

Fundada en 1911

A C T U A L I D A D M É D I C A

www.actuallidadmedica.es

MIOCARDIOPATÍA ISQUÉMICA

APRENDER A PUBLICAR, UN DEBER DE
CUALQUIER PROFESIONAL SANITARIO

CIRUGÍA DE OTOESCLEROSIS: RESULTADOS
DE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE JAÉN

CHOROIDAL THICKNESS ANALYSIS IN
KERATOCONUS PATIENTS

3D MORPHOMETRIC ANALYSIS OF COLON
APPLIED TO A LAPAROSCOPIC SURGICAL
APPROACH. CADAVER STUDY

ENDOTELIO CORNEAL HUMANO DERIVADO
DE CÉLULAS MADRE MESENCIMALES.
REVISIÓN DE LA LITERATURA

SECUENCIACIÓN DEL GENOMA DEL SARS-
COV-2 EN ANDALUCÍA, METODOLOGÍA Y
ESTUDIO DE LAS VARIANTES

LARGA SUPERVIVENCIA TRAS
ADRENALECTOMÍA POR METÁSTASIS DE
CÁNCER COLORRECTAL

ASPECTOS PSICOSOMÁTICOS DE LA
PATOBIOGRAFÍA DE ALFONSO X "EL SABIO

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA
INTERNA: UNA ASOCIACIÓN SIMBIÓTICA

REVISTA EDITADA POR



Real Academia de Medicina
y Cirugía de Andalucía Oriental



Real Academia de Medicina
de Cádiz



Real Academia de Medicina
de Sevilla

**Publicación cuatrimestral
(3 números al año)**

© 2021. Actualidad Médica

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

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

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

Disponible en internet:

www.actualidadmedica.es

Atención al lector:

infoam@actualidadmedica.es

Actualidad Médica.

Avda. Madrid 11. 18012 Granada · España.

Protección de datos: Actualidad Médica declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Papel ecológico libre de cloro. Esta publicación se imprime en papel no ácido. This publication is printed in acid-free paper. Impreso en Europa.

Depósito Legal: GR-14-1958

ISSN: 0365-7965

DOI: 10.15568/am

Los artículos que contiene esta edición impresa de Actualidad Médica son una selección de entre todos los publicados en la edición digital del presente número (respetando la paginación original).

Si desea consultar el contenido completo puede hacerlo en www.actualidadmedica.es

Actualidad Médica incluida en Latindex , Índices CSIC y Google Scholar

Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de los términos médicos, Actualidad Médica recomienda consultar el Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina

Revista editada por:



Real Academia de Medicina
y Cirugía de Andalucía Oriental



Real Academia de Medicina
de Cádiz



Real Academia de Medicina
de Sevilla

COMITÉ EDITORIAL

Editores

Miguel Ángel Martín Piedra. Facultad de Medicina de Granada. España

Antonio Cárdenas Cruz. Hospital de Poniente de Almería. España

Editores adjuntos

Fernando Leiva Cepas. Facultad de Medicina de Córdoba. España

Antonio Santisteban Espejo. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. España

Miguel Sola García. Hospital Alta Resolución Alcalá la Real, Jaén. España

David González Quevedo. Hospital Regional Universitario de Málaga. España

COMITÉ RECTOR

Editores

Dr. Antonio Aguado Núñez-Cornejo

Presidente del Consejo Andaluz del Colegios de Médicos

Prof. Armando Zuluaga Gómez

Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental

Prof. José Antonio Girón González

Presidente de la Real Academia de Medicina de Cádiz

Prof. Jesús Castiñeiras Fernández

Presidente de la Real Academia de Medicina de Sevilla

COMITÉ CIENTÍFICO Y ASESOR

Manuel Díaz-Rubio. Real Academia Nacional de Medicina de España. Madrid. España

Jorge Alvar Ezquerro. OMS. Ginebra. Suiza

Manuel L. Martí. Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. Argentina

Pasquale Quattrone. Istituto Nazionale dei Tumori. Milán. Italia

Ismael Ángel Rodríguez. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

Antonio Rendas. Universidade Nova de Lisboa. Portugal

Duarte Nuno Vieira. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal

Alice Warley. King's College. Londres. Reino Unido

Sebastián San Martín. Universidad de Valparaíso. Valparaíso. Chile

Antonio Alcaraz Asensio. Hospital Clínic. Barcelona. España

Francisco Gómez Rodríguez. Universidad de Cádiz. H. U. de Puerto Real. España

Andrés M. Lozano. University of Toronto. Toronto Western Hospital. EEUU

Eduardo Vázquez Ruiz de Castroviejo. Especialista en Cardiología en Jaén. España

Francisco Gómez Rodríguez. Universidad de Cádiz H. U. de Puerto Real. España. Cádiz. España

Andrés M. Lozano. Toronto Western Hospital. University of Toronto. Canadá

José Antonio Castilla Alcalá. Hospital U. Virgen de las Nieves. Granada. España

Christian Flotho. Hematología y Oncología Pediátrica. H.U. de Friburgo. Alemania

Cristina Verónica Navarrete Godoy. National Health Service NHS. Leeds. Reino Unido

Manuel Casal Román. Profesor Emérito. Universidad de Córdoba. España

Luis Rodríguez Padial. Jefe de Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Virgen de la

Salud. Toledo. España

José Miguel Montero García. MSc NSCI University of Central Lancashire. Reino Unido

José Antonio García Viudez. Medicina Interna y Reumatología. Almería. España

José Antonio Ortega Domínguez. Jefe del Servicio de Oncología. Clínica Quirón-Salud. Málaga

España

Moisés Javier Míeles Cerchar. Urología Pediátrica. HMI Carlos Haya. Málaga. España

Carlos Ortiz Leyba. Medicina Interna. Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón. Sevilla. España

Alfonso Rodríguez Herrera. Consultant Paediatrician. Assistant Clinical Professor. School of
Medicina, University College Dublin. St Luke's General Hospital Irlanda. Dublín. Irlanda

COMITÉ DE REDACCIÓN

Luis Javier Aróstegui Plaza · M. Nieves Gallardo Collado · Montse López Ferres

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

ARP Producciones

ÍNDICE

APRENDER A PUBLICAR, UN DEBER DE CUALQUIER PROFESIONAL SANITARIO LEARNING TO PUBLISH, A DUTY OF ANY HEALTH PROFESSIONAL Pablo Redruello Guerrero	243
CIRUGÍA DE OTOESCLEROSIS: RESULTADOS DE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAÉN OTOSCLEROSIS SURGERY: RESULTS OF THE LAST 5 YEARS OF THE UNIVERSITY HOSPITAL OF JAÉN Jurado Anillo, María Aurora; Montilla Ibáñez, María Alharilla; Navarro Escobar, Francisco; Gálvez Pacheco, Juan	246
CHOROIDAL THICKNESS ANALYSIS IN KERATOCONUS PATIENTS ANÁLISIS DEL ESPESOR COROIDEO EN PACIENTES CON QUERATOCONO López-Jiménez, A; Caravaca-Alegría, A; Gómez-Ramírez, AM; Romero-Caballero MD; Gómez-Sánchez, C; Lacorzana, J	252
3D MORPHOMETRIC ANALYSIS OF COLON APPLIED TO A LAPAROSCOPIC SURGICAL APPROACH. CADAVER STUDY ANÁLISIS MORFOMÉTRICO 3D DE COLON APLICADO A UN ABORDAJE QUIRÚRGICO LAPAROSCÓPICO. ESTUDIO CADAVER Trebollé, José Fernando; Escolar, Juan de Dios; Sánchez, Francisco Miguel; García, Virginio Enrique; Luesma, María José; Cantarero, Irene, et al.	260
¿SE COMPORTA LA MIOCARDIOPATÍA ISQUÉMICA DIFERENTE EN LAS MUJERES? UN ACERCAMIENTO HOLÍSTICO A ESTA PATOLOGÍA EN ESTE SEXO. DOES ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY BEHAVE DIFFERENTLY IN WOMEN? A HOLISTIC APPROACH? Revueltas-Jiménez, Francisco; Pleguezuelos-Ventura, Álvaro; Martínez-Montoya, Francisco-Javier; Delgado-Barrios, Carlos; Redruello-Guerrero, Pablo	271
ENDOTELIO CORNEAL HUMANO DERIVADO DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES. REVISIÓN DE LA LITERATURA MESENCHYMAL STEM CELLS DIFFERENTIATE TO HUMAN CORNEAL ENDOTHELIUM. A LITERATURE REVIEW OF PUBLISHED DATA Martínez-Castillo, R; González-Gallardo, MC; Garzón-Bello, IJ	280
SECUENCIACIÓN DEL GENOMA DEL SARS-COV-2 EN ANDALUCÍA, METODOLOGÍA Y ESTUDIO DE LAS VARIANTES SARS-COV-2 GENOME SEQUENCING IN ANDALUSIA, METHODOLOGY AND STUDY OF VARIANTS De Salazar, Adolfo; Fuentes-López, Ana; Viñuela, Laura; Camacho-Martinez, Pedro; Chueca, Natalia, et al.	291

