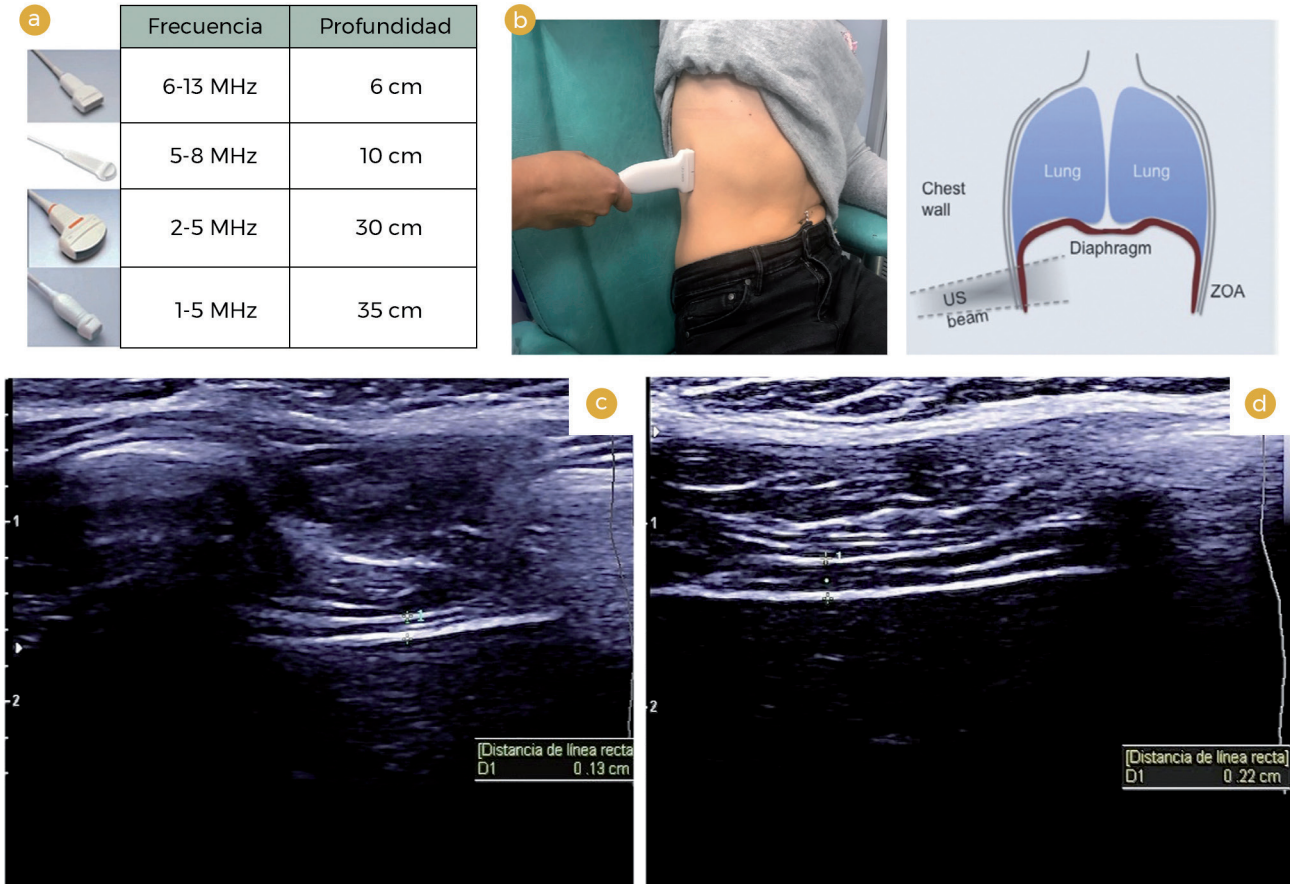
Grosor y fracción de engrosamiento

Esta medición permite determinar la masa muscular diafragmática y establecer su grosor o valorar la fracción de engrosamiento diafragmático (TF). Cuando se contrae el diafragma, se acorta y se engrosa. Para esta evaluación se utiliza una sonda lineal de alta frecuencia (6-13 MHz) (fig. 2a), colocada entre los 3 espacios intercostales últimos, en la línea axilar media o posterior, en la zona de aposición, donde el diafragma se inserta en la pared costal (fig. 2b). El diafragma se identifica como la franja hipoecogénica limitada por dos líneas hiperrefringentes, que corresponden a la pleura y al peritoneo. Se determina el grosor del músculo en reposo (en capacidad residual funcional) (fig. 2c) y en inspiración máxima (en capacidad vital) (fig. 2d), observando su máxima contracción. De la relación entre estas medidas se obtiene el TF, que indica atrofia muscular cuando es inferior al 20 %.

Conclusión

La insuficiencia respiratoria es la primera causa de mortalidad en pacientes con patologías neuromusculares que cursan con debilidad de la musculatura respiratoria. Las pruebas funcionales convencionales pueden no ser suficientes para detectar esa insuficiencia respiratoria de forma precoz y, así, iniciar el tratamiento con soporte respiratorio. En estos pacientes es necesario hacer una evaluación respiratoria multidimensional con pruebas funcionales, de intercambio gaseoso y de imagen, como la ecografía diafragmática. Asimismo, es preciso confirmar la sospecha de hipoventilación con una capnografía transcutánea nocturna.

Figura 2. Grosor y fracción de engrosamiento diafragmático evaluado mediante ecografía



Frecuencia	Profundidad
6-13 MHz	6 cm
5-8 MHz	10 cm
2-5 MHz	30 cm
1-5 MHz	35 cm

Bibliografía

1. Nabatame S, Taniike M, Sakai N, Kato-Nishimura K, Mohri I, Kagitani-Shimono K, et al. Sleep disordered breathing in childhood-onset acid maltase deficiency. Brain Dev. 2009;31(3):234-9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.03.007
2. Forsha D, Li JS, Smith PB, van der Ploeg AT, Kishnani P, Pasquali SK, et al. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. Genet Med. 2011;13(7):625-31. Disponible en: https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182142966
3. Merk T, Wibmer T, Schumann C, Kruüger S. Glycogen storage disease type II (Pompe disease) – influence of enzyme replacement therapy in adults. Eur J Neurol. 2009;16(2):274-7. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02377.x
4. van der Meijden JC, Güngör D, Kruijshaar ME, Muir AD, Broekgaarden HA, van der Ploeg AT. Ten years of the international Pompe survey: patient reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classic Pompe disease. J Inherit Metab Dis. 2015;38(3):495-503. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10545-014-9751-2
5. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1):49. Disponible en: https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-49
6. Hagemans MLC, Hop WJC, Van Doorn PA, Reuser AJJ, Van der Ploeg AT. Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. Neurology. 2006;66(4):581-3. Disponible en: https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000198776.53007.2c
7. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, et al. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. Eur Respir J. 2005;26(6):1024-31. Disponible en: https://doi.org/10.1183/09031936.05.00020005
8. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. Muscle Nerve. 2012;45(3):319-33. Disponible en: https://doi.org/10.1002/mus.22329
9. Johnson EM, Roberts M, Mozaffar T, Young P, Quartel A, Berger KI. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2016;26(2):136-45. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.11.009
10. de la Quintana Gordon FB, Nacarino Alcorta B, Fajardo Pérez M. Ultrasound evaluation of diaphragm function and its application in critical patients, mechanical ventilation and brachial plexus block. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2017;64(9):513-21. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.redare.2017.07.002
11. Ricoy J, Rodríguez-Núñez N, Álvarez-Dobaño JM, Toubes ME, Riveiro V, Valdés L. Diaphragmatic dysfunction. Pulmonology. 2019;25(4):223-35. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.10.008

Urología

Medicina personalizada, el presente en el diagnóstico del cáncer de próstata

Se estima que en todo el mundo el número de nuevos casos de cáncer de próstata pasará de 1,4 millones en 2020 a 2,9 millones en 2040. Se trata de una patología que no se puede prevenir mediante cambios en el estilo de vida. La detección precoz es la única acción con la que se puede reducir el impacto en mortalidad. Individualizar el riesgo desde el diagnóstico es ya el presente en el cáncer de próstata con el uso de calculadores de riesgo, la resonancia magnética multiparamétrica y los biomarcadores.

Autores

Estefanía Linares-Espinós[1,3], Juan Ignacio Martínez-Salamanca[1,2], Antonio Allona[4]

Revisión

Claudio Martínez Ballesteros[1,5]

Palabras clave

cáncer de próstata, medicina personalizada, biomarcadores, resonancia magnética multiparamétrica, biopsia fusión.

[1] Instituto Lyx Urología, Universidad Francisco de Vitoria. [2] Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid. [3] Hospital Universitario La Paz. [4] Servicio de Urología, Hospital Ruber Internacional. [5] Servicio de Urología, Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Introducción

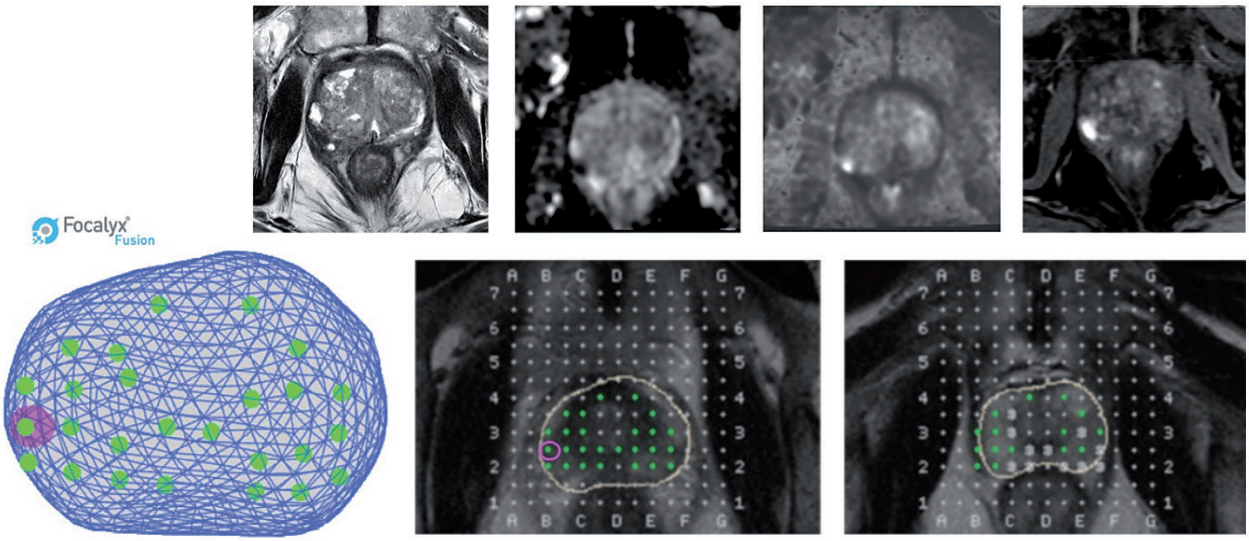
Con la alerta generada tras la publicación del artículo «The Lancet Comission on Prostate Cancer» en abril de 2024, debemos replantearnos cómo hay que diagnosticar el tumor sólido más frecuente y cómo tratarlo de forma individualizada (1). El cáncer de próstata (CP) es un tumor que sigue la estela de otros procesos neoplásicos, como el cáncer de mama, el de pulmón o el de colon, para los que la investigación es mayor, por lo que marcan el rumbo en el manejo de estas enfermedades. La medicina de precisión o personalizada está basada en la comprensión de las características individuales de cada paciente y tumor para individualizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada caso. Se estima que los 1,4 millones de nuevos casos diagnosticados en 2020 pasarán a ser 2,9 millones en 2040. Considerando que la esperanza de vida está en aumento, se trata de una patología que no se puede prevenir mediante cambios en el estilo de vida ni con intervenciones de salud pública. La prevención secundaria, o precoz, es la única acción con la que se puede reducir la mortalidad. Individualizar el riesgo desde el diagnóstico es ya el presente en CP.

La medicina personalizada no es un concepto nuevo, ya que existen ejemplos en la práctica clínica, como son el trasplante de órganos, la transfusión sanguínea o la selección terapéutica basada en determinadas alteraciones genéticas (2). Sin embargo, no hay duda de que se trata de un concepto que actualmente se está generalizando y extendiendo de tal forma que su repercusión en la asistencia, en concreto en enfermedades oncológicas, ya se considera una realidad. En el caso del CP, la individualización del diagnóstico y del tratamiento es la práctica clínica habitual y avanza sin freno gracias a la investigación y el desarrollo de nuevas tecnologías.

Diagnóstico

El diagnóstico del CP se ha basado desde finales de los años 80 en la determinación del antígeno específico prostático (PSA), que es una enzima serina proteasa (3). Con la implantación del cribado poblacional en la década de 1990, el riesgo de que a un varón se le diagnostique CP a lo largo de su vida se duplicó con la utilización aislada del PSA (de 7,3 % en 1975 a 18 % en 2012) (4). Sin embargo, la indicación excesiva de biopsias, no exentas de complicaciones, dio lugar a que se ejecutaran procedimientos invasivos innecesarios y a que aumentara el diagnóstico de CP clínicamente no significativo (5). En los últimos años, el cribado de CP ha sido foco de debate ante el riesgo de sobretratar

Figura 1. Imágenes de resonancia magnética multiparamétrica de próstata



Nota. Lesión PIRADS 4 derecha sobre la que se guía la planificación de la biopsia con sistema de fusión *software* Focalyx®.

a varones diagnosticados con tumores indolentes. Debido a ese riesgo, las estrategias en el diagnóstico han virado hacia la reducción del sobrediagnóstico.

Calculadoras de riesgo

La asociación de parámetros clínicos con los umbrales de PSA y la historia familiar son en la práctica clínica diaria los vectores que hacen sospechar que hay un CP; así se generan calculadoras de riesgo como la ERSPC (European Randomised Study of Screening for PCa) o la PCTP (Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator Version 2.0) (6). El uso del PSA es controvertido por tratarse de un marcador de baja especificidad a pesar de estar estandarizado su uso. Las calculadoras de riesgo como primer escalón en la sospecha diagnóstica se están introduciendo como parte del proceso diagnóstico del CP. La evaluación del riesgo de forma individualizada, teniendo en cuenta parámetros como edad, volumen prostático, cifras de PSA y biopsia previa negativa, permiten iniciar una estrategia diagnóstica específica para cada paciente.