LARGA SUPERVIVENCIA TRAS ADRENALECTOMÍA POR METÁSTASIS DE CÁNCER COLORRECTAL LONG-TERM SURVIVAL AFTER ADRENALECTOMY DUE TO COLORECTAL CANCER METASTASIS Gómez Sánchez, Javier; De Castro Monedero, Paola; Daban López, Pablo; Gutierrez Sainz, Javier	301
ASPECTOS PSICOSOMÁTICOS DE LA PATOBIOGRAFÍA DE ALFONSO X "EL SABIO" PSYCHOSOMATICS ASPECTS OF THE PATHOBIOGRAPHY OF ALFONSO X 'THE WISE'. Lupión Cruz, Epifanio	303
EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA Y MEDICINA INTERNA: UNA ASOCIACIÓN SIMBIÓTICA CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND INTERNAL MEDICINE: A SYMBIOTIC ASSOCIATION Martín Garrido, Isabel; Vallejo Váz, Antonio J.; Pérez Jiménez, Francisco; Medrano Ortega, Francisco J	312
INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN	316

A C T U A L I D A D
M É D I C A

www.actualidadmedica.es

APRENDER A PUBLICAR, UN DEBER DE CUALQUIER PROFESIONAL SANITARIO

LEARNING TO PUBLISH, A DUTY OF ANY HEALTH PROFESSIONAL

Pablo Redruello Guerrero

Academia de Alumnos Internos. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Recibido: 08/11/2021 | Revisado: 07/12/2021 | Aceptado: 16/12/2021

DOI: 10.15568/am.2021.814.ed01

Actual Med. 2021; 106(814): 243-244

Editorial

Ya por el siglo XVII el filósofo francés René Descartes propuso la necesidad de hallar la verdad en las ciencias a través de la metodología (1). Ser capaz de seguir una serie de reglas y una correcta consecución de las mismas, facilitaría a la humanidad el verdadero conocimiento de aquello cuanto le rodea y le impulsaría a un crecimiento vital. Además, cuando el desarrollo profesional incide directamente en la salud de las personas el conocimiento de esta verdad adquiere una mayor dimensión y pasa a ser un deber deontológico.

Don José Ortega y Gasset escribió en Misión de la Universidad (2), publicado en 1930, los pilares sobre los que se debía cimentar la reforma universitaria. Este exquisito ensayo dejó una serie de pautas que, a día de hoy, siguen vigentes. Entre ellas, y motivo de estas líneas, erigía la enseñanza de la investigación científica y la preparación de futuros investigadores. Sin embargo, los planes de estudios de los grados biosanitarios distan de alcanzar este propósito. Y prueba de ello ha sido el elevadísimo número de trabajos científicos que han sido retirados durante la pandemia de COVID-19 por no ser completamente fieles a la verdad (3).

Por tanto, a los discentes universitarios es fundamental formarlos en la metodología de la investigación al igual que en la metodología de la publicación científica. Esta última menos abordada, pero igual de fundamental. Porque tan importante es tener una idea como saber comunicarla a la comunidad internacional. Y es ahí donde se encuentra la eficiencia de las ideas. Además, existe una reticencia y un miedo subconsciente a la hora de realizar un trabajo de investigación y, posteriormente, publicarlo. La idea de algunos estudiantes de que es un ámbito reservado exclusivamente a eruditos, impide, en muchas ocasiones, que desarrollen el potencial que tiene.

En 2019 los padres fundadores de la revista Archivos de Medicina Universitaria (AMU) y de la Academia de Alumnos Internos (AAI) de la Facultad de Medicina de Granada, el Dr. Mario Rivera Izquierdo y el Dr. Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini, iniciaron un Proyecto de Innovación Docente en colaboración con la Facultad de Traducción e Interpretación y respaldado por el Centro Mediterráneo de la Universidad de Granada. Los objetivos marcados fueron y son que los estudiantes de ciencias de la salud aprendieran el método de publicar y establecer puentes de colaboración con estudiantes de traducción e interpretación. Tras cuatro años y cuatro ediciones, se han matriculado cerca de un centenar de alumnos afines a las ciencias de la salud y residentes de diferentes especialidades médicas y quirúrgicas.

El aclamado éxito de este curso que pide ya su quinta edición radica en la capacidad de sus docentes de ilusionar, motivar y empoderar al alumnado con una serie de herramientas que le permitan un análisis crítico de la literatura científica y una construcción de diferentes formatos -artículos originales de investigación, revisión sistemática o narrativa o casos clínicos- que capaciten la forma de sus ideas. Aunque todo ello no sería posible sin la AAI, epicentro que triangula la posibilidad de publicar -a través de su revista AMU- y de comunicar los resultados de investigación a la comunidad más próxima -a través de su Congreso de Estudiantes de Investigación Biosanitaria (CEIBS)-.

Finalizo estas líneas que tengo el honor de compartir en esta prestigiosa revista con el deseo de que muchos estudiantes, al igual que hice yo mismo en su día, puedan conocer esta iniciativa, coger el impulso para acometer este deleite universitario y experimentar la fuente de satisfacción que es el hecho de ver plasmadas tus ideas e hipótesis por escrito y publicarlas para compartirlas con otros profesionales.

Correspondencia

Pablo Redruello Guerrero

Facultad de Medicina, Universidad de Granada

Avenida de la Investigación nº 11 · 18016, Granada, España

E-mail: pablorg239@correo.ugr.es

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Descartes R. Discurso del método: para dirigir bien la razón y buscar la verdad en las ciencias. Trotta: Madrid; 2018.
2. Ortega y Gasset J. Misión de la Universidad. Cátedra: Madrid; 2015.
3. Shimray SR. Research done wrong: A comprehensive investigation of retracted publications in COVID-19. Account Res. 2022;1-14. DOI: 10.1080/08989621.2021.2014327.

CONFLICTO DE INTERESES

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

Si desea citar nuestro artículo:

Redruello Guerrero P. Aprender a publicar, un deber de cualquier profesional sanitario. Actual Med. 2021; 106(814): 243-244. DOI: 10.15568/am.2021.814.ed01

NUEVA REVISTA ANDALUCÍA MÉDICA *magazine*

Un medio de expresión y opinión
para todos los médicos colegiados andaluces

Con un cuidado diseño **para hacer más accesibles
e interesantes sus contenidos**



CADA 4 MESES

**EN TU EMAIL Y EN
WWW.ANDALUCIAMEDICA.ES**

CIRUGÍA DE OTOESCLEROSIS: RESULTADOS DE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAÉN

OTOSCLEROSIS SURGERY: RESULTS OF THE LAST 5 YEARS OF
THE UNIVERSITY HOSPITAL OF JAÉN

**Jurado Anillo, María Aurora; Montilla Ibáñez, María Alharilla; Navarro Escobar, Francisco;
Gálvez Pacheco, Juan**

Servicio Otorrinolaringología, Hospital Universitario Jaén, Jaén, España.

Recibido: 05/07/2021 | Revisado: 11/07/2021 | Aceptado: 03/10/2021

DOI: 10.15568/am.2021.814.or01

Actual Med. 2021; 106(814): 246-251

Original

RESUMEN

Objetivos: Nuestro principal objetivo es conocer el porcentaje de éxito de la cirugía mediante el cálculo del gap aéreo-óseo postquirúrgico realizando una audiometría tonal liminar en el periodo de un año tras la fecha de la cirugía. Además, calcularemos si existen diferencias de éxito entre las estapedectomías y las estapedotomías, y el porcentaje de posibles complicaciones tales como nueva pérdida de audición en frecuencias agudas o porcentaje de adaptación protésica tras la cirugía.

Métodos: Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo con un total de 45 oídos diagnosticados y operados de otosclerosis en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Jaén desde el año 2015 hasta final del año 2019, considerando la cohorte de pacientes intervenidos por estapedotomía y la cohorte de pacientes intervenidos por estapedectomía. Posteriormente, se realizó una audiometría tonal liminar en el periodo de un año tras la realización de la cirugía y se calculó el gap aéreo-óseo postquirúrgico audiométrico, tomando el promedio de tonos puros tanto de la vía aérea como de la vía ósea postquirúrgica.

Resultados: Se consiguió éxito en la cirugía (gap aéreo-óseo < 20dB) en el 90,3% de los casos intervenidos mediante la técnica de estapedectomía y en el 85,7% de los casos intervenidos mediante la técnica de estapedotomía. Y en total, uniendo ambos grupos, el éxito de la cirugía fue del 88,9%. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas.

Conclusiones: Tras los resultados de nuestro estudio, podemos afirmar que la estapedotomía y la estapedectomía presentan similares tasas de éxito en cuanto a reducir el gap aéreo-óseo postquirúrgico y conseguir mejoría clínica en la audición, no mostrando diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Palabras clave:

Otosclerosis;
Estapedectomía;
Estapedotomía;
Umbral;
Resultados.

ABSTRACT

Objectives: The main aim of our study is to know the percentage of success of otosclerosis surgery in our center. We have assessed it by calculating the post surgical air-bone gap from pure tone audiometries which were realised one year after the surgery. In addition, we have also estimated if there are differences between stapedectomy and stapedotomy procedures as well as possible complications such as new hearing loss at high frequencies or percentage of hearing aid needed after surgery.

Methods: A retrospective cohort study was carried out with a total of 45 ears. All of them were diagnosed with otosclerosis and treated at the ENT department of Hospital Universitario de Jaén from 2015 to 2019. In our study, we have considered two cohorts depending on the procedure used, either stapedotomy or stapedectomy. Afterwards, a pure tone audiometry was performed one year after the surgery and the post-surgical air-bone gap was calculated, estimating the pure tone average from both air and bone postsurgical conduction.

Results: Surgery success (air-bone gap <20dB) was achieved in 90.3% of the cases using stapedectomy technique while a 85.7% with stapedotomy technique. Altogether, considering both groups, the success of the surgery was 88.9%. There were no statistically significant differences between both techniques.

Conclusions: After the results of our study, we can affirm that stapedotomy and stapedectomy have similar success rates in terms of decreasing the post-surgical air-bone gap and achieving clinical improvement of hearing, showing no statistically significant differences between them.

Keywords:

Otosclerosis;
Stapedectomy;
Stapedotomy;
Threshold;
Results.

Correspondencia

María Aurora Jurado Anillo

Polígono de los Olivares, Avenida de Madrid, s/n · 23001 Jaén

E-mail: aurorajurado91@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La otosclerosis es una enfermedad hereditaria osteodistrófica de la cápsula laberíntica que tiene como mayor efecto secundario la anquilosis de la articulación estapediovestibular, manifestándose como una hipoacusia de transmisión o mixta progresiva, asociada a acúfenos en la mayoría de los pacientes. Se ha observado que existe un alto porcentaje de casos con antecedentes familiares de la enfermedad, aunque también parecen estar implicados factores hormonales, infecciosos o autoinmunitarios (1). La edad de aparición oscila entre los 15 hasta los 45 años, pudiendo llegar a ser una enfermedad invalidante que no permite tener una calidad de vida aceptable para la edad del paciente (2).

El diagnóstico de esta patología es fundamentalmente clínico, mediante la realización de una historia clínica detallada y de una audiometría tonal liminar que objetivará la pérdida auditiva. La realización de pruebas de imagen como la Tomografía Computarizada (TC) pueden apoyar el diagnóstico. Las posibles soluciones para este tipo de hipoacusia son la adaptación audiotrófica o la cirugía, siendo esta última un procedimiento seguro, con unos buenos resultados auditivos y con bajo riesgo de complicaciones (1). Varios son los estudios en los que se refleja la mejoría en la calidad de vida de los pacientes intervenidos, mejorando parámetros tanto en pruebas objetivas como en evaluaciones subjetivas (3), sin menospreciar el sentimiento gratificante que provoca en los cirujanos al ver que los pacientes suelen quedar muy satisfechos y agradecidos (4).

La cirugía de la otosclerosis se denomina estapedotomía o estapedectomía, en función de si se realiza la punción o bien la extirpación total o parcial de la platina situada en la ventana oval, respectivamente. Consiste en la extirpación del estribo inmóvil previa su desarticulación con el yunque y su posterior sustitución por una prótesis de platino, teflón o titanio. La prótesis hará de vía conductora del sonido desde el yunque hasta la ventana oval.

Actualmente encontramos en la literatura numerosos estudios que evalúan los resultados de esta cirugía y continúan arrojando una mejoría en la audición que apoyan hoy en día la utilización de estas técnicas (5).

En 1995, el “Comité de Audición y Equilibrio de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello” (en inglés, “Committee on Hearing and Equilibrium of the American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery”, con siglas “AAO-HNS”) publicó una guía para estandarizar los criterios a la hora de evaluar resultados quirúrgicos en timpanoplastia y cirugía de otosclerosis (6), siendo el nivel 1 un resumen de la uniformidad

que hay que seguir para la recogida de datos. Entre los ítems que hay que reportar resaltamos el cierre del gap óseo-aéreo (“air-bone gap”, “ABG”) en la audiometría tonal liminar como la variable más usada para evaluar el éxito postquirúrgico (7). Esta guía está recomendada por la Academia Europea de Otología y Neuro-Otología.

El objetivo principal del estudio es establecer la tasa de éxito de la cirugía estapedial de nuestros pacientes intervenidos entre los años 2015 y 2019. Como objetivos secundarios, valoraremos si existen diferencias significativas en la tasa de éxito según la técnica quirúrgica empleada, tasa de complicaciones como por ejemplo la pérdida de audición en las frecuencias agudas tras la cirugía o la cofosis (caída de los umbrales auditivos audiométricos por debajo de 120 dB) y adaptación protésica tras la cirugía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Protocolo de estudio y selección de pacientes

Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo con un total de 42 pacientes seleccionados con diagnóstico en las consultas de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Jaén desde enero del año 2015 hasta diciembre del año 2019 de hipoacusia de transmisión con sospecha clínica de padecer otosclerosis (documentada con audiometría tonal liminar y reflejo estapedial), que aceptaron realizar un tratamiento quirúrgico y que durante la cirugía se comprobó la inmovilidad estapedial como causa de la hipoacusia que presentaban. En el periodo de un año tras la cirugía, se realizó una nueva audiometría tonal liminar. Se obtuvieron un total de 45 casos intervenidos ya que 3 pacientes presentaban la enfermedad en ambos oídos.

Se ha considerado la cohorte de pacientes intervenidos por estapedotomía y la cohorte de pacientes intervenidos por estapedectomía.

La prótesis utilizada en todas las cirugías fue Richards Fluoroplastic Bucket Handle® (Gyrus). Ninguno de nuestros pacientes era portador de audioprótesis antes de la intervención quirúrgica.

Fueron excluidos del estudio los pacientes con sospecha clínica de otosclerosis que finalmente se evidenció durante la cirugía ser otra patología diferente la causante de su hipoacusia de transmisión, o bien no pudo finalizarse la cirugía estapedial por presentar anomalías anatómicas que la imposibilitaran, como por ejemplo la presencia de un facial procidente. Además, se excluyeron del estudio los pacientes en los que no se pudo realizar un seguimiento durante el primer año y las cirugías de revisión de estapedotomía/estapedectomía anteriores.

Nuestro estudio fue evaluado por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Jaén, y cumple los requisitos necesarios de Idoneidad del Protocolo y de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos, aplicables a este tipo de estudios.

Base de datos

Como variables dependiente tenemos el ABG ("air-bone gap" o gap aéreo-óseo) postquirúrgico, y como variables independientes tenemos: edad, sexo, lado operado (derecho/izquierdo o ambos), tipo de cirugía realizada (estapedotomía/estapedectomía) y complicaciones postquirúrgicas, tales como cofosis, caída en agudos pre/postquirúrgica y necesidad de audífonos postquirúrgicos.

Para conocer la variable ABG postquirúrgico, se ha calculado el PTA ("pure tone average") o promedio de tonos puros tanto de la vía aérea como de la vía ósea postquirúrgica. Este cálculo ha sido realizado acorde a los criterios de la AAO-HNS, que dictaminan que se consigue con el umbral en dB calculado en las frecuencias 0.5, 1, 2 y 3 kHz.

Posteriormente, restamos el umbral de la vía ósea al de la vía aérea y así obtenemos la diferencia entre ellas (gap aéreo-óseo) en dB, valor que corresponde al ABG postquirúrgico. En la literatura revisada se define como éxito de la cirugía un resultado del ABG postquirúrgico menor a 20 dB, por lo que será nuestro valor de referencia para denominar la cirugía exitosa en nuestro estudio (1, 5-10).

Además, se presentan los resultados en 3 grupos basados en el ABG postquirúrgico: <10 dB (resultados excelentes), 11-20 dB (resultados buenos) y >20 dB (no éxito), y se comparan entre los dos tipos de cirugías realizadas (estapedectomía y estapedotomía).

RESULTADOS

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico descriptivo de cada una de las variables de la base de datos se ha utilizado el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v21, y se ha realizado un análisis bivariante para determinar si existen diferencias en la tasa de éxito entre las dos intervenciones. En este caso se ha utilizado el test de Fisher al compararse variables cualitativas.

Se considerarán estadísticamente significativas las diferencias entre resultados con un valor $p \leq 0.05$.

De los 45 casos incluidos, 16 eran del sexo masculino (38,1%) y 26 del sexo femenino (68,9%). La edad promedio en el momento de la cirugía fue de 47,21 años, con un rango de 41 a 53 años ($DS \pm 10$). La patología se presenta en forma unilateral en 42 pacientes (93%) y binaural en 3 pacientes (7%).