Biomarcadores de imagen (resonancia magnética)

Se estima en el 16,5 % la probabilidad de que un varón desarrolle un CP en algún momento de su vida y disponemos de un marcador tumoral, el PSA, con una especificidad limitada (7). Por esta circunstancia, la incorporación de la imagen y de nuevos biomarcadores permite aumentar la precisión diagnóstica y la evaluación de riesgo de forma individualizada, y, en consecuencia, dirigir no solo el diagnóstico (biopsia de fusión), sino también el tratamiento (por ejemplo, terapia focal).

El diagnóstico por la imagen del CP, una vez indicada la exploración por los hallazgos clínicos o analíticos, se apoyaba en la ecografía transrectal para la obtención de muestras. Antes de la implantación del uso de la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) de la próstata, las biopsias se hacían guiadas por ecografía de forma exclusivamente anatómica, no dirigidas a una lesión específica. La RMmp mejora la especificidad diagnóstica con la información de la anatomía de la próstata, que se obtiene mediante imágenes en T2, la utilización del contraste dinámico y la difusión para valorar su celularidad. El objetivo de los estudios con RMmp es múltiple: 1) indicar la biopsia, 2) dirigir la toma de muestras en la biopsia de fusión, 3) localizar anatómicamente la lesión, 4) estadificar la extensión de la enfermedad localmente (infiltración de cápsula prostática, afectación de vesículas seminales) y 5) hacer el seguimiento del paciente (vigilancia activa, terapia focal o radioterapia). El desarrollo progresivo de la RMmp proporciona alta especificidad y sensibilidad diagnóstica y posibilita la estratificación de las lesiones sospechosas. La interpretación de los hallazgos es compleja y hay recomendaciones concretas (Prostate Imaging and Reporting and Data System: PIRADS) para homogeneizar su interpretación y facilitar la comunicación de resultados entre radiólogos y urólogos (8). Por tanto, la RMmp acerca el procedimiento diagnóstico del CP a la individualización (figura 1).

Biomarcadores no de imagen

Existen en la actualidad múltiples marcadores para el CP, unos de utilidad para el diagnóstico y otros para el pronóstico de la enfermedad. Centrándonos en los primeros, debemos enfocar la investigación

Tabla 1. Resumen de biomarcadores diagnósticos en cáncer de próstata

Biomarcador	Muestra	Detección	Utilidad
SelectMDx	Orina pos-TR	HOXC6, DLX1, parámetros clínicos	Primera y sucesiva biopsia
ExoDx	Orina	PCA3 y ERG exosomal	Primera y sucesiva biopsia
PCA3	Orina pos-TR	ratio PCA3 RNAm / PSA RNAm × 1000	Biopsia previa
4KScore	Sangre	PSA total, PSA libre, PSA intacto y la calicreina humana 2, parámetros clínicos	Primera y sucesiva biopsia
ProsTAV	Sangre	Variables asociadas al telómero (TAV)	Primera y sucesiva biopsia
ConfirmMDx	Tejido	GSTP1, APC, RASSF1	Biopsia previa

en identificar uno que añada especificidad al PSA, con el objetivo de optimizar el diagnóstico y, por tanto, reducir la indicación de biopsias innecesarias y aumentar la probabilidad de detección en una primera biopsia. Dichos marcadores han de ofrecer información adicional e independiente de los parámetros clínicos o de imagen (RMmp). La corriente actual de investigación se mueve en busca de un marcador específico, localizado en muestras de fácil obtención y cuya técnica de detección sea práctica para aplicarlo en el nivel poblacional. En la tabla 1 se resumen algunos de los biomarcadores disponibles para evaluar la susceptibilidad y el riesgo de ser diagnosticado de CP.

Biomarcadores de susceptibilidad (test genéticos)

El CP es una enfermedad heterogénea con gran variabilidad, que arrastra una predisposición apoyada por la susceptibilidad genética. Dicha predisposición implica un aumento de riesgo que lo sitúa entre el 5 y el 10 % de todos los cánceres hereditarios. Dependiendo del tipo de cáncer, las mutaciones varían. Las asociadas al CP con mayor frecuencia son las mutaciones de genes de reparación del ADN, como, por ejemplo, *BRCA2* o *HOXB13* (9). En la actualidad, las guías de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan el estudio genético germinal en pacientes con los antecedentes siguientes: *a*) familiares diagnosticados de CP antes de los 55 años o fallecidos por CP antes de los 60 años; *b*) más de 3 casos de cáncer familiar (mama, ovario, próstata, colon, melanoma, páncreas); y *c*) familiar portador de una mutación genética (10).

Existen en la actualidad múltiples plataformas genéticas que evalúan mutaciones germinales en sangre, saliva o tejido. Se recomienda para la evaluación de susceptibilidad genética de CP las variantes patogénicas de genes de reparación del ADN: *BRCA1*, *BRCA2*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MSH6*, *EPCAM*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *NBN* y *TP53*. La utilidad de conocer la susceptibilidad impacta en la estrategia de cribado de CP, que se practicará de manera individualizada en cada paciente.

Biomarcadores de riesgo

SelectMDx

El SelectMDx es una prueba diseñada para mejorar la selección de pacientes candidatos a una primera biopsia de próstata. Se evaluó un panel de 39 genes como posibles biomarcadores, de los que se seleccionaron 8 (11). De esos 8 genes, se diseñó un panel para validación con 3 genes (*HOXC6*, *TDRD1* y *DLX1*) y se comparó la tasa de detección de CP clínicamente significativo (Gleason > 6) con la tasa conseguida mediante PSA total y PCA3; con los 3 genes se obtuvo un área bajo la curva (AUC) mayor: 0,77, 0,72 y 0,68, respectivamente. Con dichos resultados, dos ensayos prospectivos validaron la utilidad del panel seleccionando la expresión de los genes *HOXC6* y *DLX1* en orina obtenida tras la realización de un tacto rectal, introducidos en un modelo de regresión combinado con parámetros clínicos tradicionales, como la densidad de PSA, PSA total, tacto rectal, edad, historia familiar de CP y antecedente de biopsia previa negativa. Dicho modelo, comercializado como SelectMDx, arroja una precisión de detección del CP con AUC de 0,90 con un valor predictivo negativo (VPN) del 98 %.

ExoDx

El papel de las vesículas extracelulares en procesos fisiopatológicos es actualmente un área de intensa investigación. Los exosomas son nanovesículas

(50-100 nm) de origen endocítico, constituidas por una bicapa lipídica que contiene proteínas, lípidos, ADN, RNAm y RNA no codificante. La composición de los exosomas depende de la célula que los produce, su estado metabólico y las condiciones patológicas. La generación de vesículas extracelulares es un mecanismo utilizado por las células para liberar proteínas y ácidos nucleicos al medio extracelular y, así, comunicarse con otras células vecinas. Su presencia en fluidos biológicos, como sangre y orina, permite identificar la procedencia de dichas vesículas gracias a la distinta composición de exosomas de distintos orígenes.

El estudio de nuevos biomarcadores presentes en los exosomas es un campo prometedor, ya que son notablemente estables en fluidos corporales y su contenido está protegido de la degradación enzimática por la bicapa lipídica exosomal. Tras el estudio del contenido de RNA en exosomas aislados en orina de varones con sospecha de CP, se logró identificar PCA3 y ERG exosomal. Con ello se desarrolló la puntuación EXO106 con un VPN del 97,5 % y un valor predictivo negativo (VPP) del 34,5 % para la detección de CP clínicamente significativo (12). Dicha determinación, obtenida del análisis de exosomas en orina sin tacto rectal previo, demostró una precisión con AUC de 0,73, lo que dio lugar al test ExosomeDx (ExoDx Prostate Intelliscore), indicado con el objetivo de reducir el número de biopsias innecesarias en pacientes con o sin biopsia previa.

PCA3

El PCA3 fue el primer marcador molecular descrito en el CP. Es un RNA mensajero no codificante específico de próstata, sobrexpresado por tejido con CP que puede detectarse en orina o tejido tisular. Está menos influido por variaciones del volumen prostático, inflamación, edad o biopsias previas que el PSA. El Progensa PCA3 (Hologic, Marlborough, Estados Unidos) detecta el PCA3 mRNA en orina tras un tacto rectal y genera una puntuación utilizando la ratio PCA3 RNAm / PSA RNAm × 1000. Demostró tener una sensibilidad del 67 % con una especificidad del 83 %, con un VPN del 90 % en pacientes con biopsia previa negativa. Su autorización e indicación son pacientes con biopsia previa negativa con el objetivo de reducir la indicación de biopsias sucesivas innecesarias (13).

4Kscore

La información de los parámetros clínicos y la suma de los valores de PSA y otras calicreínas mejoran la utilidad clínica de determinados biomarcadores. La prueba 4Kscore se realiza en una muestra sanguínea. Diseñada por Vickers y colaboradores, evalúa la combinación de un panel de 4 calicreínas (4K: PSA total, PSA libre, PSA intacto y la calicreína humana 2) introducido en un modelo con variables clínicas (edad, tacto rectal, biopsia previa) (14). El modelo se validó en la cohorte de Róterdam del ERSPC, con 2186 varones, comparando la edad + PSA frente al 4Kscore en la detección de CP con un AUC de 0,637 frente a un AUC de 0,776, respectivamente. Posteriormente, se validó el modelo 4Kscore en 1012 varones con indicación de biopsia para la detección de CP clínicamente significativo, demostrando un AUC = 0,82.

ProsTAV

La longitud telomérica evalúa el envejecimiento celular. El ProsTAV es un biomarcador basado en parámetros clínicos y analíticos (PSA, PSA libre, edad, tacto rectal, biopsia previa) para predecir el riesgo de ser diagnosticado de CP y es el primer biomarcador en CP que introduce en el modelo de regresión logística las variables asociadas al telómero (TAV) evaluadas por una tecnología muy avanzada que mide la longitud telomérica en el núcleo celular de linfocitos. Con una muestra sanguínea, se determina el TAV y así se evalúa el riesgo de padecer CP clínicamente significativo. En un estudio de validación externa, la precisión diagnóstica del ProsTAV demostró un AUC de 0,7 (15).

ConfirmMDx

Ante una biopsia de próstata sistemática negativa, el análisis tisular de los cilindros obtenidos ofrece la oportunidad de conocer los cambios epigenéticos del tejido posiblemente circundante al tejido tumoral. La prueba ConfirmMDx analiza la hipermetilación de tres marcadores evaluados previamente para el CP (GSTP1, APC y RASSF1) en el tejido obtenido en una biopsia negativa (16). Los estudios de validación demuestran que esta prueba tiene un VPN para CP clínicamente significativo del 96 %. Ante un ConfirmMDx con bajo riesgo de detección de CP clínicamente significativo, se puede obviar de forma segura la indicación de una innecesaria biopsia sucesiva.

Conclusiones

El más que previsible aumento de la incidencia del CP junto con el envejecimiento de la población hará que el número de casos de varones con CP se incremente. Reducir el diagnóstico de tumores indolentes, sin impacto en la supervivencia cáncer-específica, ha sido uno de los objetivos en los últimos años. La tendencia actual es evaluar el riesgo de forma individualizada para marcar estrategias de cribado poblacional recomendadas por la Comisión Europea a los Estados miembros.

Conocer los marcadores de los que disponemos en el diagnóstico de CP, tanto por la imagen como en fluidos, es importante para personalizar el manejo de los varones en la consulta de cribado de CP. La medicina de precisión es una realidad en el presente del diagnóstico del CP. La correcta e individualizada

combinación de estas herramientas y de algunas otras que están por venir facilitarán que se diagnostique el CP con mayor precisión y se estratifique el riesgo en cada paciente en concreto, y, por tanto, que se ajuste el manejo en función de las características propias del paciente.

Bibliografía

1. James ND, Tannock I, N'Dow J, Feng F, Gillessen S, Ali SA, et al. The *Lancet* Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. The Lancet. 2024;403(10437):1683-722. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00651-2
2. Galazi M, Rodriguez-Vida A, Ng T, Mason M, Chowdhury S. Precision medicine for prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2014;14(11):1305-15. Disponible en: https://doi.org/10.1586/14737140.2014.972948
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21262
4. Larrañaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sánchez MJ, Pastor-Barriuso R. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3(Supplement 3):iii83-89. Disponible en: https://doi.org/10.1093/annonc/mdq087
5. Graif T, Loeb S, Roehl KA, Gashti SN, Griffin C, Yu X, Catalona WJ. Under Diagnosis and Over Diagnosis of Prostate Cancer. J Urol. 2007;178(1):88-92. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.017
6. Gomez Gomez E, Salamanca Bustos JJ, Carrasco Valiente J, Fernandez Rueda JL, Blanca A, Valero Rosa J, et al. Observational study comparing the accuracy/variability between the ERSPC and the PCPT risk calculators for the prediction of significant prostate cancer in patients with PSA < 10 ng/mL. BMJ Open. 2019;9(11):e031032. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031032
7. Carballido Rodríguez JA, Martínez-Salamanca JI. Medicina personalizada y cáncer de próstata. La realidad de un cambio [Personalized medicine and prostate cancer. The reality of change]. Arch Esp Urol. 2015;68(3):391-400. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25948808/
8. Ponsiglione A, Brembilla G, Cuocolo R, Gutierrez P, Moreira AS, Pecoraro M, et al. ESR Essentials: using the right scoring system in prostate MRI—practice recommendations by ESUR. Eur Radiol. 2024. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00330-024-10792-7
9. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, Leary EO, Garcia J, Knudsen KE, Kelly WK, Gomella LG. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. The Prostate. 2019;79(4):333-9. Disponible en: https://doi.org/10.1002/pros.23739
10. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. Prostate Cancer Early Detection. Version 2.2024. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459
11. Ferro M, Rocco B, Maggi M, Lucarelli G, Falagario UG, Del Giudice F, et al. Beyond blood biomarkers: the role of SelectMDX in clinically significant prostate cancer identification. Expert Rev Mol Diagn. 2023;23(12):1061-70. Disponible en: https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2277366
12. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. Nat Cell Biol. 2007;9(6):654-9. Disponible en: https://doi.org/10.1038/ncb1596
13. Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S, Belzer S, Skog J, O'Neill V, Cochran JS, Brown GA. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2015;18(4):370-5. Disponible en: https://doi.org/10.1038/pcan.2015.40
14. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A Multi-institutional Prospective Trial in the USA Confirms that the 4Kscore Accurately Identifies Men with High-grade Prostate Cancer. Eur Urol. 2015;68(3):464-70. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.021
15. Gómez Gómez E, Cano Castiñeira R, Burgos J, Rodríguez Antolín A, Miles BJ, Martínez Salamanca JI, et al. ProsTAV, a novel blood-based test for biopsy decision management in significant prostate cancer. The Prostate. 2023;83(14):1323-31. Disponible en: https://doi.org/10.1002/pros.24594
16. Wojno KJ, Costa FJ, Cornell RJ, Small JD, Pasin E, Van Criekinge W, Bigley JW, Van Neste L. Reduced Rate of Repeated Prostate Biopsies Observed in ConfirmMDx Clinical Utility Field Study. Am Health Drug Benefits. 2014;7(3):129-34. PMID: 24991397; PMCID: PMC4070628.