En cuanto al tipo de cirugía realizada, se intervino mediante estapedotomía al 68,9% de los casos y mediante estapedectomía al 31,1%. Dentro del grupo de estapedotomía, fueron asignados 22 intervenciones (71%) dentro del grupo ABG postquirúrgico con resultados excelentes (<10 dB), 6 intervenciones (19,3%) con resultados buenos (11-20 dB) y 3 intervenciones (9,7%) sin éxito (>20 dB). Dentro del grupo de estapedectomía, fueron asignados 8 intervenciones (57,1%) dentro del grupo ABG postquirúrgico con resultados excelentes, 4 intervenciones (28,6%) con resultados buenos y 2 intervenciones (14,3%) sin éxito (**Tabla 1**). Si tenemos en cuenta la totalidad de las cirugías, se realizaron 30 intervenciones (66,7%) con resultados excelentes, 10 intervenciones (22,2%) con resultados buenos y 5 intervenciones (11,1%) sin éxito.

Para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de los dos tipos de cirugía, se estudió la diferencia de proporciones de ABG postquirúrgico. El test exacto de Fisher indicó que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pacientes con ABG postquirúrgico >20dB en la intervención estapedotomía frente a estapedectomía, siendo el valor de $p=0,639$.

El ABG postquirúrgico promedio fue de 9,62 dB, con un rango de 0 a 50 dB ($DS \pm 12,27$) (**Figura 1**).

Se consiguió éxito en la cirugía (ABG < 20dB) en el 85,7% de los casos intervenidos mediante estapedectomía y en el 90,3 % de los casos intervenidos mediante estapedotomía. En total, uniendo ambos grupos, el éxito de la cirugía fue del 88,9% (**Figura 2**).

Con respecto a las complicaciones postquirúrgicas, se han analizado los resultados dependiendo del lado donde hayan aparecido. Así, con respecto a la caída en frecuencias agudas prequirúrgica en la audiometría, estaban presentes en 20 de los oídos derechos (87%) y en 17 de los oídos izquierdos (73,3%); y con respecto a la caída en frecuencias agudas postquirúrgica en la audiometría, estaban presentes en 19 de los oídos derechos (82,6%) y en 17 de los oídos izquierdos (73,3%). Además, hubo dos casos de cofosis, uno en el grupo de oídos derechos (4,3%) y otro en el caso del grupo de los oídos izquierdos (4,5%). Por último, se llegaron a adaptar mediante audioprótesis 2 oídos derechos (8,7%) y 4 oídos izquierdos (18,2%), de los cuales se adaptaron correctamente 1 oído derecho (50%) y 2 oídos izquierdos (50%).

	Estapedotomía	Estapedectomía	Ambos grupos
<10 dB	71 %	57,1 %	66,7 %
11-20 dB	19,3 %	28,6 %	22,2 %
>20 dB	9,7 %	14,3 %	11,1 %
Total pacientes	100 %	100 %	100 %

Tabla 1. ABG postquirúrgico según el tipo de intervención.

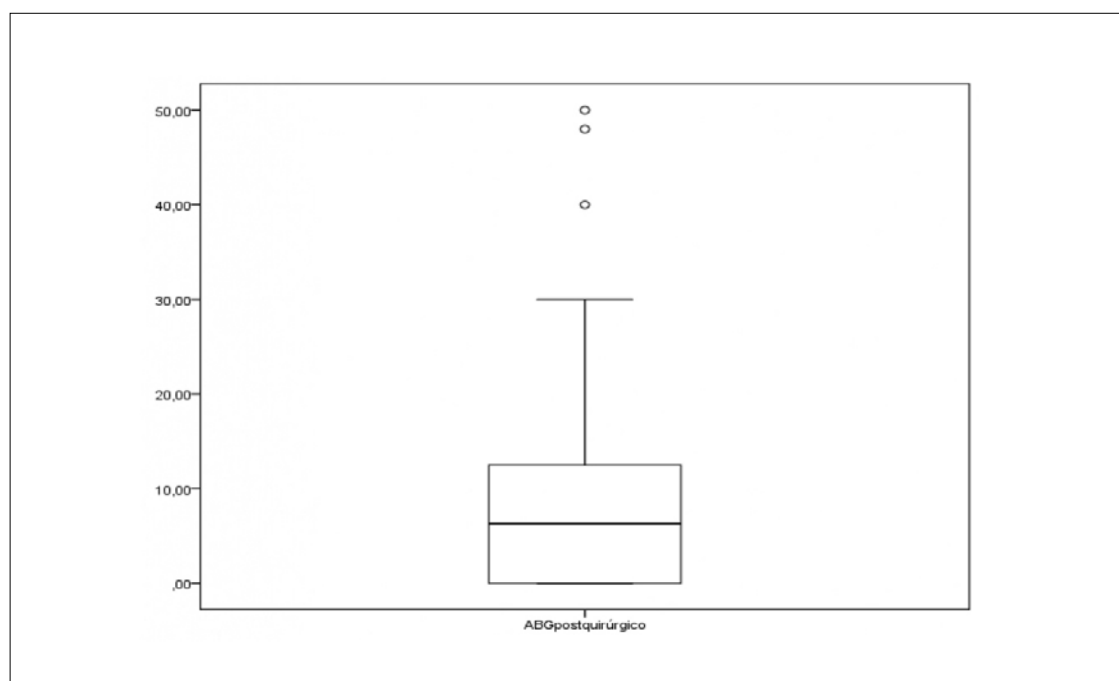


Figura 1. Resultado promedio del ABG postquirúrgico

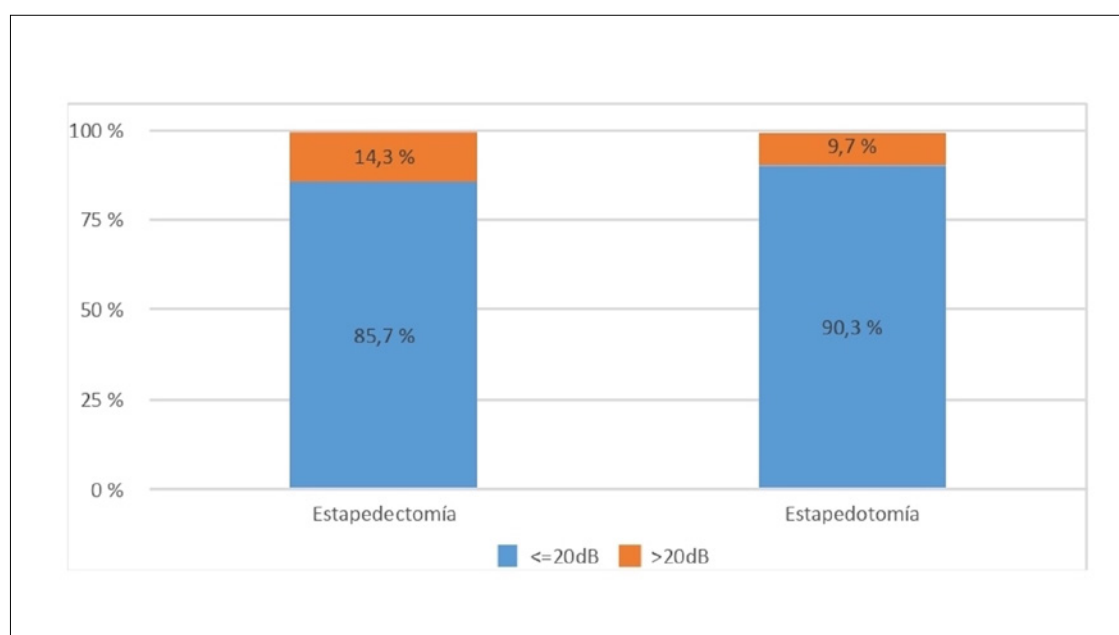


Figura 2. Comparación entre ambas técnicas y su porcentaje de éxito/fracaso

DISCUSIÓN

La otosclerosis, aunque en una enfermedad poco frecuente, provoca el 10% de todas las hipoacusias diagnosticadas y alrededor del 20% si tenemos en cuenta únicamente las hipoacusias transmisivas (1).

Tradicionalmente, esta enfermedad suele presentarse con más frecuencia en mujeres, como ocurre en nuestra serie de casos. Asimismo, el rango de edad de aparición de la enfermedad oscila entre los 41 y 53 años como ocurre en estudios similares al nuestro (2,9).

La utilización de estudios de prueba de imagen para la cirugía de otosclerosis primaria no es estrictamente necesaria a priori, dado que el gold standard para el diagnóstico es el criterio clínico. La solicitud de las pruebas de imagen suele reservarse para los casos dudosos, ayuda en el diagnóstico diferencial, la graduación y localización ante o retrofenestral de la osteodistrofia así como en la evaluación de posibles complicaciones postquirúrgicas de estos pacientes. La TC de alta resolución del hueso temporal es la prueba de imagen de elección en estos casos, siendo la resonancia magnética un examen complementario para descartar entidades simuladoras y algunas complicaciones postquirúrgicas. (2,10).