Urología

Implicación de las mutaciones de línea germinal de genes de la reparación del ADN en el diagnóstico de cáncer de próstata: ventana terapéutica

El artículo se centra en el impacto de las mutaciones en genes reparadores del ADN, especialmente *BRCA2*, en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata. Destaca la relevancia de las pruebas genéticas para identificar estas mutaciones, lo que permite personalizar el tratamiento y mejorar tanto el pronóstico como la calidad de vida de los pacientes. Se discuten las terapias dirigidas, como los inhibidores de PARP (rucaparib, olaparib, niraparib, talazoparib) y el anticuerpo pembrolizumab, que han mostrado eficacia en pacientes con mutaciones específicas. La incorporación de estas pruebas en la práctica clínica es crucial para desarrollar estrategias de tratamiento más efectivas y accesibles.

Autoras

Patricia Ramírez Rodríguez-Bermejo, Ángeles Sanchís Bonet

Revisión

Juan Carlos Ramírez Fernández[1]

Palabras clave

cáncer de próstata, mutaciones *BRCA2*, terapias dirigidas, inhibidores de PARP, pruebas genéticas, tratamiento personalizado.

patricia.ramirez.ce@ruberinternacional.es
ángeles.sanchis.co@quironsalud.es
https://ramirezurologiaruberint.com/

[1] Unidad de Urología y Litiasis, Hospital Ruber Internacional.

Introducción

El cáncer de próstata (CP) se sitúa como la segunda neoplasia más frecuente en los varones, solo superada por el cáncer de pulmón, según datos de GLOBOCAN. La incidencia de CP es especialmente notable en España, con una tasa ajustada de mortalidad considerablemente alta. Entre los factores de riesgo para el desarrollo del CP destacan la edad, la historia familiar y el origen étnico; de ellos, los dos últimos están fuertemente vinculados a la predisposición genética.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la probabilidad de desarrollar un CP agresivo a los 65 años es del 11,4 % en individuos con antecedentes familiares frente al 1,4 % en la población general (1).

Identificación de genes relacionados con el cáncer de próstata

Las investigaciones genéticas han identificado más de 100 genes que aumentan el riesgo de padecer CP. Entre estos, se ha prestado especial atención a los genes reparadores del ADN, como *BRCA1, BRCA2, HOXb13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHECK2, NBN y TP53*. Un estudio reveló que el 15,6 % de los varones con CP presentaban mutaciones en estos genes y el 10,9 % tenían mutaciones que afectaban a la línea germinal; en estos casos, *BRCA2* es el gen más frecuentemente mutado (2).

Es importante diferenciar las mutaciones somáticas de las germinales, ya que estas últimas se heredan y afectan a todas las células del organismo, mientras que las mutaciones somáticas ocurren en células tumorales debido a la inestabilidad del microambiente tumoral y a la presión que los distintos tratamientos van ejerciendo en las células tumorales que luchan por su subsistencia.

La detección de estas mutaciones es crucial no solo para la detección temprana y el manejo preventivo del cáncer de próstata, sino también para otros tipos de cáncer asociados, como el de mama, el de ovario y el de páncreas. El asesoramiento genético

es fundamental tanto para estos pacientes como para sus familiares.

Por qué es importante hacer la determinación genética en estos pacientes

Además del riesgo de desarrollar cáncer de próstata de forma precoz, es crucial entender las implicaciones de ser portador de la mutación de *BRCA2* en pacientes diagnosticados con esta enfermedad. Esas implicaciones son las siguientes:

1. Tumores más agresivos. Los pacientes con mutación del gen *BRCA2* presentan características histológicas de peor pronóstico, como la intraductal (48 % versus 12 % en pacientes sin mutación germinal) (3).

2. Valores bajos de antígeno prostático específico (PSA) en el momento del diagnóstico. La concentración de PSA en estos pacientes es baja (5,5 ng/ml) comparada con la de aquellos sin la mutación (8,6 ng/ml), lo que podría retrasar el diagnóstico oportuno (3).

3. Peor pronóstico de Gleason y estadiaje. Según estudios retrospectivos (EMBRACE y UKGPCS), los pacientes con mutación de *BRCA2* tienen un grado peor de Gleason (57 % versus 22 %), peor estadiaje local (57 % versus 34 %) y peor estadiaje locorregional (10 % versus 2 %). Esto se traduce en tasas menores de supervivencia libre de metástasis y de supervivencia específica del cáncer a 10 años (50 % y 61 %, respectivamente) en comparación con pacientes sin la mutación (84 % y 85 %) (4, 5).

4. Reclasificación en vigilancia activa. Los pacientes con mutación de *BRCA2* en programas de vigilancia activa presentan una tasa mayor de reclasificación a tumores de peor grado de Gleason a 2, 5 y 10 años (27 %, 50 % y 78 %, respectivamente) en comparación con no portadores (10 %, 22 % y 40 %, respectivamente) (6).

5. Resistencia a castración más rápida. Los estudios retrospectivos y prospectivos indican que los pacientes con mutaciones en genes reparadores del ADN desarrollan resistencia a la castración más rápidamente en casos de CP metastásico hormonosensible (13 meses versus 28 meses y 9,4 meses versus no alcanzar la mediana).

6. Efectividad reducida de taxanos. Los pacientes con mutación en el gen *BRCA2* responden peor al docetaxel (25 % versus 71 % en no portadores) (4).

7. Impacto negativo en la supervivencia. El estudio PROREPAIR-B muestra que las mutaciones de *BRCA2* comprometen significativamente la supervivencia específica del cáncer (17,4 meses versus 33,2 meses) y se comporta como un factor pronóstico independiente para la supervivencia (7).

A quién se lo debemos de hacer según las recomendaciones de las principales guías clínicas

Las guías americanas de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) indican las siguientes circunstancias en las que se recomienda determinar si hay mutaciones germinales, en especial del gen *BRCA* (tabla 1):

- Antecedentes personales de cáncer de próstata con características específicas:
  - Por características tumorales (cualquier edad)
    - Metastásico
    - Histología: grupo de riesgo alto o muy alto
  - Por antecedentes familiares y ascendencia:
    - Al menos 1 pariente consanguíneo cercano con cualquiera de los siguientes cánceres:
      - cáncer de mama a una edad de 50 años o menos
      - cáncer de mama triple negativo a cualquier edad
      - cáncer de mama masculino a cualquier edad
      - cáncer de ovario a cualquier edad
      - cáncer de páncreas a cualquier edad
      - metastásico o grupo de riesgo alto o muy alto a cualquier edad
    - Al menos 3 parientes consanguíneos cercanos con cáncer de próstata (cualquier grado) y/o cáncer de mama en el mismo lado de la familia, incluyendo el paciente con cáncer de próstata.
    - Ascendencia judía asquenazí
- Antecedentes familiares de cáncer. Un individuo afectado (que no cumpla los criterios de prueba anteriores) o no afectado con un pariente consanguíneo de primer grado que cumpla alguno de los criterios mencionados anteriormente (excepto en el caso de individuos no afectados cuyos familiares cumplan criterios solo para decisiones sobre terapia sistémica).

Las guías de la European Urology Association (EUA) incorporan también estas recomendaciones (tabla 2).

Estas recomendaciones de las sociedades científicas proceden de los principales resultados del estudio IMPACT (8) y establecen que los pacientes portadores de mutaciones germinales deberían someterse a cribado del PSA anual comenzando a los 40 años y hasta los 69 debido a que los pacientes portadores de mutaciones del *BRCA2* tienen una incidencia de CP mayor que los no portadores, se diagnostican a una edad más temprana, con mayor proporción de enfermedad de alto riesgo (62 % versus 33 %) y con

Tabla 1. Guías de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2024

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 3.2024
Hereditary Cancer Testing Criteria

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

TESTING CRITERIA FOR PROSTATE CANCER SUSCEPTIBILITY GENES
(Specifically *ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2,* and *HOXB13*[z]) (GENE-A)[a,aa,bb]

Testing is clinically indicated in the following scenarios:

- See General Tumor Criteria on CRIT-1.
- Personal history of prostate cancer with specific features:
  - By tumor characteristics (any age)
    - ◊ Metastatic[p]
    - ◊ Histology
      - – high- or very-high-risk group (see Initial Risk Stratification and Staging Workup in NCCN Guidelines for Prostate Cancer)
  - By family history and ancestry
    - ◊ ≥1 close blood relative[o] with:
      - – breast cancer at age ≤50 y
      - – triple-negative breast cancer at any age
      - – male breast cancer at any age
      - – ovarian cancer at any age
      - – pancreatic cancer at any age
      - – metastatic,[p] high-, or very-high-risk group (see Initial Risk Stratification and Staging Workup in NCCN Guidelines for Prostate Cancer) at any age
    - ◊ ≥3 close blood relatives[o] with prostate cancer (any grade) and/or breast cancer on the same side of the family including the patient with prostate cancer
    - ◊ Ashkenazi Jewish ancestry
- Family history of cancer
  - ◊ An affected (not meeting testing criteria listed above) or unaffected individual with a first-degree blood relative meeting any of the criteria listed above (except unaffected individuals whose relatives meet criteria only for systemic therapy decision-making)[q]

Criteria met → GENE-1

If testing criteria not met, consider testing criteria for other hereditary syndromes → If criteria for other hereditary syndromes not met, then cancer screening as per NCCN Screening Guidelines

Testing *may be* considered in the following scenario:

- Personal history of prostate cancer with intermediate-risk prostate cancer with intraductal/cribriform histology (see Initial Risk Stratification and Staging Workup in NCCN Guidelines for Prostate Cancer) at any age

Fuente. Tomado de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Genetic / Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic V.3.2024.

Tabla 2. Guías de la European Urology Association (EUA)

Recommendations	Strength rating
Consider germline testing in men with multiple family members diagnosed with PCa at age < 60 tears or a family member who died from PCa.	Weak
Offer germline testing in men with a family history of high-risk germline mutations or a family history of multiple cancers on the same side of the family.	Strong
Offer germline testing to patients with breast cancer gene (BRCA) mutations on somatic testing.	Strong

**Genetic counselling is required prior to germline testing.*

Fuente. Tomado de Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2024. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.027

valores de PSA más bajos, lo que puede retrasar el diagnóstico oportuno.

Implicaciones para la práctica clínica

La aplicabilidad clínica de las alteraciones genéticas del CP se articula sobre cuatro escenarios específicos, cada uno con implicaciones y estrategias distintas:

1. Varones sin cáncer de próstata conocido. La identificación temprana de predisposiciones genéticas permite implementar estrategias de vigilancia y prevención más intensivas con el objetivo de reducir el riesgo o detectar el cáncer en sus etapas iniciales y de esa manera mejorar el pronóstico.

El seguimiento de estos pacientes según el protocolo ASGECAP-HUMS debe ser el indicado en la tabla 3.

2. Pacientes con cáncer de próstata en vigilancia activa. Determinar la presencia de ciertas alteraciones genéticas puede influir en las decisiones clínicas, lo que ayuda a respaldar la vigilancia activa o, por el contrario, a optar por un tratamiento más agresivo.

3. Pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado y metastásico. Entender las características genéticas del tumor puede guiar la selección del tratamiento, lo que facilita el acceso a terapias personalizadas. Además, proporciona información crucial sobre el pronóstico y ayuda a predecir la respuesta a diversos tratamientos.

Las terapias dirigidas en estos pacientes se centran, principalmente, en los inhibidores de PARP y un anticuerpo que bloquea el receptor PD-1:

- **Rucaparib.** Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y basado en el estudio TRITON 2, mostró respuesta en el 50,8 % de los pacientes y una reducción significativa de la concentración de PSA (9).

- **Olaparib.** Aprobado por la FDA, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), mostró una reducción del 66 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el estudio PROfound y mejoró la supervivencia libre de progresión radiográfica y la supervivencia global (10). La combinación de olaparib con abiraterona está aprobada a partir de los resultados del estudio PROPEL (11) en primera línea de CP resistente a la castración metastásico (mCPRC) en pacientes que pueden haber recibido quimioterapia en primera línea de metastásico hormonosensible, pero no abiraterona. Con una reducción del riesgo de progresión radiológica global del 35 % (50 % en pacientes HRR [*homologous recombination repair*] con mutaciones y 24 % en los que no las tienen), recibió la aprobación de la EMA en noviembre del 2022. Los datos de supervivencia global son inmaduros en la actualidad.

- **Niraparib.** El tratamiento combinado con niraparib más abiratenona con prednisona (AAP) alargó significativamente la rPFS (*radiographic*

Tabla 3. Protocolo ASGECAP-HUMS

Familiares sin CP candidatos a asesoramiento genético vinculado al CP.			
Iniciar estudio a los **40 años** o **5 años antes del diagnóstico en el familiar afectado.**			
Umbrales de PSA sugeridos para la toma de decisiones en portadores de mutaciones, sobre todo ante la línea germinal *BRCA1* y *BRCA2*, y, en general, ante la sospecha de CP hereditario.			
Los umbrales de PSA sugeridos corresponden al límite alto de normalidad ajustado a la edad referido en diferentes series.	**Edad**		
	≤ 49 años	50-59 años	60-69 años
Seguimiento anual (PSA y tacto rectal)	< 0,75	< 1,0	< 1,5
Remitir a urología para valorar biomarcadores, resonancia magnética y, en su caso, biopsia.	≥ 0,75	≥ 1,0	≥ 1,5

Nota. CP: cáncer de próstata. PSA: antígeno prostático específico.
Fuente. Modificado de Cheng HH, Pritchard CC, Montgomery B, Lin DW, Nelson PS. Prostate Cancer Screening in a New Era of Genetics. Clin Genitourin Cancer. 2017;15(6):625-8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.05.024

progression-free survival) en pacientes con mCPRC con alteración de genes de reparación de la recombinación homóloga en comparación con el tratamiento estándar con AAP (12).

• **Talazoparib.** La combinación de talazoparib con enzalutamida ha demostrado en el estudio TALAPRO 2 una reducción en el riesgo de progresión radiológica del 76 % para pacientes con *BRCA2* mutado y del 29 % en pacientes sin mutación (13).

• **Pembrolizumab.** Aprobado por la FDA para tumores con deficiencia de reparación de discrepancias y alta inestabilidad microsatélite. En el estudio KEYNOTE-199, mostró una supervivencia global de 9,5 meses para pacientes con expresión de PDL1, 7,9 meses sin expresión de PDL1 y 14,1 meses para enfermedad metastásica ósea, independientemente de la expresión de PDL1 (14).

Conclusión

La identificación de mutaciones en genes reparadores del ADN, especialmente *BRCA2*, ha revolucionado el diagnóstico y el tratamiento del CP. El desarrollo y la aprobación de inhibidores de PARP han sido fundamentales en el tratamiento de pacientes con estas mutaciones.

La incorporación de pruebas genéticas en la práctica clínica permite personalizar el tratamiento, lo que mejora tanto los resultados como la calidad de vida de los pacientes. Por tanto, es crucial fomentar la colaboración multidisciplinaria y esforzarse por mejorar la accesibilidad de estas pruebas para nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. J Natl Cancer Inst. 2016;108(10). Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/djw110
2. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, O'Leary E, Garcia J, Knudsen KE, Kelly WK, Gomella LG. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. The Prostate. 2019;79(4):333-9. Disponible en: https://doi.org/10.1002/pros.23739
3. Isaacsson Velho P, Silberstein JL, Markowski MC, Luo J, Lotan TL, Isaacs WB, Antonarakis ES. Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline DNA-repair gene mutations in prostate cancer. The Prostate. 2018;78(5):401-7. Disponible en: https://doi.org/10.1002/pros.23484
4. Nientiedt C, Heller M, Endris V, Volckmar AL, Zschäbitz S, Tapia-Laliena MA, et al. Mutations in *BRCA2* and taxane resistance in prostate cancer. Sci Rep. 2017;7(1):4574. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-017-04897-x
5. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, et al. Effect of *BRCA* Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. Eur Urol. 2015;68(2):186-93. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.022
6. Carter HB, Helfand B, Mamawala M, Wu Y, Landis P, Yu H, et al. Germline Mutations in *ATM* and *BRCA1/2* Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. Eur Urol. 2019;75(5):743-9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.021
7. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2019;37(6):490-503. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.18.00358
8. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in *BRCA2* Mutation Carriers. Eur Urol. 2019;76(6):831-42. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.019
9. Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a *BRCA1* or *BRCA2* Gene Alteration. J Clin Oncol. 2020;38(32):3763-72. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.20.01035
10. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;383(24):2345-57. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022485
11. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(10):1094-108. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00382-0
12. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2023;41(18):3339-51. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.22.01649
13. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, Castro E, Dorff T, Stirling A, Stenzl A, Fleming MT, Higano CS, Saad F, Buttigliero C, van Oort IM, Laird AD, Mata M, Chen HC, Healy CG, Czibere A, Fizazi K. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(9):1250-1264. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00376-4
14. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes CJ, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. J Clin Oncol. 2020;38(5):395-405. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.19.01638

Urología

Tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo

El cáncer de próstata, al igual que otras neoplasias, se estratifica según el riesgo de progresión. Este riesgo junto con las preferencias del paciente son el eje principal en la selección de tratamientos individualizados. Presentamos un caso clínico de cáncer de próstata de alto riesgo a lo largo de su evolución.

Autores

Estefanía Linares-Espinós[1,2,4]
Juan Ignacio Martínez-Salamanca[1,2,3]
Antonio Allona[1]

Palabras clave

cáncer de próstata, resonancia magnética multiparamétrica, radioterapia, PET PSMA, asesoramiento genético.

urologia.rbi@ruberinternacional.es
https://urologiaruber.com/

[1] Servicio de Urología, Hospital Ruber Internacional. [2] Instituto Lyx Urología. [3] Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid. [4] Hospital Universitario La Paz.

Introducción

Se recomienda que los varones mayores de 50 años (a los 45 años de edad si tienen antecedentes familiares de cáncer de próstata) acudan a su médico de familia o al urólogo para una primera determinación del antígeno prostático específico (PSA). Se trata de una determinación sanguínea que está indicada para la detección precoz del cáncer de próstata. En la actualidad, se diagnostican más de 35 000 casos de cáncer de próstata en España al año; de ellos, el 5 % son metastásicos al diagnóstico (1). La detección precoz permite identificar esos tumores en una fase temprana y es posible individualizar el tipo de tratamiento según las características y la agresividad de la neoplasia, así como las preferencias del paciente, ya que los tratamientos no están exentos de complicaciones.

Caso clínico

Se trata de un varón de 54 años, remitido por su médico de cabecera con un PSA de 5,15 ng/dl. Se le hace la analítica en una revisión anual de la empresa. Antes había tenido una concentración del PSA de 4 ng/dl.

Figura 1. Lesión PIRADS 5 posterior en una resonancia magnética multiparamétrica

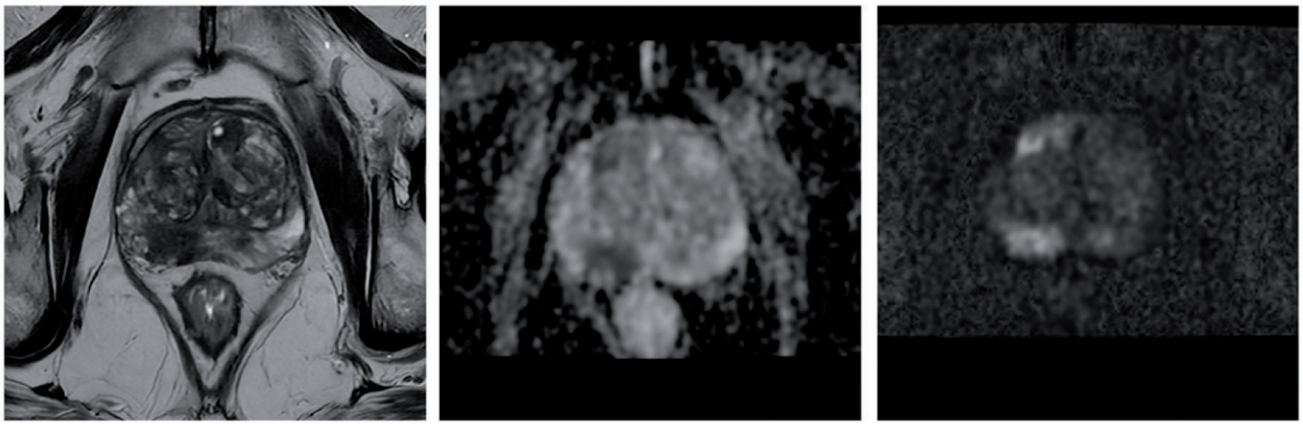
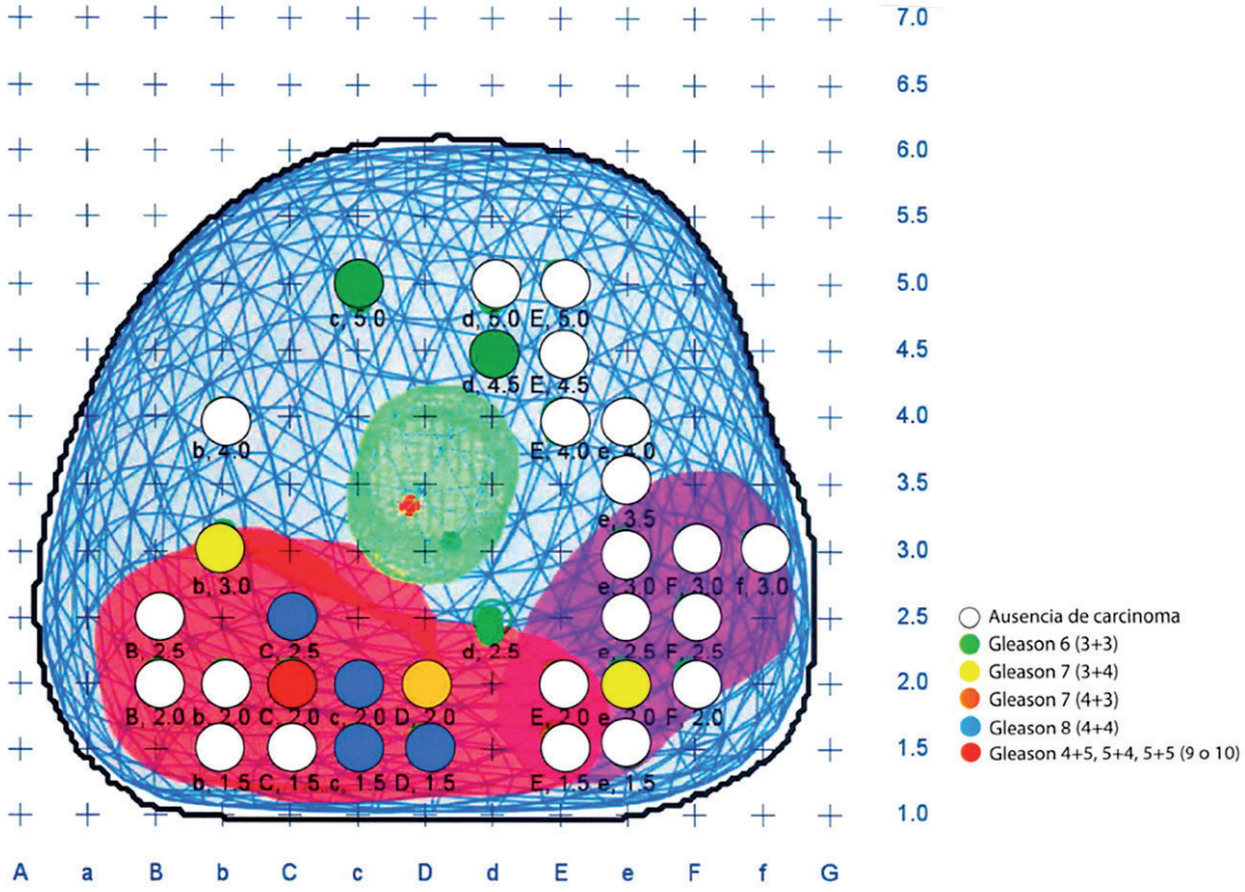


Figura 2. Resultados resumidos en un esquema de planificación de biopsia Focalyx®



Valorado en la consulta, refiere antecedentes de un tío fallecido por cáncer de próstata, que su padre fue intervenido de cáncer de próstata y que tiene una prima en tratamiento por cáncer de mama. Dados los antecedentes familiares, se solicita una resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) como paso previo para dirigir la toma de muestras en una posible biopsia de próstata. El informe de la RMmp describe una lesión PIRADS 5 posterior que se extiende bilateralmente, así como otra PIRADS 4 posterolateral izquierda (figura 1).

Se practica una biopsia de fusión transperineal bajo sedación, con *software* Focalyx®, que superpone la imagen de la RMmp sobre la ecografía a tiempo real. Con la toma de más de 25 cilindros, se diagnostica adenocarcinoma de próstata con Gleason 9 (4+5) en 1 cilindro, Gleason 8 (4+4) en 4 cilindros, Gleason 7 (3+4) en 3 cilindros y Gleason 6 (3+3) en 2 cilindros (figura 2).

Se trata de un cáncer de próstata de alto riesgo (adenocarcinoma de próstata Gleason > 8). Para conocer la extensión de la enfermedad, se hizo un estudio de imagen previa a la selección del tratamiento. Se indicó que se hicieran pruebas de imagen convencionales (TAC y gammagrafía ósea) y se confirmó la ausencia de metástasis, por lo que se podía aplicar tratamiento con intención curativa. Tras una conversación en la que se evaluaron los beneficios y los riesgos de las dos opciones principales de tratamiento, cirugía o radioterapia, se indicó la cirugía dada la edad del paciente y los antecedentes familiares.

El paciente fue intervenido de prostatectomía radical robótica da Vinci con linfadenectomía extendida. Durante el posoperatorio tuvo una evolución clínica sin incidencias y se le dio el alta para que se fuera a casa con sonda vesical mantenida durante 10 días. A la revisión con resultados acudió con buen estado general, continente y sin precisar protector.

Los resultados del análisis anatomopatológico confirmaron que era un adenocarcinoma de próstata con Gleason 8 (4+4) ISUP 4 en el 45 % del volumen prostático, con extensión a la cápsula prostática y márgenes quirúrgicos negativos. El patrón cribiforme estaba presente en el 85 % del patrón 4, sin identificar patrón intraductal. El estudio de las adenopatías o ganglios linfáticos no evidencia enfermedad localmente avanzada.

Se le explicaron al paciente los resultados, que corresponden a un tumor de alto riesgo pT3apN0 (0/16) R0, y que hay que confirmar las cifras de PSA tras la cirugía. En la visita de revisión posterior, se confirma que la concentración es inferior a 0,04 ng/dl, que es el valor considerado indetectable. El paciente fue informado de la posibilidad de tratamiento con radioterapia adyuvante (inmediatamente posterior a la cirugía) o radioterapia de rescate (en el caso de una elevación del PSA por encima de 0,20 ng/dl). Se decide de forma conjunta con el paciente no aplicar radioterapia adyuvante. El paciente sigue revisiones en la consulta con determinaciones periódicas de PSA y el tratamiento con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa para la disfunción eréctil. La respuesta es buena.

A los 35 meses de la cirugía empezó a aumentar el valor del PSA. Cuando este era de 0,26 ng/dl, solicitamos la prueba de imagen PET-PSMA, que confirmó la ausencia de enfermedad visible con afinidad por el radio trazador PSMA, por lo que se consideró que el paciente tenía una recidiva bioquímica pura. Se remitió al Servicio de Oncología Radioterápica, donde recibió tratamiento del lecho de la prostatectomía. Tras un seguimiento posterior de 2 años, el paciente presentaba un valor del PSA inferior a 0,04 ng/dl, lo que indica que a los 5 años del diagnóstico no padece cáncer.