La estapedotomía y la estapedectomía son procedimientos bien establecidos en el tratamiento quirúrgico de la otosclerosis con buenos resultados generando niveles satisfactorios de audición. En la bibliografía más reciente existe una cierta predilección de los autores por la estapedotomía por su bajo riesgo de complicaciones y excelentes resultados auditivos (1,8). También en nuestro centro, es la modalidad de tratamiento preferida.

Podemos destacar que se han seguido los criterios de la AAO-HNS para la evaluación del ABG postquirúrgico en la audiometría, siendo ésta actualmente la variable más usada para evaluar el éxito postquirúrgico (1,6,7). Durante el seguimiento postquirúrgico, se suelen realizar varios controles audiométricos pero éstos pueden ser variables hasta pasado un año tras la cirugía, por lo que en la mayoría de series de casos suele considerarse esta determinación como la más fiable, aunque en ocasiones, el seguimiento a largo plazo de estos pacientes no sea sencillo. (1,8)

La tasa de éxito tras el tratamiento quirúrgico que hemos obtenido en nuestro estudio, definida como el cierre del ABG postquirúrgico, es comparable a otros estudios recientemente publicados en la literatura. Así, Dhooge et al. en Bruselas, que presentó <10 dB en el 70,7%, entre 11-20 dB en el 21,5%, con un total de éxito de la cirugía del 92,2% (1). Czerwinska et al. en Polonia obtuvo resultados <10dB en 76,15% de sus pacientes y entre 11-20 dB en 14,61% con un total de éxito de la cirugía en un 90,76% (5). Y Khorsandi et

al. en Irán también presentó una alta tasa de éxito con <10 dB de 93,6% (9), siendo todos estos resultados similares a lo que hemos obtenido en nuestro estudio.

Nuestro número de muestra aún es limitado pero los resultados son comparables y similares a otros estudios, mostrando que la diferencia de éxito entre ambas cirugías no tiene significación estadística e indicando que no influye la realización de un tipo de técnica en detrimento de la otra. Estos datos promueven a seguir recopilando información a lo largo de los años y así conocer si nuestras conclusiones siguen siendo comparables a otros estudios realizados (1,5,8,9,10). Cuanto mayor sea nuestra curva de aprendizaje y más especializados sean nuestros cirujanos, mejores podrán ser nuestros resultados (8,9).

Con respecto a las complicaciones, en los numerosos estudios revisados no se menciona la pérdida en frecuencias agudas tras la intervención quirúrgica, dato que suele ya estar alterado de base (muchas otosclerosis diagnosticadas en consulta ya presentan afectación coclear) pero que en nuestro estudio hemos podido observar que se presenta de novo en algunos pacientes, o como empeoramiento de la pérdida neurosensorial de base. Esto puede estar justificado por la manipulación de la ventana oval durante la cirugía y con ello provocar trauma acústico. Pensamos que sería interesante recoger esta variable en sucesivos estudios con un mayor tamaño muestral para intentar esclarecer este hallazgo.

Hay estudios que han encontrado mejores resultados audiométricos postoperatorios en oídos derechos; en cambio, otros mencionan que el lado del oído afectado no influye (9). En nuestro estudio se han observado mejores resultados en lo que respecta a la pérdida de frecuencias agudas postquirúrgica de los oídos derechos, mejorando en algunos casos la pérdida auditiva que presentaban. No obstante, aunque este dato nos parece interesante, no podemos extraer conclusiones fiables y debe ser estudiado más profundamente en sucesivos estudios (9).

En cuanto a la complicación más temida por los otorrinolaringólogos en este tipo de cirugía, la cofosis, en nuestro estudio hemos detectado únicamente 2 casos (4%), porcentaje que se asemeja a otros estudios publicados.

La adaptación audioprotésica está recomendada en los pacientes que presentan una pérdida auditiva neurosensorial previa, consiguiendo un gap aéreo-óseo más reducido tras la cirugía y con ello una mejor adaptación. En nuestro caso, aproximadamente la mitad de los pacientes a los que se les indicó audioprótesis se adaptaron correctamente. Este dato refleja la importancia de una correcta labor por parte del audioprotesista y también la necesidad de colaboración de los pacientes, no siendo pocas las ocasiones en las que la adaptación llega a ser un fracaso incluso con necesidad de la misma.

En la mayoría de los casos incluidos en este estudio, la cirugía se ha realizado mediante técnica microscópica. En los últimos meses estamos incorporando la técnica endoscópica y en un corto plazo de tiempo esperamos poder estudiar los resultados con esta técnica y compararla con la técnica microscópica (11).

La cirugía de revisión de otosclerosis ha sido uno de los criterios de exclusión en la selección de la muestra, y los porcentajes de éxito obtenidos se suelen analizar diferenciándolos de los de la cirugía primaria. Es por ello que sería interesante realizar una evaluación en próximos estudios (8,12,13).

CONCLUSIÓN

La tasa de éxito de la cirugía estapedial en nuestro centro es similar a los estudios publicados y no obtenemos diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes técnicas empleadas: estapedectomía-estapedotomía, en consonancia también con la literatura reciente. Por tanto, la utilización de una técnica u otra irá en función de la preferencia del cirujano y de las complicaciones que puedan surgir durante la cirugía. La rehabilitación audioprotésica tras la intervención quirúrgica debe ser ofrecida a los pacientes en los que los resultados no han sido tan exitosos, así como también puede emplearse como alternativa al tratamiento quirúrgico.

Por último, nos parece interesante destacar el hallazgo de una proporción de pacientes con pérdida auditiva en frecuencias agudas postquirúrgica, complicación que debe ser susceptible de analizar en sucesivos estudios para poder extraer conclusiones firmes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dhooge I, Desmedt S, Loose D, et al. Long-term hearing results of stapedotomy: analysis of factors affecting outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275(5):1111-1119. doi: 10.1007/s00405-018-4899-2.
- Foster M, Backous D. Clinical evaluation of the patient with otosclerosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018; 51(2):319-326. doi: 10.1016/j.otc.2017.11.004.
- Weiss N, Schuldt S, Großmann W, et al. Stapes surgery leads to significant improvement in quality of life, independently from the surgical method: evaluation of stapes surgery using different prostheses and different quality of life measurements. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 276(11):2975-2982. doi: 10.1007/s00405-019-05577-4.
- Wickemeyer J, Achim V, Redleaf M. Stapedectomy Is Rewarding: But How to Prove It? *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019; 128(10):911-914. doi: 10.1007/s00405-019-05577-4.
- Czerwinska G, Scierski W, Namyslowski G, et al. The surgical treatments results of otosclerosis at the Department of Otolaryngology Silesian Medical University in Sabrze in years 2000-2010. *Otolaryngol Pol* 2017; 71 (2): 17-22. doi: 10.5604/01.3001.0009.8410.
- Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of results of treatment of conductive hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113(3):186-7. [No authors listed]. doi: 10.1016/S0194-5998(95)70103-6.
- Watson GJ, da Cruz M. Reporting in stapes surgery: are following the guidelines? *J Laryngol Otol* 2018;132(6):479-485. doi: 10.5604/01.3001.0009.8410.
- Stromback K, Lundman L, Bjorsne A, et al. Stapes surgery in Sweden: evaluation of a national-based register. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(6): 2421-27. doi: 10.1007/s00405-017-4510-2.
- Khorsandi A M, Jalali M, Shoshi D. Predictive factors in 995 stapes surgeries for primary otosclerosis. *Laryngoscope* 2018 ;128(10):2403-2407. doi: 10.1002/lary.27160.
- Lundman L, Strömbäck K, Björnsne A, et al. Otosclerosis revision surgery in Sweden: hearing outcome, predictive factors and complications. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(1):19-29. doi: 10.1007/s00405-019-05652-w.
- Nassiri A, Yawn R, Dedmon M, et al. Primary endoscopic stapes surgery: audiologic and surgical outcomes. *Otology & Neurotology* 2018; 39(9): 1095-1101. doi: 10.1097/MAO.0000000000001958.
- Blijleven EE, Wegner I, Tange RA, et al. Revision Stapes Surgery in a Tertiary Referral Center: Surgical and Audiometric Outcomes. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019; 128(11):997-1005. doi: 10.1177/0003489419853304.
- Wegner I, Vincent R, Derks L, et al. An internally validated prognostic model for success in revision stapes surgery for otosclerosis. *Laryngoscope.* 2018; 128(10):2390-2396. doi: 10.1002/lary.27132.