Discusión

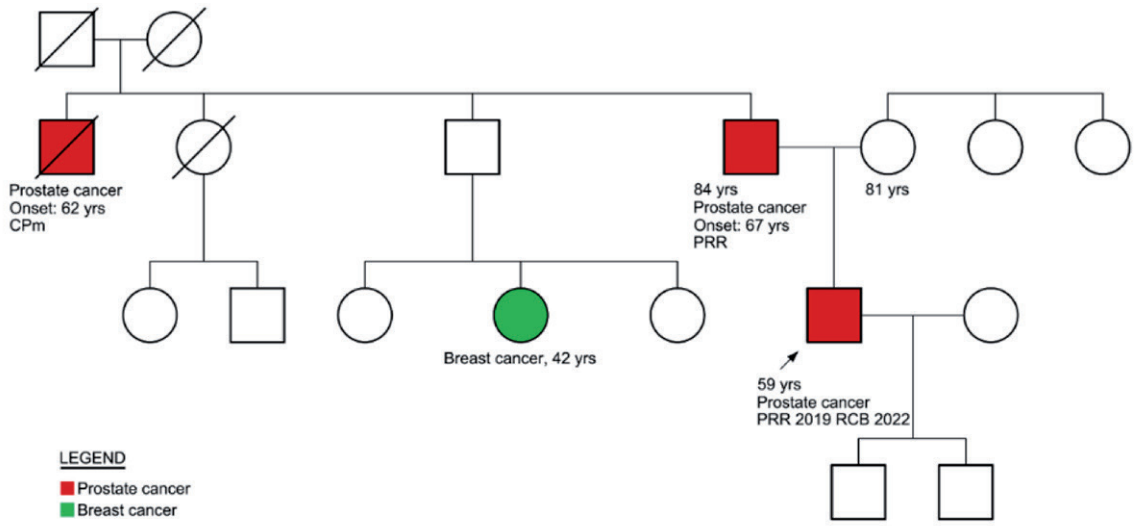
La estratificación del riesgo de un tumor predice el pronóstico. En el caso de tumores de alto riesgo, definidos por Gleason > 8 o PSA > 20 ng/dl o enfermedad extracapsular > cT3 al tacto, el riesgo de necesitar más de un tratamiento a lo largo de la evolución de la enfermedad es mayor en comparación con tumores de riesgo bajo o riesgo intermedio.

En el caso del cáncer de próstata, existen múltiples opciones de tratamiento y es labor del clínico informar adecuadamente a los pacientes de a cuáles es candidato. La vigilancia activa debe ser el estándar de tratamiento en los tumores de bajo riesgo (Gleason 6 y PSA < 10 ng/dl), así como de los tumores de riesgo intermedio (Gleason 7 o PSA = 10-20 ng/dl o cT2), que pueden tratarse de múltiples formas.

Existen en la actualidad diversas opciones, como la terapia focal (tratar el foco tumoral, vigilando el resto de la glándula prostática), la cirugía radical mínimamente invasiva (extirpar la próstata junto con las vesículas seminales) y la radioterapia (radioterapia externa o braquiterapia) (2). Las secuelas que se derivan de cada tratamiento ayudan en la toma de decisiones sobre cuál aplicar. Es secuela de los tratamientos la disfunción eréctil, que es menor cuando se aplica terapia focal o cirugía robótica con preservación neurovascular, siempre teniendo en cuenta la situación eréctil basal anterior a la aplicación del tratamiento como punto de partida. La incontinencia urinaria es una de las secuelas más temidas por los pacientes y cirujanos, si bien se ha logrado minimizar. En especial, se ha aumentado la continencia precoz con la cirugía robótica. Por otra parte, la incontinencia urinaria es una secuela infrecuente en los tratamientos con radioterapia o terapia focal. Dada la proximidad de la próstata con el recto, los pacientes tratados con radioterapia pueden presentar secuelas como la proctitis. Puede presentarse, igualmente, hematuria a lo largo del seguimiento.

Por todo ello, la medicina personalizada en el cáncer de próstata es una realidad en la práctica clínica actual al valorar cada tratamiento. Considerando el caso clínico expuesto, debemos poner el foco en los antecedentes familiares (figura 3).

Figura 3. Árbol familiar de antecedentes oncológicos



Se ha visto que presentar un diagnóstico de cáncer de próstata de alto riesgo en edad temprana (< 60 años), con antecedentes familiares, aconseja el estudio genético con el fin de poder ofrecer asesoramiento genético en busca de posibles mutaciones hereditarias (línea germinal). Dichas recomendaciones están ya presentes en las guías internacionales (3). En el caso clínico, debido al momento en que el paciente se diagnosticó, fue evaluado con pruebas de imagen convencionales (TAC y gammagrafía ósea). Hoy en día, los tumores de alto riesgo que hacen dudar de la extensión de la enfermedad deben ser evaluados con el uso de PET-PSMA, que es una prueba más específica que las convencionales, en especial respecto a la metástasis en otro punto y a la afectación ganglionar (4). Hay casos para los que, tras la cirugía, se necesita un tratamiento multimodal (por ejemplo, si persisten los valores altos de PSA o si hay afectación ganglionar > 2). Sin embargo, algunos casos pueden ser discutidos sopesando la relación beneficio-riesgo del tratamiento complementario. Los datos de los estudios nos permiten saber que en caso de PSA indetectable en el posoperatorio, a pesar de que haya un tumor Gleason 8 o con extensión extracapsular pT3a, no hay diferencias en la supervivencia global entre aplicar radioterapia adyuvante o aplicar radioterapia de rescate precoz (5). Sin embargo, los estudios mostraron que se producía deterioro de los resultados funcionales, principalmente mayor incontinencia, en quienes recibían radioterapia próxima a la cirugía.

Ya que se trata de una enfermedad con múltiples posibilidades de tratamiento, debemos tomar las decisiones terapéuticas basándonos en las pruebas, siempre individualizando la elección según las características de la enfermedad y las preferencias del paciente, y apoyados en equipos multidisciplinares que tratan el cáncer de próstata a lo largo de la evolución natural de la enfermedad.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. Madrid: SEOM; 2024. 40 p. Disponible en: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf
2. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2024. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.027
3. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Bitting R, Chapin B, et al. NCCN GUIDELINES® INSIGHTS: Prostate Cancer, Version 3.2024. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(3):140-50. Disponible en: https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0019
4. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet. 2020;395(10231):1208-16. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7
5. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. Lancet. 2020;396(10260):1422-31. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31952-8

Endocrinología

La composición corporal en el manejo metabólico de los pacientes

La obesidad se ha convertido en una de las enfermedades crónicas más frecuentes en nuestra sociedad. Su diagnóstico requiere ir más allá del índice de masa corporal e incorporar técnicas de composición corporal. Dichas herramientas permiten caracterizar mejor al paciente identificando los puntos clave sobre los que actuar. De esta manera, es posible personalizar el tratamiento y dirigir la pérdida de peso para favorecer la eliminación de masa grasa y evitar la pérdida de masa muscular.

Autores

José Atencia Goñi, Susana Monereo Megías, Juan Carlos Percovich Hualpa

Revisión

Susana Monereo Megías[1]

Palabras clave

obesidad, composición corporal, bioimpedancia, masa grasa.

https://www.ruberinternacional.es/es/cuadro-medico/equipos/equipo-dra-susana-monereo-megias

[1] Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Ruber Internacional.

Introducción

La obesidad, entendida como el exceso y disfunción de tejido adiposo (adiposopatía), se ha convertido en una de las enfermedades crónicas más frecuentes en nuestra sociedad. De acuerdo con datos de la guía GIRO, recién publicada, el 23,8 % de la población española sufre obesidad en sus distintos grados y el 61,6 % tiene sobrepeso. Este problema creciente se ha encontrado con dificultades para su clasificación correcta. El índice de masa corporal (IMC) es un buen indicador epidemiológico de obesidad, pero no lo es en la práctica clínica porque no mide la adiposidad, ni en cantidad ni en localización ni en su disfunción. A pesar de ello, se sigue utilizando en la consulta por su sencillez; sin embargo, su uso único se desaconseja desde hace años. Ya en el posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) de 2016 se recomendaba sustituirlo siempre que fuera posible por técnicas de composición corporal que permitan un abordaje más completo del estado metabólico del paciente.

Clasificación y definiciones

La evaluación del paciente con enfermedad adiposa, además de la exploración general, exige valorar la composición corporal para diferenciar la masa grasa de la masa libre de grasa, la masa magra y el agua corporal, entre otros parámetros. La distribución de la grasa también es importante, por lo que podemos añadir la circunferencia de cintura y la de cadera. También exige conocer su situación funcional y metabólica mediante parámetros analíticos, como resistencia a la insulina, lípidos, marcadores de inflamación o adipocinas y, por supuesto, abordar en la historia clínica el inicio y las formas de progresión de la enfermedad, la historia familiar, los hábitos de vida y la presencia de comorbilidades. Todo ello permite establecer el fenotipo del paciente, conocer su estado metabólico, valorar su riesgo y plantear un tratamiento lo más personalizado posible.

Sumados al cálculo del IMC y del perímetro de cintura/cadera, hay diversas técnicas de composición corporal. Sus principales características se resumen en la tabla 1; en ella no se recoge la ecografía aunque, desde el punto de vista nutricional, su uso se aprecia cada vez más en los ingresos hospitalarios. Los resultados de ecografía grasa están en proceso de validación en la actualidad.

La mayoría de las consultas utilizan la bioimpedancia (BIA) o la ecografía por su menor necesidad de espacio físico, su falta de radiación y sus buenos resultados. En el Hospital Ruber Internacional disponemos de una BIA InBody multifrecuencia que utilizamos a diario con su *software* dedicado, lo que permite la caracterización

Tabla 1. Resumen de las principales técnicas de composición corporal

	Bioimpedancia	DEXA	BOD-POD	TAC y RM
Fundamento	Conductividad de los tejidos	Absorciometría de rayos X de energía dual	Cambios de volumen y densidad	Rayos X o campo electromagnético
Distribución anatómica	5 cilindros corporales	Anatómica	No regionalización	Según zona expuesta
Compartimentos	Multicompartimento	Masa grasa, magra y hueso	Masa grasa y no grasa	Masa grasa y resto de tejidos
Ventajas	Barato, rápido Parámetros con valor pronóstico	*Gold standard*	Investigación	*Gold standard* Composición regional Tridimensional Precisión grasa
Inconvenientes	Basado en modelos poblacionales Errores por actividad física, temperatura, tercer espacio	Radiación Basado en modelos poblacionales Volumen limitado de paciente Tiempo en consulta No grasa ectópica	Volumen limitado de paciente Tercer espacio	Radiación Necesidad de equipo voluminoso Tiempo y coste

Nota. BOD-POD: pletismografía; TAC: tomografía axial computarizada; RM: resonancia magnética.
Fuente. Adaptado de Ceniccola GD, Castro MG, Piovacari SMF, Horie LM, Corrêa FG, Barrere APN, et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. Nutrition. 2019;62:25-31. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.028

de nuestros pacientes y la personalización en el tratamiento y seguimiento.

Mediante BIA se obtienen varios parámetros de composición. Para la evolución no debemos tener en cuenta solo el peso o los cambios en la masa grasa; son de gran relevancia las alteraciones del agua intra y extracelular y en las proteínas para conocer el estado nutricional del paciente y los cambios en la masa muscular. La multifrecuencia segmental estima la masa magra y grasa por compartimentos y obtiene índices que cuantifican la grasa visceral, cuya importancia desde el punto de vista cardiovascular es capital. A modo de resumen se indican a continuación los parámetros más importantes que se utilizan en la valoración global del paciente:

- Masa magra. Cantidad total de masa no grasa y no ósea en kilogramos. Existe un análisis segmentario que permite identificar tronco, brazos y piernas. Los valores se calculan a partir de la cantidad de agua, proteínas y minerales.

- Masa grasa. Cantidad total en kilogramos de grasa del cuerpo. Se puede segmentar, como la masa magra.

- Área de grasa visceral (AGV). Índice que estima la grasa dentro del cilindro del tronco que podría considerarse visceral. Proporciona un valor y una gráfica que debe ser inferior a 100 para considerarse normal.

- Agua intracelular (AIC). Marcador de hidratación celular. Los valores altos suelen estar acompañados de un estado nutricional bueno y de la presencia de masa muscular adecuada.

- Agua extracelular (AEC). Marcador de presencia de edemas o exceso de hidratación. Se eleva en segmentos con alta conductividad provocada por la presencia de inflamación o de prótesis metálicas.

- Relación entre agua total y extracelular (IAEC). Permite identificar alteraciones globales del agua corporal. Su aumento suele indicar edema. Su disminución suele indicar desnutrición o deshidratación.

- Índice masa muscular/grasa (IM/G). Permite establecer el cambio de masa grasa y muscular durante el proceso. Idealmente, debe ser superior a 1 e ir subiendo con la pérdida de peso, lo que indica que se pierde en proporción masa grasa y se gana masa muscular.

- Índice de masa músculoesquelética (IMME). Relación entre la masa muscular estimada de

las cuatro extremidades y la altura. Se utiliza en los consensos internacionales para identificar pacientes con sarcopenia.

• Ángulo de fase. Representación de la integridad de la membrana celular y alteraciones del balance hídrico. Se mide en grados y su valor se basa en la resistencia de los tejidos al paso de la corriente eléctrica y la reactancia de las membranas celulares. Expresa la cantidad y calidad de la masa de tejidos blandos y se utiliza como marcador de desnutrición. Es un parámetro muy utilizado por su valor pronóstico. Sus valores se expresan gráficamente en el BIVA (*bioelectrical impedance vector analysis*), que permite clasificar mejor las relaciones obesidad/musculación y caquexia/hidratación.

En unidades de cuidados intensivos se ha visto que tanto el descenso del ángulo de fase como el aumento de la IAEC se asocian con mortalidad. Mientras que la cantidad de masa muscular no da información sobre la calidad del músculo, sí que se ha encontrado correlación entre el ángulo de fase y el desempeño funcional a través de la fuerza de agarre, o *grip test*.

Casos clínicos

Caso 1

Se trata de un varón de 22 años que acude a la consulta para valoración y en busca de pérdida de peso. Siempre ha tenido sobrepeso. Considera que come mucho y picotea; además, bebe alcohol. Hace deporte dos veces a la semana. La antropometría muestra un IMC de 33 con un perímetro de cintura de 106 cm (obesidad de grado 1). Los datos de composición corporal basales y del resto de los datos obtenidos en las visitas se recogen en la tabla 2.

El porcentaje de grasa corporal inicial fue del 26,6 % con una masa muscular de 46,5 kg. Esos datos muestran que, aunque el IMC indique que tiene obesidad, teniendo en cuenta el porcentaje de grasa corporal y

Tabla 2. Resumen de datos de composición corporal del caso clínico 1

Talla = 181 cm	Primera visita	2 meses	4 meses	7 meses	Valores normales
Peso (kg)	108	102,7	97,1	95,5	61,3-82,9
IMC (kg/m²)	33	31,3	29,6	29,2	18,5-25
PC (cm)	106	105	103	103	< 102
ACT (L)	57,8	55,2	54,1	53,9	40,5-49,5
Agua intracelular (L)	37,2	35,2	34,7	34,4	25,1-30,7
Proteínas (kg)	16,1	15,3	14,8	14,9	10,9-13,3
IAEC	0,356	0,362	0,365	0,362	0,360-0,390
Masa muscular (kg)	46,5	43,9	42,8	42,9	31-37,8
Masa grasa (kg)	28,7	27	23	21,6	8,7-17,3
% grasa	26,6	26,3	23,7	22,6	10-20
AGV (cm²)	122,9	118,9	102,9	92,9	< 100
Masa ósea (kg)	4,5	4,31	4,3	4,23	3,09-3,77
Masa celular total (kg)	53,3	50,5	49,1	49,3	36-44
IMME (kg/m²)	9,8	9,4	9,1	9,2	> 6
Ángulo de fase (˚)	8,4	7,6	7,4	7,8	5-7
IM/G	1,62	1,62	1,86	1,98	> 1
IMM/P	0,430	0,427	0,440	0,449	> 0,300
Peso perdido (kg)		5,3	10,9	12,5	
% peso perdido		4,9	10,09	11,57	

Nota. IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de cintura. ACT: agua corporal total; IAEC: relación entre agua total y extracelular; AGV: área de grasa visceral; IMME: índice de masa músculoesquelética; IM/G: índice de masa muscular/grasa; IMM/P: índice de masa muscular/peso.

la elevada masa muscular, sería más adecuado decir que la situación es de sobrepeso. La alta AIC y el ángulo de fase confirman que su estado nutricional es óptimo y que está musculado. La IAEC muestra que la hidratación celular es alta y no hay edema.

El paciente comenzó el tratamiento con semaglutida y se fue escalando la dosis desde 0,25 mg semanal hasta llegar a 1 mg, junto con medidas de dieta y ejercicio. Aunque el tratamiento en general fue bien tolerado, presentó efectos secundarios, como pirosis, molestias abdominales y náuseas leves, que se resolvieron con el tiempo. Además, constató que controlaba bastante el hambre y le había aumentado la saciedad, lo que favoreció que se disminuyera la ingesta calórica diaria y redujo al mínimo las transgresiones.

La evolución de la composición corporal en las tres visitas siguientes mostró un descenso de peso de 12,5 kg, que supone el 11,57 % del peso corporal inicial. Con arreglo al IMC, pasó de obesidad de grado 1 a sobrepeso de grado 2, con una pérdida de 7,1 kg de masa grasa, lo que normalizó el porcentaje de grasa, que pasó del 26,6 % al 22 %. El valor de agua corporal total (ACT) descendió de 57,8 L a 53,9 L, lo que mejoró la IAEC hasta 0,362. El AGV mejoró desde 122,9 cm^2 hasta situarse por debajo de 100 cm^2, lo que indica pérdida de grasa visceral durante el proceso, también objetivada en paralelo en el perímetro de la cintura, que se normalizó en 103 cm.

Caso 2

Mujer de 35 años sin antecedentes de interés que acude por aumento progresivo de peso. Refiere pérdida de sensación de saciedad e ingesta de grandes cantidades de comida, asociadas con vida sedentaria por teletrabajo. Ya no hace ejercicio y solo sale a caminar. La valoración inicial muestra los siguientes valores: IMC = 33,6, grasa corporal = 43,9 %, AGV = 214 cm^2,

Tabla 3. Resumen de datos de composición corporal del caso 2

Talla = 169 cm	Primera visita	2 meses	4 meses	8 meses	12 meses	Valores normales
Peso (kg)	95,9	86,3	80,3	73,1	73,2	51-69
IMC (kg/m^2)	33,6	30,2	28,1	25,6	25,6	18,5-25
CC (cm)	100/130	95/123	88/110	86/106	85/102	< 88
TAS/TAD (mmHg)	139/81	120/76	100/60	110/70	100/70	< 130/85
ACT (L)	38	37,2	35,6	35	37,5	37,3-21,7
Agua intracelular (L)	23,7	23,1	21,9	21,7	23	18,9-23,1
Proteínas (kg)	10,2	10	9,4	9,3	9,9	8,2-10
IAEC	0,377	0,380	0,385	0,380	0,385	0,360-0,390
Masa muscular (kg)	28,8	28,1	26,5	26,3	28	22,9-27,9
Masa grasa (kg)	43,9	35,3	31,7	25,1	21,9	12-19,2
% grasa	45,8	40,9	39,6	34,4	29,9	18-30
AGV (cm^2)	214	177,7	150	115,5	92,4	< 100
Masa ósea (kg)	3,17	3,15	2,98	3,05	3,26	2,33-2,85
Masa celular total (kg)	33,9	33,1	31,3	31,0	32,9	27,1-33,1
IMME	7,6	7,3	7,4	6,9	7,2	> 5
Ángulo de fase (°)	5,6	5,3	5,3	5,4	5,2	5-7
IM/G	0,66	0,76	0,83	1,06	1,28	> 1
IMM/P	0,300	0,325	0,330	0,364	0,383	> 0,250
Peso perdido (kg)		9,3	15,6	22,8	22,7	
% peso perdido		9,7	16,2%	23,7%	23,27	

Nota. IMC: índice de masa corporal; CC: perímetro de cintura/cadera; TAS/TAD: tensión arterial sistólica/diastólica; ACT: agua corporal total; IAEC: relación entre agua total y extracelular; AGV: área de grasa visceral; IMME: índice de masa músculoesquelética; IM/G: índice de masa muscular/grasa; IMM/P: índice de masa muscular/peso.

perímetro de cintura = 100 cm (tabla 3). Se trata, por tanto, de una mujer con obesidad, medida tanto por el IMC como por la grasa corporal (> 35 %) de distribución central.

La paciente empezó el tratamiento con cambios del estilo de vida y semaglutida semanal con aumento progresivo hasta 0,5 mg. A los 2 meses, la tolerancia fue buena y se subió la dosis a 1 mg/semana, que se mantuvo hasta la cuarta visita, a los 8 meses. En la última visita, la paciente no había podido seguir el tratamiento de forma constante por falta de abastecimiento del fármaco. Durante el proceso, refirió buen control del hambre y la saciedad, sin ningún efecto adverso.

La evolución de los parámetros de composición corporal muestra una pérdida de peso de 22,7 kg (23,27 %) y que el IMC pasó de obesidad de grado 1 a sobrepeso, con una importante reducción del porcentaje de grasa corporal. El efecto máximo se consiguió a los 8 meses y la paciente fue capaz de mantener el cambio de hábitos a pesar de no recibir la dosis completa del fármaco. El AGV descendió a valores normales y la masa muscular se mantuvo dentro de la normalidad aunque se aprecia un descenso del ACT, que así queda dentro de los límites normales. En esta paciente se constata una mejora importante de la relación músculo/grasa, que pasa de 0,6 al inicio a 1,28 al final del tratamiento. Por tanto, no solo ha perdido peso, sino que ha mejorado la composición corporal.

Discusión

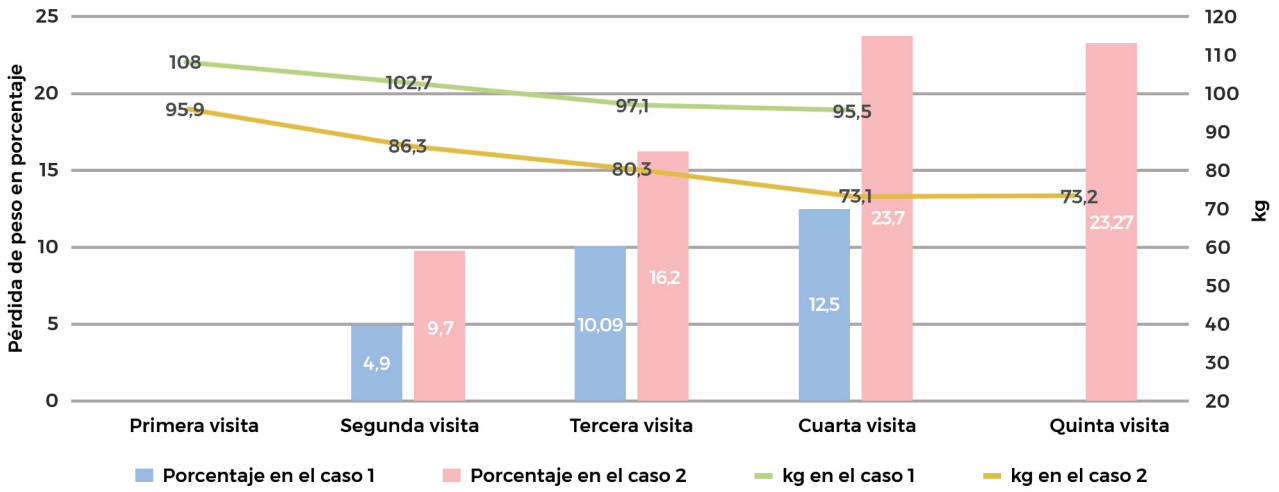
La interpretación completa de todos los parámetros que extrae la BIA nos permite tener una imagen mucho más clara del estado metabólico del paciente y clasificarlo adecuadamente. De esta forma, encontramos sobrepeso graso o normopeso graso en pacientes que por el valor del IMC tienen normopeso o sobrepeso, pero que superan el límite de grasa total para su sexo. También podemos determinar que al inicio el paciente tiene sarcopenia o que aparece a lo largo del tratamiento y, así, identificar el riesgo cardiometabólico en pacientes con baja masa muscular y alta grasa visceral.

El caso 1 es interesante por el perfil de agua corporal que presenta y su evolución. Se trata de un paciente con masa muscular alta y buenos parámetros nutricionales que durante el proceso pierde ACT con un descenso estimado de la masa muscular de 3,6 kg. Sin el resto de los parámetros no sabríamos si verdaderamente el paciente ha perdido agua, grasa o músculo.

En el caso 2 se puede observar que, partiendo del mismo IMC, la situación es completamente diferente con un porcentaje de grasa total y visceral muy importante. La paciente consiguió perder más de 20 kg, manteniendo el valor de músculo y mejorando todos los parámetros de composición corporal. Llama la atención que de los 8 a los 12 meses, coincidiendo con la discontinuación de semaglutida, se mantuvo el peso, pero aumentó el ACT a expensas del AIC. Podría existir un efecto farmacológico de disminución de agua, lo que hace necesario que se elaboren más estudios.

Ambos casos expuestos muestran que en el proceso de pérdida de peso se observan cambios de la composición que permiten dirigir la terapia; así, la pérdida significativa de músculo podría obligar

Figura 1. Peso perdido entre visitas en kg y en porcentaje



a detener el proceso, variar la ingesta de proteínas en la dieta y reorganizar la actividad física introduciendo ejercicios de fuerza según los grupos musculares que estén más afectados. En otras ocasiones se producen descensos de agua por presencia de sobrecarga hídrica sin cambios en la masa grasa que no consiguen que disminuya el riesgo cardiovascular. La pérdida de peso debe buscar la mejor composición corporal posible.

Conclusiones

La valoración con BIA de pacientes que consultan por exceso de peso consigue diagnosticar con más precisión la enfermedad. Conocer la composición corporal y ver su evolución permite personalizar el tratamiento, ayuda y motiva al paciente a seguirlo y facilita distinguir pacientes con mala situación nutricional. Todo ello contribuye a predecir el pronóstico y las complicaciones de la obesidad como enfermedad adiposa crónica.

Es necesario monitorizar el descenso de peso mediante las variables de composición corporal para asegurar la mejora de los parámetros de grasa corporal y vigilar el grado de hidratación y de masa muscular para prevenir la sarcopenia.

Bibliografía de consulta

Aguas-Ayesa M, Yárnoz-Esquiroz P, Perdomo CM, Olazarán L, Vegas-Aguilar IM, García-Almeida JM, et al. Revisiting the beyond BMI paradigm in excess weight diagnosis and management: A call to action. Euro J Clin Invest. 2024;54(7):e14218. Disponible en: https://doi.org/10.1111/eci.14218

Bellido D, García-Almeida JM. ¿Por qué debemos incorporar la determinación del ángulo de fase por impedancia bioeléctrica a nuestra práctica habitual en nutrición clínica? Nutr Hosp. 2024;41(2):275-277. Disponible en: https://doi.org/10.20960/nh.05230

Ceniccola GD, Castro MG, Piovacari SMF, Horie LM, Corrêa FG, Barrere APN, et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. Nutrition. 2019;62:25-31. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.028

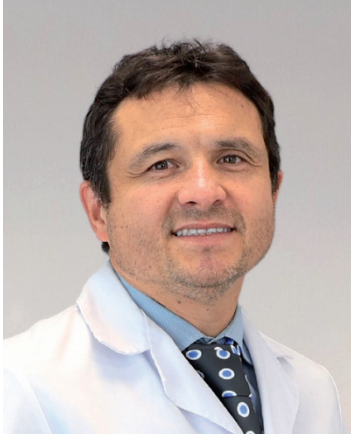
Lecube A, Azriel S., Barreiro E, Blay G, Carretero J, Ciudin A, et al., editores. Guía Española GIRO: guía española del manejo integral y multidisciplinar de la obesidad en personas adultas. Madrid: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO); 2024. 124 p. Disponible en: https://www.seedo.es/index.php/guia-giro

Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64 Suppl(1):15-22. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.002

Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. Clin Nutr. 2012;31(6):854-61. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.008

Walowski CO, Braun W, Maisch MJ, Jensen B, Peine S, Norman K, et al. Reference Values for Skeletal Muscle Mass - Current Concepts and Methodological Considerations. Nutrients. 2020;12(3):755. Disponible en: https://doi.org/10.3390/nu12030755

Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. Eur J Clin Nutr. 2019;73(2):194-9. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41430-018-0335-3



Endocrinología

Técnicas ablativas en la patología nodular tiroidea

La ablación por radiofrecuencia es una técnica en la que se tiene amplia experiencia. Es segura y eficaz para tratar los nódulos tiroideos benignos, la neoplasia de tiroides recurrente y los adenomas paratiroideos. Las guías clínicas recomiendan que el paciente conozca las diferentes alternativas no quirúrgicas para el tratamiento de su patología y sopesar las ventajas y desventajas.