CONFLICTO DE INTERESES

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

Si desea citar nuestro artículo:

Jurado Anillo MA, Montilla Ibáñez MA, Navarro Escobar F, Gálvez Pacheco J. Cirugía de otosclerosis: resultados de los últimos 5 años del Hospital Universitario de Jaén. *Actual Med.* 2021; 106(814):246-251. DOI: 10.15568/am.2021.814.or01

CHOROIDAL THICKNESS ANALYSIS IN KERATOCONUS PATIENTS

ANÁLISIS DEL ESPESOR COROIDEO EN PACIENTES CON QUERATOCONO

López-Jiménez, A¹; Caravaca-Alegría, A^{1,2}; Gómez-Ramírez, AM²; Romero-Caballero MD²; Gómez-Sánchez, C³; Lacorzana, J^{4,5}

¹ Department of Ophthalmology, Reina Sofía University Hospital, Murcia, Spain.

² Department of Ophthalmology, Reina Sofía University Hospital, Murcia, Spain, University of Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria -IMIB.

³ Department of Ophthalmology, Complejo Hospitalario de Albacete, Albacete, Spain.

⁴ Department of Ophthalmology, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain.

⁵ Doctoral Programme in Clinical Medicine and Public Health, University of Granada, Granada, Spain.

Recibido: 05/03/2021 | Revisado: 01/05/2021 | Aceptado: 03/09/2021

DOI: 10.15568/am.2021.814.or02

Actual Med. 2021; 106(814): 252-259

Original

ABSTRACT

Objective. To determine and compare choroidal thickness (CT) in keratoconus (KC) patients using Enhanced Depth Imaging (EDI) OCT.

Methods. A comparative cross-sectional study including 26 patients with KC and 26 healthy controls assessed with Pentacam and EDI-OCT. CT was measured manually with the Caliper function at thirteen locations at 500 µm regular intervals.

Results. The average CT in T6 was 253.96 ± 88.95 µm in the KC group, and of 309.39 ± 94.11 µm in the control group ($p < 0.041$). No significant differences in mean CT were observed in the rest of the points, including the subfoveal CT (M), 351.48 ± 106.3 vs 365.35 ± 114.6 µm, ($p = 0.66$). No correlation was observed between the mean subfoveal CT (M), the mean CT in the KC group, and the values of K1 ($p = 0.977$ and $p = 0.498$ respectively), K2 ($p = 0.450$ and $p = 0.656$), corneal asphericity (Q) ($p = 0.986$ and $p = 0.902$), minimal pachymetry (Pachy) ($p = 0.408$ and $p = 0.688$), keratoconus index (KI) ($p = 0.601$ and $p = 0.217$), vertical asymmetry index (VAT) ($p = 0.296$ and $p = 0.523$), staging of KC (TKC) ($p = 0.549$ and $p = 0.08$) and corneal apex morphology.

Conclusion. Significant lower CT was found in the KC group in T6 (3000 µm temporal to the fovea). No significant difference of CT values in KC patients and healthy subjects was found in the other twelve measurement locations. We found no association between the refractive and keratometric indexes obtained by corneal topography and subfoveal CT.

Keywords:

Choroidal thickness;
Keratoconus;
Inflammation;
Choroid;
Optical coherence
Tomography;
EDI-OCT.

RESUMEN

Objetivo. Determinar y comparar el grosor de la coroides (CT) en pacientes con queratocono (KC) usando OCT con Enhanced Depth Imaging (EDI).

Métodos. Estudio comparativo transversal que incluye 26 pacientes con KC y 26 controles sanos evaluados con Pentacam y EDI-OCT. El KC fue medido manualmente con la función Caliper en trece puntos a intervalos regulares de 500 µm.

Resultados. El promedio de CT en T6 fue de $253,96 \pm 88,95$ µm en el grupo KC, y de $309,39 \pm 94,11$ µm en el grupo de control ($p < 0,041$). No se observaron diferencias significativas en la media de CT en el resto de los puntos, incluyendo el CT subfoveal (M), $351,48 \pm 106,3$ vs $365,35 \pm 114,6$ µm, ($p = 0,66$). No se observó ninguna correlación entre la media de CT (M) subfoveal, la media de CT en el grupo KC, y los valores de K1 ($p = 0,977$ y $p = 0,498$ respectivamente), K2 ($p = 0,450$ y $p = 0,656$), la asfericidad corneal (Q) ($p = 0,986$ y $p = 0,902$), paquimetría mínima (Pachy) ($p = 0,408$ y $p = 0,688$), índice de queratocono (KI) ($p = 0,601$ y $p = 0,217$), índice de asimetría vertical (VIA) ($p = 0,296$ y $p = 0,523$), estadificación del KC (TKC) ($p = 0,549$ y $p = 0,08$) y morfología del ápice corneal.

Conclusión. Se observó un CT significativamente menor en el grupo KC en T6 (3000 µm temporal a la fovea). No se encontraron diferencias significativas entre los valores del CT en los pacientes con KC y en los sujetos sanos en los 12 puntos de medida restantes. No se encontró ninguna asociación entre los índices refractivos y queratométricos obtenidos por la topografía corneal y el CT subfoveal.

Palabras clave:

Grosor coroideo;
Queratocono;
Inflamación;
Coroides;
Tomografía
de coherencia óptica;
EDI-OCT.

Correspondencia

Andrés López-Jiménez

Arquitecto Berges street, 33 · 2007, Jaén. Spain

E-mail: andreslj_2005@hotmail.com

INTRODUCTION

Keratoconus (KC) is an ectatic corneal disease. It has been traditionally defined as non-inflammatory (1), although recent studies (2) (3) reject this hypothesis. It is characterized by a progressive thinning of the corneal thickness, with a consequent alteration of corneal biomechanics, generating an irregular astigmatism. KC is a complex pathology, based on the interaction of genetics and environmental factors. It also represents one of the main causes of keratoplasty today (4).

Recent studies show increased levels of inflammatory cytokines and proteolytic enzymes including interleukin 1 and 6 (5), Intercellular Adhesion Molecule (ICAM-1), tumoral necrotic factor-alpha (TNF- α) and vascular cell adhesion protein one (VCAM-1) (6). These inflammatory mediators activate an enzymatic cascade that increases the level of metalloproteases (7), triggering ectasia on the corneal matrix. These inflammatory alterations in the anterior segment could be related to an enhanced vascular flow in adjacent tissues such as the choroid, all which leads to a thicker choroid in KC patients. Our purpose was to evaluate the choroidal thickness (CT) in keratoconus patients and compare it to healthy controls.

MATERIAL AND METHODS

Study design

This is a cross-sectional, comparative study between groups, to evaluate the choroidal thickness of patients with KC. 26 eyes of 26 patients without ocular pathologies different from KC were included and assessed by corneal tomography analysis (Pentacam® HR, OCULUS, Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) and EDI SD-OCT using Spectralis® Heidelberg® (Germany). The results were compared to 26 healthy eyes of 26 patients (control group). This study was approved by the ethics committee of Hospital Universitario Reina Sofia de Murcia, and is adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Scanning

Participants underwent a complete ophthalmological examination including: refraction, best corrected visual acuity (BCVA), Perkins applanation tonometry, slit lamp biomicroscopy, funduscopy under tropicamide dilation, spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) with enhanced deep imaging (EDI) Spectralis® (Heidelberg Engineering, Germany) and corneal topographic examination with Pentacam HR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Germany).

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria were both clinical and topographic diagnosis of KC. One eye was randomly selected in case of bilateral disease. Patients with history of previous eye trauma, glaucoma, infectious or inflammatory eye disease, systemic disease or previous intraocular surgery were excluded from the study. Those who had undergone corneal cross-linking less than twelve months prior to the study were also excluded.

Patients without ocular or systemic pathology, with BCVA of 20/20, were randomly selected as controls. As myopia is related to thinner choroidal thickness, individuals with ± 2 D of spherical equivalent were excluded from the control group.

Instruments

Topographic and pachymetric criteria of normality were checked in healthy controls with Oculus Pentacam (®HR, Germany). In the KC group, keratometry, pachymetry, corneal asphericity index, keratoconus index (KI), vertical asymmetry index (VIA), degree of keratoconus (TKC) and location of the corneal apex (central, inferior-nasal, inferior-temporal or upper) was also analyzed.

Choroidal thickness (CT) measurements were performed with the Enhanced Depth Imaging (EDI) EDI-OCT Spectralis® from Heidelberg, Germany. It was carried out by the same expert manually using the tomograph's Caliper function and the 1:1 μ m ratio. Manual measurement is reliable and has a very high interobserver and intersystem agreement (8). The evaluations were always performed in the afternoon (12:00 to 15:00) to minimize circadian variation. The subfoveal CT (M) was obtained measuring perpendicularly the distance between the posterior limit of the retinal pigment epithelium (RPE) and the choroid-scleral junction just below the fovea. Twelve further CT measurements were assessed every 500 μ m; six temporal and six nasal to the fovea (Fig. 1).