Autores

Juan Carlos Percovich Hualpa, Susana Monereo Megías, José Atencia Goñi

Revisión

Fermín Garrido Pareja[1]

Palabras clave

ablación, etanolización, radiofrecuencia, nódulo tiroideo, adenoma paratiroideo.

https://www.ruberinternacional.es/es/cuadro-medico/equipos/equipo-dra-susana-monereo-megias

[1] Hospital Universitario Clínico San Cecilio (Granada).

Introducción

La frecuencia de los nódulos tiroideos en la población adulta es alta, con una prevalencia del 50 % en mujeres y del 30 % en hombres (1). Un grupo no despreciable de pacientes manifestará presión en el cuello, sensación de cuerpo extraño, problemas estéticos o tendrá hipertiroidismo. Esto lleva a que se practiquen miles de cirugías sin haberle proporcionado al paciente otras alternativas (2).

La ablación con etanol (AE) y la ablación térmica (AT) son técnicas reconocidas en las principales guías europeas (3), americanas (4) y asiáticas (5).

El tratamiento de primera línea para los nódulos funcionantes es el yodo radioactivo, pero se puede considerar la AT si los nódulos son pequeños, ya que así se evitaría la radiación y la posibilidad de hipotiroidismo. Para los nódulos quísticos, la técnica de elección es la AE, y para los quísticos que recidivan a pesar de la AE y los sólidos, la AT es la mejor alternativa. La radiofrecuencia (ARF) y el tratamiento con láser son las técnicas más estudiadas.

Elección del paciente

Para aplicar el tratamiento es necesario el diagnóstico citológico benigno, incluso repetido dos veces, aunque, en lesiones espongiformes y quísticas puras, se puede aceptar que se haga una única punción.

En general, se aconsejan las técnicas mencionadas en pacientes con nódulos mayores de 30 mm, ya que es poco probable que se presenten síntomas si el diámetro es menor. Otra razón para elegir a un paciente es la estética, principalmente si el cuello es delgado o la lesión se encuentra en el istmo (figuras 1 y 2).

Los pacientes con varios nódulos y con nódulos tóxicos (figuras 3, 4 y 5) deben ser la excepción, aunque como siempre hay que individualizar.

Procedimiento

El médico que vaya a ejecutar el procedimiento ablativo debe tener una experiencia amplia en procedimientos diagnósticos y terapéuticos del cuello guiados por ecografía.

Se puede o no aplicar sedación consciente.

Se utiliza anestesia local subcutánea y alrededor de la cápsula tiroidea. En algunos casos, se puede aplicar una infusión con suero glucosado al 5 %; de esa forma se genera una barrera líquida que protege las estructuras críticas.

Figura 1. Nódulo mixto (quístico y sólido) en una paciente joven con molestias estéticas por el bulto en la cara anterior del cuello

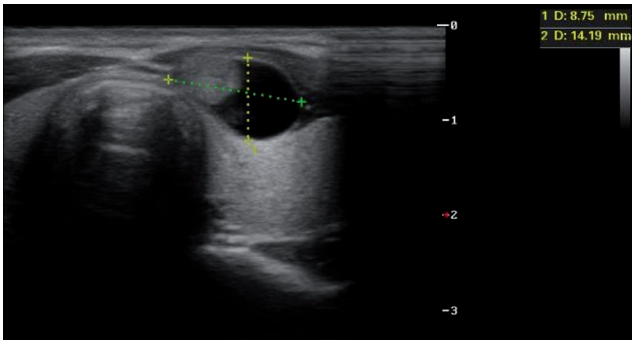


Figura 2. Nódulo después del tratamiento con radiofrecuencia

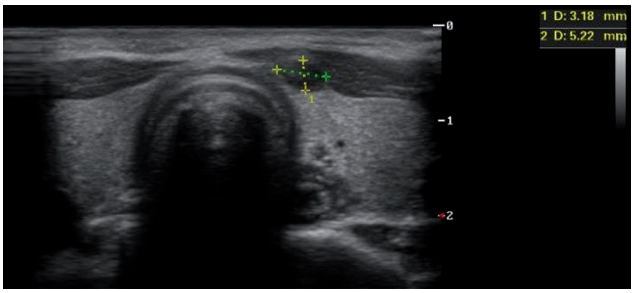


Figura 3. Nódulo tiroideo hiperfuncionante (adenoma tóxico) de 29-35-57 mm y volumen de 3 ml en una mujer de 46 años

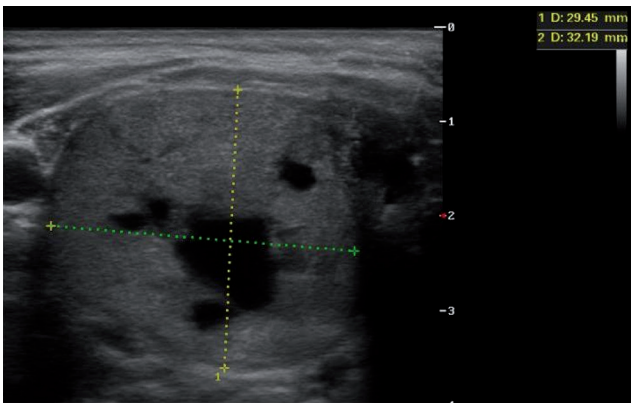


Figura 4. Gammagrafía de tiroides de nódulo hiperfuncionante (caliente)

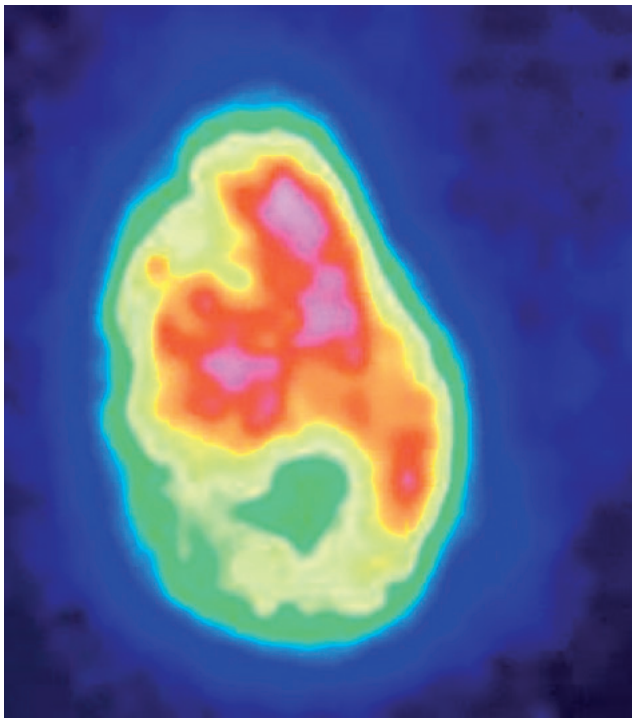
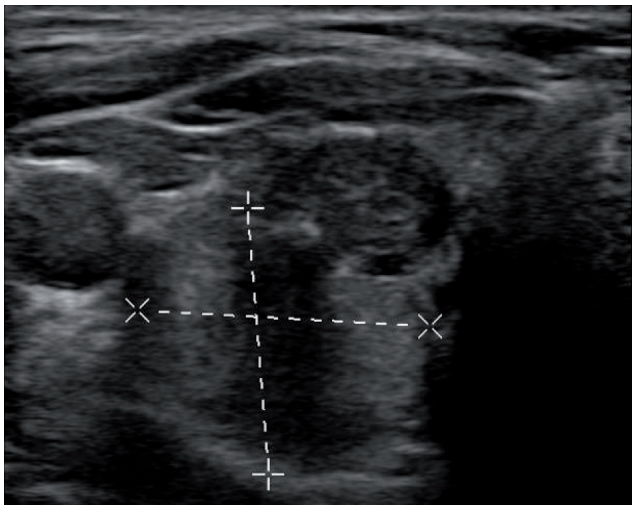


Figura 5. Adenoma de 14-16-22 mm. Normalización de la función tiroidea y reducción del 95 % del volumen



Los nódulos quísticos se tratan con AE, con un procedimiento similar a la AT. La principal diferencia es que en la AE se empela menos tiempo y las molestias tras la ablación son menores.

Seguimiento

Se ha de hacer un seguimiento ecográfico precoz y de preferencia en los tres primeros meses; y, después, a los 6 y 12 meses (6), tiempo en el que se suele alcanzar la máxima reducción del volumen. El control analítico de la función tiroidea puede hacerse una única vez, ya que es raro que se altere a menos que el nódulo sea funcionante, en cuyo caso el objetivo es normalizar la función.

Información para el paciente

Es importante que el paciente sepa que el procedimiento no hace desaparecer del todo el nódulo. En un metanálisis en el que se incluyeron 1186 pacientes tratados con ARF, la reducción del volumen del nódulo

fue del 68, 75 y 87 %, a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente (7). Como regla general, cuanto más pequeño sea el nódulo, mayor reducción se consigue.

Las complicaciones más comunes son menores; entre ellas están las reacciones vasovagales, el dolor y el hematoma cervical. Las complicaciones mayores, como los cambios de voz, son poco probables y menos frecuentes que en la cirugía.

Cuando se ha comparado la satisfacción de los pacientes tratados con radiofrecuencia versus la de los tratados con cirugía, los resultados cosméticos y de calidad de vida han sido mejores para la ARF (8) (9).

Casos clínicos

En el Hospital Ruber Internacional y en el grupo, hemos realizado 48 procedimientos. De ellos, 35 han sido sobre nódulos sólidos, y el resto, quísticos. La reducción del volumen del nódulo fue del 78 % de media. La única complicación mayor se dio en un paciente que tuvo disfonía durante dos horas a causa de la anestesia local y que después se recuperó totalmente. Durante el seguimiento, la tasa de recrecimiento de los nódulos ha sido del 5 % a los 2 años.

Además, hemos realizado la ablación por radiofrecuencia en varios pacientes con adenomas paratiroideos con un éxito inicial en la normalización de la hipercalcemia e hipercalciuria del 90 %.

Discusión

Todo paciente que va a ser intervenido debido a un nódulo tiroideo benigno debería tener información sobre las técnicas ablativas. Esto está avalado por diferentes guías internacionales. De esa forma y junto con el paciente, se pueden sopesar las ventajas y desventajas de todas las opciones (3).

En cuanto a la elección del tipo de paciente para el que están indicadas las técnicas ablativas, se debe tener en cuenta que, cuanto más pequeño es el nódulo, mayor éxito se tendrá. Por dicha razón, el tamaño inicial de la lesión, por supuesto partiendo de un determinado diámetro mínimo, no debe de primar sobre la decisión; no obstante, son más importantes los síntomas o la función tiroidea.

En cuanto al procedimiento, los resultados de estas técnicas dependen de la habilidad, la capacitación y la experiencia del médico. La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición otorga la acreditación nivel 3 de experto en técnicas mínimamente invasivas.

Es muy importante hacerle saber al paciente las expectativas en cuanto al procedimiento.

La hidrodisección con suero glucosado para proteger las estructuras es de gran ayuda para evitar complicaciones.

Conclusión

En la actualidad, se deben considerar para algunos pacientes los procedimientos mínimamente invasivos guiados por ecografía como una alternativa al tratamiento quirúrgico. Estas técnicas pueden prevenir o controlar los síntomas de los nódulos que van creciendo sin causar hipotiroidismo y reduciendo las complicaciones quirúrgicas.

Bibliografía

1. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update Appendix. Endocr Pract. 2016;22(5):622-39. Disponible en: https://doi.org/10.4158/EP161208.GL
2. Bartsch DK, Dotzenrath C, Vorländer C, Zielke A, Weber T, Buhr HJ, et al. Current Practice of Surgery for Benign Goitre—An Analysis of the Prospective DGAV StuDoQ|Thyroid Registry. J Clin Med. 2019;8(4):477. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jcm8040477
3. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. Eur Thyroid J. 2020;9(4):172-85. Disponible en: https://doi.org/10.1159/000508484
4. Sinclair CF, Baek JH, Hands KE, Hodak SP, Huber TC, Hussain I, et al. General Principles for the Safe Performance, Training, and Adoption of Ablation Techniques for Benign Thyroid Nodules: An American Thyroid Association Statement. Thyroid. 2023;33(10):1150-70. Disponible en: https://doi.org/10.1089/thy.2023.0281
5. Hahn SY, Shin JH, Na DG, Ha EJ, Ahn HS, Lim HK, et al. Ethanol Ablation of the Thyroid Nodules: 2018 Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. Korean J Radiol. 2019;20(4):609-20. Disponible en: https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0696
6. Yue W, Wang S, Wang B, Xu Q, Yu S, Yonglin Z, et al. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 222 patients. Eur J Radiol. 2013;82(1):e11-6. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.07.020
7. Trimboli P, Castellana M, Sconfienza LM, Virili C, Pescatori LC, Cesareo R, et al. Efficacy of thermal ablation in benign non-functioning solid thyroid nodule: A systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2020;67(1):35-43. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12020-019-02019-3
8. Bernardi S, Dobrinja C, Carere A, Giudici F, Calabrò V, Zanconati F, et al. Patient satisfaction after thyroid RFA versus surgery for benign thyroid nodules: a telephone survey. Int J Hyperthermia. 2018;35(1):150-8. Disponible en: https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1487590
9. Yue W-W, Wang S-R, Lu F, Li X-L, Xu H-X, Sun L-P, et al. Correction: Corrigendum: Quality of Life and Cost-Effectiveness of Radiofrequency Ablation versus Open Surgery for Benign Thyroid Nodules: a retrospective cohort study. Sci Rep. 2017;7(1). Disponible en: https://doi.org/10.1038/srep41342

Endocrinología

El crecimiento es un indicador de salud infantil

Presentamos dos casos clínicos frecuentes en la práctica clínica habitual de pediatría que presentan alteración del crecimiento. El seguimiento del crecimiento en los niños es fundamental porque es un indicador de salud infantil.

Autora

María Ángeles Donoso Sanz

Revisión

José Casas Rivero[1]

Palabras clave

crecimiento, salud infantil, hormona del crecimiento.

mangeles.donoso.ce@ruberinternacional.es
Endocrinología. Unidad de Crecimiento. Servicio de Pediatría

[1] Servicio de Pediatría, Hospital Ruber Internacional.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, la medición del crecimiento en los niños es una parte importante de la vigilancia de la salud infantil. Los patrones de crecimiento son una herramienta de diagnóstico utilizada para evaluar el estado nutricional de los lactantes y niños en todo el mundo.

El crecimiento es el proceso biológico más característico de la infancia. Se inicia en el momento de la fecundación del óvulo y se extiende hasta que finaliza la maduración de los huesos y se completa el desarrollo sexual, lo que ocurre habitualmente hacia el final de la segunda década de la vida. No consiste solo en el incremento del tamaño del cuerpo, sino que conlleva la maduración progresiva de todos los órganos y sistemas, lo que conduce a que el individuo adquiera la capacidad funcional completa.

Un adecuado seguimiento del crecimiento infantil por profesionales expertos es fundamental para detectar problemas de salud, prevenir enfermedades y ofrecer un tratamiento adecuado para mejorar y facilitar el máximo potencial de crecimiento.

Presentamos dos casos clínicos frecuentes en la práctica clínica habitual de alteración del crecimiento y su respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés).

Caso clínico 1

El primer paciente es un niño de 10 años y 10 meses de edad cronológica que acude a nuestra consulta de endocrinología infantil por talla baja. Entre los antecedentes familiares destacan una talla materna de 159,1 cm y una talla genética de 172,4 ± 5 cm (desviación estándar [DE] −0,78) (1). Entre los antecedentes perinatales destaca que fue un embarazo controlado de 38 semanas de gestación, con un peso al nacer con DE −1,68 y longitud con DE −0,88, lo que no cumple los criterios de pequeño para la edad gestacional.

Cuando acude por primera vez a la consulta de endocrinología infantil (10 años y 10 meses), la DE de su talla es −2,68, y la de su peso, −1,32. En la exploración física destaca un fenotipo normal, sin deformidad de Madelung ni desproporciones corporales. El estudio básico de hipocrecimiento inicial es normal, con cariotipo 46,XY, perfil lipídico, férrico, tirotropina, tiroxina libre, orina y heces normales; marcadores de enfermedad celíaca negativos; valor del factor de crecimiento seudoinsulínico 1 (IGF-1) dentro de la normalidad para la edad y el sexo del paciente. Este presenta una edad ósea acorde a la edad cronológica según el método de Greulich y Pyle. Se practica una resonancia magnética cerebral y de la región hipotaálamohipofisaria cuyo resultado es normal. Se hace el seguimiento clínico durante un año, objetivando que la velocidad de crecimiento está por

debajo del percentil 10 para la edad ósea / edad cronológica.

El paciente y su familia expresan la preocupación por su estatura. El pronóstico de talla adulta de niño se encuentra por debajo de su talla genética, en 165,0 ± 5 cm, y, ante los resultados normales de las pruebas complementarias, se les explica al menor y a los padres el diagnóstico de talla baja idiopática. Se les explica la forma de administración y los posibles efectos secundarios del tratamiento con GH y se consensúa con ellos el inicio, que aceptan a los 11 años y 10 meses de edad cronológica. A los 4 años de seguimiento con tratamiento con GH de forma continuada, el paciente no ha presentado efectos adversos y en la última exploración, a los 16 años y 2 meses de edad cronológica, la DE de su talla es −0,64, con una edad ósea de 15 años para una edad cronológica de 16 años y 2 meses; el pronóstico de talla adulta es 173 ± 5 cm, es decir, 8 cm mejor que al empezar el tratamiento. Tanto el paciente como los padres están muy satisfechos con el tratamiento, las expectativas y la calidad de vida del paciente.

Caso clínico 2

El segundo caso es una niña de 10 años y 2 meses con talla baja. Entre los antecedentes familiares destaca una talla genética de 166,3 ± 5 cm (DE 0,37) (1). Los antecedentes perinatales son un embarazo controlado, parto eutócico a las 38 semanas de edad gestacional, peso al nacer con DE 1,7 y longitud con DE −1,52. No precisó ingreso en el periodo neonatal. La exploración física no muestra rasgos dismórficos. En la evolución destaca el retraso ponderoestatural con percentiles de estatura por debajo del percentil 3 desde los 2 años de edad, sin desaceleración del crecimiento.

En el momento de la primera visita de la paciente por talla baja a nuestra consulta (10 años y 2 meses de edad), la DE de su talla es −2,53 y su fenotipo es normal. En los estudios complementarios destaca la hipovitaminosis D, que se normaliza con la ingesta de hidrocalciferol oral. El estudio básico de hipocrecimiento con cariotipo 46,XX es normal. La edad ósea es acorde a la edad cronológica según el método de Greulich y Pyle. Se comprueba que la velocidad de crecimiento está por debajo del percentil 10 para la edad ósea / edad cronológica. Se realiza un test oral de clonidina con respuesta patológica en el valor de la GH; también se practica una resonancia magnética cerebral hipotaálamohipofisaria que resulta normal. Tras las diferentes valoraciones en la consulta y ante los resultados de las pruebas complementarias, se sospecha que pueda tener déficit parcial de GH. La paciente empieza el tratamiento con GH recombinante humana (somatropina) a los 10 años y 6 meses de edad. Comienza el desarrollo del botón mamario y estadio puberal II de Tanner a los 10 años y 6 meses de edad cronológica y se empieza a administrar tratamiento con triptorelina, es decir, análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) para optimizar el tratamiento con hormona del crecimiento. En la última revisión, la paciente se encuentra asintomática, no ha presentado efectos adversos y en la exploración física destaca la DE de la talla de −1,53, con un pronóstico de la talla adulta a los 2 años de tratamiento 6 cm mejor que al empezarlo. La paciente está contenta con el tratamiento recibido y los padres más tranquilos por la mejoría objetivada.

Discusión

El crecimiento es un proceso complejo resultante de la expresión del efecto de múltiples genes, así como de la regulación de factores hormonales, nutricionales y ambientales. Para un crecimiento normal hace falta que haya un aporte suficiente de nutrientes al organismo y que la función de absorción-digestión y metabolismo del organismo sea adecuada. En las enfermedades crónicas —sean digestivas, pulmonares, renales o de otro tipo— son este grupo de factores los que determinan la talla baja.

Las hormonas implicadas en el crecimiento son la GH, los IGF, las hormonas tiroideas, el cortisol, los esteroides sexuales, la insulina, y la vitamina D y sus metabolitos, además de todos los factores hipotalámicos que regulan la síntesis y la secreción de los anteriores.

El crecimiento humano se caracteriza por un crecimiento fetal rápido, una desaceleración del crecimiento inmediatamente después del nacimiento y un crecimiento prolongado durante la infancia, seguido de una desaceleración prepuberal antes del brote de crecimiento puberal. Su seguimiento proporciona información sobre los acontecimientos fisiológicos y patológicos del niño, por lo que nos puede servir para monitorizar su estado de salud.

La talla baja idiopática (TBI) engloba todo un grupo heterogéneo de pacientes en los que no se descubre ninguna causa del hipocrecimiento (2). Ante un niño con talla baja, en primer lugar se debe precisar si se trata de una variante normal (el 80 % de los casos) o si es un hipocrecimiento patológico.

El diagnóstico comienza con la anamnesis (es muy importante recabar el patrón de crecimiento previo, con las medidas más objetivas posibles), los antecedentes, la exploración física, la maduración ósea y los datos complementarios. Es importante valorar las proporciones corporales y los rasgos dismórficos, la evaluación de la trayectoria del crecimiento en comparación con la talla de los padres (talla diana) y la velocidad del crecimiento.

El primer paso en la exploración es obtener medidas precisas y trazarlas en la tabla de crecimiento adecuada

de acuerdo con el estándar de cada parámetro por edad y sexo. Para niños españoles se recomienda usar las tablas de los Estudios Españoles de Crecimiento de 2010 (1).

Entre los estudios complementarios estarán los habituales de hematimetría, bioquímica con anticuerpos antitransglutaminasa y la inmunoglobulina A (IgA). También es preciso cuantificar la función tiroidea (tirotropina y tiroxina libre) y el eje GH - IGF-1. En la valoración inicial mediremos el IGF-1 y la proteína 3 de unión al IGF. A las niñas con talla baja se les estudiará el cariotipo aunque no manifiesten rasgos de padecer síndrome de Turner.

La radiografía de la mano izquierda se hace con el objetivo de valorar la maduración ósea y también alteraciones de los huesos cortos, el mapa óseo (por si existe desproporción) u otras alteraciones óseas.

Si el niño presenta características compatibles con la deficiencia de GH, como edad ósea retrasada, velocidad de crecimiento disminuida o datos que lo indiquen en la exploración, haremos el test de estímulo para la GH.

La mayoría de los casos de hipocrecimiento secundarios a patología endocrina tienen un tratamiento específico, como la somatropina en el déficit de GH (3).

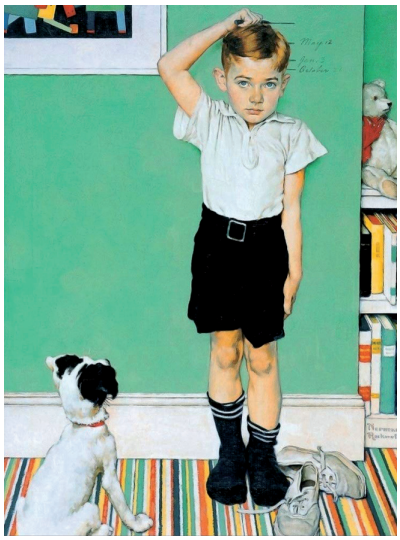
En la TBI, el objetivo principal del tratamiento es alcanzar un crecimiento adecuado durante la infancia y una talla normal en la edad adulta, sin perder de vista la calidad de vida del paciente y la ausencia de efectos adversos (4). Mientras que los pacientes con déficit de GH tienen una capacidad reducida para la secreción de GH, los pacientes con talla baja idiopática exhiben un patrón de secreción más desordenado y menos funcional aunque cuantitativamente normal. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la utilización de GH en niños con TBI. En cuanto a los efectos adversos, no se ha observado mayor incidencia que en otras indicaciones, sobre todo si se usan dosis adecuadas (5).

Comentarios finales

Para el seguimiento adecuado de la salud de un niño es necesario monitorizar el crecimiento a lo largo de la infancia y la adolescencia, y valorar si precisa un diagnóstico y tratamiento específico, siempre a partir de la evaluación de las circunstancias individuales de cada caso por parte de profesionales especialistas con experiencia.

Los padres y otros cuidadores pueden guiar a los niños para que desarrollen hábitos saludables (alimentación, relaciones sociales y actividad física), que fomentarán su buena salud futura con un adecuado crecimiento y desarrollo.

En los casos en los que se objetivan problemas de crecimiento, es necesario evaluar y seguir individualmente a los pacientes para indicar posibles opciones terapéuticas. Por último, y no por ello menos importante, hay que tranquilizar e informar a los padres y al niño, transmitiéndoles una información veraz y realista de las expectativas de crecimiento y de las opciones terapéuticas disponibles en cada caso.



***He's Going to be Taller than Dad*, obra de Norman Rockwell (1939)**

Bibliografía

1. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández Á, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, et al. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2011;2 Suppl(1):59-62. Disponible en: https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinologPediatr.pre2011.Apr.52
2. López Siguero JP, Ariza Jiménez AB. Talla baja de etiología no determinada y cada vez menos idiopática. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2021;12(1):21-34. Disponible en: https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.Jul.674
3. Pozo J. Crecimiento normal y talla baja. Pediatr Integral. 2015;XIX(6):411.e1-411.e23. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-07/crecimiento-normal-y-talla-baja/
4. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):4210-7. Disponible en: https://doi.org/10.1210/jc.2008-0509
5. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final Height in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency Treated with a Fixed Dose of Recombinant Growth Hormone. Horm Res. 2007;68(5):236-43. Disponible en: https://doi.org/10.1159/000101427

Centro de vacunación **(1900), Manuel González Santos. © Museo Nacional del Prado**

Comentario de portada

Centro de vacunación

Manuel González Santos (1875-1949) fue un pintor sevillano que tuvo como maestro a Eduardo Cano. Alternó su labor artística con la docente, llegó a ser catedrático de Concepto del Arte e Historia de las Artes Decorativas en Málaga y Sevilla y fue también profesor particular de dibujo de la infanta doña Isabel.

Se especializó en las escenas de género y costumbres, como muestra en esta obra de 1900, *Centro de vacunación*, que hace referencia a la esperanza que supuso el descubrimiento de la vacuna de la viruela a partir de una lesión pustular de una vaca.

El momento clave se produjo el 14 de mayo de 1796. Edward Jenner tomó material de una lesión pustular de vacas infectadas de viruela, causada por un virus. Dicho material lo obtuvo la ordeñadora Sarah Nelmes, que lo inoculó en el brazo de James Phipps, niño de 8 años, hijo del jardinero de la familia. A partir de entonces muchos niños fueron vacunados, protegiéndolos así de una enfermedad mortal.

González Santos presenta una obra que nos habla del pasado y del presente de la medicina. Sitúa un personaje, una mujer elegantemente ataviada que divide la escena en lo que podíamos interpretar como el pasado y el futuro, pero, a la vez y debido a la composición circular, aúna ambos ambientes para darnos a entender que el futuro, la vacuna, es para todos, sin distingo de clases sociales. Por otra parte, destaca la presencia de la vaca, haciendo clara referencia a la enfermedad de la viruela, pero también al origen de la palabra *vacuna*.

No es extraño que este pintor sevillano escogiera este tema si tenemos en cuenta que en España en 1803, bajo el reinado de Carlos IV, se había llevado a cabo la mayor expedición filantrópica que ningún país hubiera imaginado nunca: la expedición Balmis, en la que un barco con veintidós niños a cargo de la enfermera Isabel Zendal llevó la vacuna y la esperanza a miles de niños en América.

Esta obra, perteneciente al Museo del Prado, fue donada en 1995 por Adela Perea González, nieta del pintor. Se exhibe habitualmente en la Real Academia de Medicina. Sin embargo, y hasta el 22 de septiembre, se puede admirar en la magnífica exposición del Prado «Arte y transformaciones sociales en España (1885-1910)», comisariada por Javier Barón, jefe del Área de Conservación de Pintura del siglo XIX.

Paloma Torres Valcárcel
Licenciada en Historia del Arte

Ruber Internacional | HOSPITAL
Grupo quirónsalud