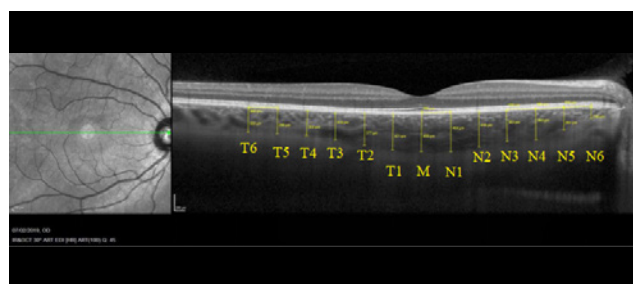


Figure 1. Subfoveal CT (M) was obtained measuring manually the perpendicular distance between the posterior limit of the retinal pigment epithelium (RPE) and the choroid-scleral junction just below the fovea. Twelve further CT measurements were performed every 500 μ m; six temporal (T1-T6) and six nasal (N1-N6) to the fovea.

Statistical analysis

Statistical analysis was calculated using Statistical Package for the Social Sciences (Version 24.0, SPSS, Chicago IL, USA). Initially, a descriptive study of each of the included variables was performed. The t-student test for independent samples was used to compare the quantitative variables of choroidal thickness of both groups. Statistical significance was considered as $p < 0.05$. For the correlation between variables, we initially used tests of normality between them. To check the association between two quantitative variables we used the Pearson's test if the distribution was normal, or the Spearman's test if it was not normalized. To check the association between a quantitative and a categorical variable, the analysis of variance ANOVA was required. Measurements of the thirteen locations are expressed in microns (μm), and are composed of the mean value plus/minus the standard deviation.

RESULTS

The mean age in the KC group was 34.12 ± 12 years-old (y.o) (range; 12 to 63 y.o) and in the control group 39.6 ± 14.6 y.o (range; 19 to 80 y.o). No significant differences were found in age distribution ($p=0.073$) (Table 1). Female/male ratio represented 13/13 (50/50%) in the KC group and 18/8(69/31%) in the control group. These differences did not reach statistical significance ($p=0.23$).

The mean BCVA was 0.69 ± 0.30 in the KC group and 0.99 ± 0.04 in the control group. BCVA was firstly measured with letter optotypes on a decimal scale and transformed later to the log MAR (minimal angle of resolution). Statistically significant differences were observed for BCVA between both groups ($p < 0.001$) (Table 1).

	KC group	Control group
Age Mean Range	$34,12 \pm 12$ (12 /63)	$39,6 \pm 14,6$ (19/80)
Sex	13 F / 13 M	17 F / 8M
BCVA (means) Log MAR (mean)	$0,69 \pm 0,30$ 0.161	$0,99 \pm 0,04$ 0,004

Table 1. KC: keratoconus, F: female, M: male, BCVA: best corrected visual acuity, MAR: minimum angle of resolution

	N6	N5	N4	N3	N2	N1
KC group (means \pm SD μm)	$183,64 \pm$ $62,23\mu\text{m}$	$218,68 \pm$ $69,43 \mu\text{m}$	$252,28 \pm$ $87,02 \mu\text{m}$	$282,08 \pm$ $91,97 \mu\text{m}$	$307,28 \pm$ $90,25 \mu\text{m}$	$334,24 \pm$ $102,99 \mu\text{m}$
Control group (means \pm SD μm)	$175,96 \pm$ $72,84 \mu\text{m}$	$240,35 \pm$ $112,03 \mu\text{m}$	$263,83 \pm$ $106,11 \mu\text{m}$	$296,39 \pm$ $103,09 \mu\text{m}$	$331,74 \pm$ $109,48$ μm	$346,13 \pm$ $111,15 \mu\text{m}$
p	$p=0,695$	$p=0,421$	$p=0,681$	$p=0,614$	$p=0,401$	$p=0,702$

Table 2. Mean choroidal thickness measurements in both groups. Significant difference was only observed in T6.

CT: choroidal thickness, K: keratoconus, p: values from independent t-test, N: nasal, M: subfoveal choroidal thickness, T: temporal.

CT reached its highest values in the subfoveal zone in both groups, and decreased progressively towards the periphery (Figure 2). CT was thinner in the nasal points. No significant differences were found in subfoveal CT (M) ($351.48 \pm 106.3 \mu\text{m}$ in the KC group and $365.35 \pm 114.6 \mu\text{m}$ in the control group) ($p=0.66$). Significant lower CT was found in the KC in T6 ($253.96 \pm 88.95 \mu\text{m}$ and $309.39 \pm 94.11 \mu\text{m}$) ($p<0,041$). The other twelve studied locations did not reach significant differences between both groups. These results are summarized in Figure 2,3,4 and Table 2. All the CT measurements (13 locations), were higher in the control group, although statistically significant difference was only observed in T6, located 3000 μm temporal to the fovea. It was a surprise to find higher values in the control group, contrarily to our expectations based on the inflammatory theory of KC.

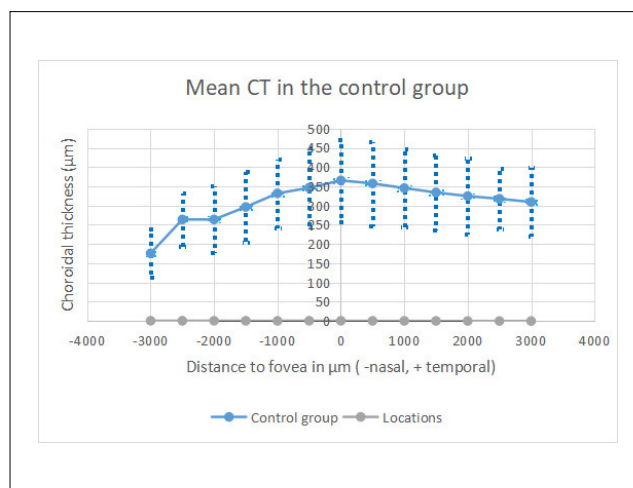


Figure 3.

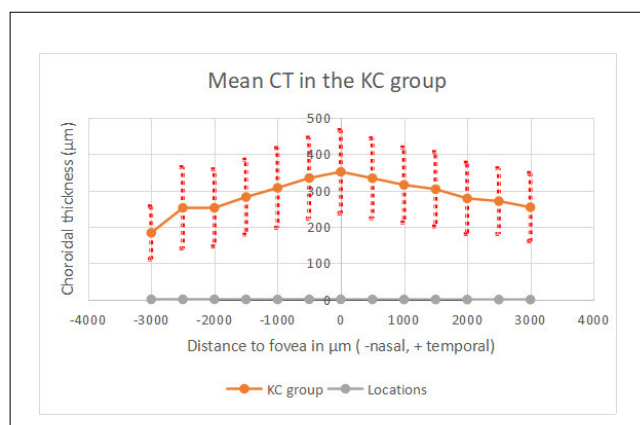


Figure 2.

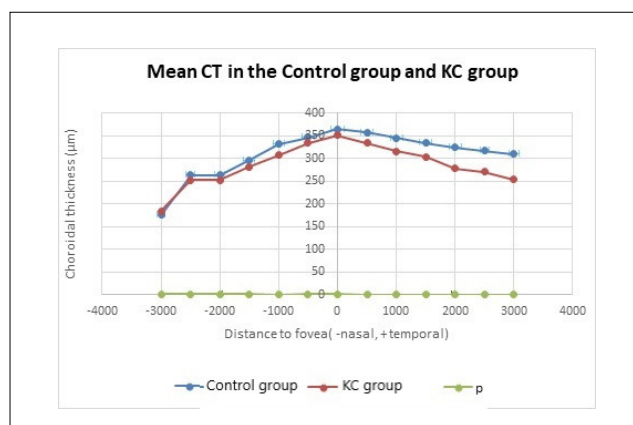


Figure 4.

Figure 2, 3 and 4. Mean CT distribution of the 13 measured locations in KC patients vs. age and gender-adjusted healthy controls. CT: choroidal thickness, KC: keratoconus.

M	T1	T2	T3	T4	T5	T6
$351,48 \pm 106,37 \mu\text{m}$	$357,43 \pm 109,78 \mu\text{m}$	$315,48 \pm 102,07 \mu\text{m}$	$303,68 \pm 97,77 \mu\text{m}$	$278,28 \pm 99,68 \mu\text{m}$	$270,76 \pm 79,56 \mu\text{m}$	$253,96 \pm 88,95 \mu\text{m}$
$365,35 \pm 114,64 \mu\text{m}$	$357,43 \pm 109,78 \mu\text{m}$	$345,43 \pm 103,27 \mu\text{m}$	$334,04 \pm 102,35 \mu\text{m}$	$324,57 \pm 98,45 \mu\text{m}$	$317,61 \pm 90,45 \mu\text{m}$	$309,39 \pm 94,11 \mu\text{m}$
$p=0,666$	$p=0,458$	$p=0,318$	$p=0,299$	$p=0,113$	$p=0,063$	$p=0,041$

No correlation was observed between anterior segment parameters and mean subfoveal CT (M) in the KC group (Table 3). Correlation between M and: Q ($r=-0.004$, $p=0.408$), KI ($r=-0.110$, $p=0.601$) and VIA ($r=-0.218$, $p=0.269$) was not detected (using Pearson test). Correlations between M and KM ($r=0.040$, $p=0.848$) and pachymetry ($r=-0.173$, $p=0.408$) was neither significant (using Spearman test).

DISCUSSION

The choroid is being studied profusely nowadays using SS-OCT and EDI OCT. Anatomical choroidal alterations have been identified in different inflammatory eye disorders such as: as ankylosing spondylitis, psoriasis (9), Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (10), Behçet's disease

	KC group	Control group
KM Min/max	49,5 ± 6 D (42.1/67.1)	44,36±1.69 D (41.6/47,2)
Pachy Min/max	436,7 ± 55,9 µm (302/517)	553 ± 9,8 µm (496/ 605)
Q Min/max	-0,92 ± 0,46 (-0.14/-1.83)	-0,24 (-0.12/-0.92)
KI Min/max	1,19 ± 0,13 (0,89/1,53)	1,01 (1/1,07)
IVA Min/max	0,88 ± 0,4 (0,13/2)	0,1118 (0,07/0,21)
TKC	3 (12%) Stage I 15 (60%) Stage 2 7 (28%) Stage 3-4	
Topographic location of the cone	7 (27 %) central 3 (11,5%) (3) inferio-nasal. 15 (58%) inferio-temporal. 1 (3,5%) superior.	

Table 3. Corneal parameters in both groups.

KC: keratoconus, KI: keratoconus index, KM: mean corneal curvature, Pachy :minimal pachymetry, Q: corneal asphericity, TKC: staging of KC and VIA: index of vertical asvmmetry.

(11), posterior scleritis (12) and sympathetic ophthalmia (13). It has also been linked to other inflammatory diseases with no ocular manifestations (14). KC is no longer considered a non-inflammatory disease (1) (15) (16), it has been associated with increased levels of pro-inflammatory cytokines (17) and cell adhesion molecules and metalloproteases (7). Oxidative stress has also been identified to play a role in the genesis of the disease (16) (18) (19). Consequently, we aimed to study the choroid of KC patients following this inflammation theory.

Corneal stroma is composed of type I, III, V, VI and XII collagen fibers (16) (20). KC is related to connective tissue disorders (21) such as Ehler-Danlos syndrome (22), pseudoxanthoma elasticum, osteogenesis imperfecta (23) and mitral valve prolapse (24). Collagen type I is an important component of vascular vessels, so corneal alterations in KC eyes could be accompanied by structural changes in the choroid, which is a highly vascularized tissue.

The most accepted hypothesis of the genesis of KC nowadays is the influence of certain environmental stimuli, which would act over structural alterations or predispositions of unknown origin (25). These predispositions may be based on different ethnic (26) (27), geographic (28) (29), climatic and or genetic factors (30) (31). Environmental stimuli that trigger KC disease include eye rubbing (32), contact lens wearing (6), rosacea, atopy (33) and UV light exposure (34). The progression of the disease could be the result of a complex interaction of all these mentioned factors with multiple genes with variable penetrance. Inflammation, cellular hypersensitivity and oxidative stress could initiate a vicious circle, expressing degrading enzymes (cathepsins) and metalloproteases, resulting in an imbalance between collagenolysis and collagenogenesis and decreased matrix regeneration leading to corneal ectasia.

Gutiérrez-Bonet et al. (25), observed using SS-OCT thicker choroids in KC patients than in healthy patients (an average increase of 34%, $p < 0.05$), being these differences lower in elder patients (> 45 y.o, non-significant increase, $p = 0.37$). Akkaya et al. (35) using EDI SD-OCT instead, reached similar results. On the contrary Yilmaz et al. (36) did not find significant differences in the choroidal thickness of pediatric patients with KC versus age-related controls (mean age of 12 y.o). In a recent controlled, cross-sectional study, Pinheiro-Costa et al. (37) found significant thicker choroids in KC patients (mean difference of 67,55 μm), with a large sample size and relatively young patients (range 12-30 y.o).

Akkaya et al. attributed higher subfoveal CT in KC eyes to ethnicity and age; the average age of his patients was very low (24,5 y.o; range 13-38 y.o). Margolis et al. (38) reported a decrease of 15,6 μm every decade of life, denoting the importance of age in CT measurement. Whereas Gutiérrez-Bonet et al. (25) highlighted that his results could not only be justified by collagen alteration but other factors like age, refraction, axial length, hematological causes, choroidal melanocytosis and pachychoroid-spectrum disorders. On the same

line he found no significant differences above 45 y.o, possibly due to the progressive thinning of the choroid.

Despite our original supposition, our thirteen CT values were lower in the KC group than in the healthy controls. CT in healthy controls was statistically thicker (310 μm) in T6 (3mm temporal to the fovea) than in the KC group (254 μm). These results disagree with those obtained by Akkaya et al (35), Gutiérrez-Bonet et al (25). and Joao et al (37). The higher CT values were found beneath the fovea in both groups, matching these three previous studies. 68% of the healthy eyes exceeded 300 μm of CT and 36% exceeded 400 μm in M. Both limits of CT are within normal CT range. Regarding these results and contrary to expectations, no evidence of thicker CT in KC patients was found in our study. Although T6 reached significant difference, in our opinion it alone cannot justify real differences. T6 is a very eccentric point, and real differences should be regarded in more locations and specially those closer to the fovea.

When we analyzed topographic and keratometric variables in KC eyes, we do not find any correlation between them with subfoveal CT. There was neither correlation between the staging of KC, nor between the topographic location of the cone apex with subfoveal CT. The location of the cone in the KC group was similar to previous literature, being the inferior-temporal the most common location of the apex (58%) and the upper cones (3,5%) the least one.

The main limitation of our study was the low sample size. CT was measured manually by the same explorer as in the three mentioned similar studies. All measurements were performed during the afternoon (between 12-15 am) to minimize the possible impact of circadian rhythms. The device used was EDI-OCT optical coherence tomography available at our center, which is considered comparable to Swept Source (SS) OCT in CT measurement (correlation coefficient 0.975) Only one random eye was included in the control group and in case of bilateral KC. In both groups, subjects with a refractive error of ± 2 D spherical equivalent were discarded. No other possible bias that could affect the choroidal vessels such as smoking habit or microvascular pathologies were discussed.

CONCLUSION

In conclusion, KC is a complex disease whose exact etiology and development are still not fully understood. In this preliminary study we have not been able to validate a possible correlation between KC and CT. Further studies, with larger samples and comparable parameters, are therefore necessary to shed more light on this corneal ectasia. New generation non-invasive diagnostic methods of the retina and the choroid (SS-OCT and EDI-OCT) offer us a new pathway of research study the possible relationship between the structure of the choroid and corneal diseases.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

- Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: An inflammatory disorder? *Eye (Basings-toke)*. Nature Publishing Group; 2015 Jul;29(7):843–859. DOI: 10.1038/eye.2015.63
- Lema I, Brea D, Rodríguez-González R, Díez-Feijoo E, Sobrino T. Proteomic analysis of the tear film in patients with keratoconus. *Mol Vis*. 2010;16:2055–61.
- Jun AS, Cope L, Speck C, Feng X, Lee S, Meng H, et al. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoco-nus patients. *PLoS One*. 2011 Jan 27;6(1):e16437. DOI: 10.1371/journal.pone.0016437
- Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pa-thogenesis of keratoconus. *Eye*. 2014;28(2):189–95. DOI: 10.1038/eye.2013.278
- Zhou L, Yue BYJT, Twining SS, Sugar J, Feder RS. Ex-pression of wound healing and stress-related proteins in keratoconus corneas. *Curr Eye Res*. 1996;15(11):1124–1131. DOI: 10.3109/02713689608995144
- Lema I, Durán JA, Ruiz C, Díez-Feijoo E, Acera A, Me-rayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic sub-jects. *Cornea*. 2008 Aug;27(7):758–63. DOI: 10.1097/ico.0b013e31816a3591
- Collier SA. Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? Vol. 29, *Clinical and Experimental Ophthalmology*. Blackwell Publishing; 2001. p. 340–4. DOI: 10.1046/j.1442-9071.2001.d01-17.x
- Sezer T, Altınışık M, Koytak İA, Özdemir MH. The choroid and optical coherence tomography. *Türk Oftalmoloji Dergisi*. *Türk J Ophthalmol*; 2016 Jan; 46(1)30–37. DOI: 10.4274/tjo.10693
- Li KZ, Tan CS. Evaluation of choroidal thickness in psoriasis using spectral-domain optical coherence to-mography. *Int Ophthalmol*. 2018 Apr; 38(2)417–8. DOI: 10.1007/s10792-017-0527-1
- Fong AHC, Li KKW, Wong D. Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral-domain optical co-herence tomography in Vogt-Koyanagi-Harada disea-se. *Retina*. 2011 Mar;31(3):502–509. DOI: 10.1097/iae.0b013e3182083beb
- Ishikawa S, Taguchi M, Muraoka T, Sakurai Y, Kanda T, Takeuchi M. Changes in subfoveal choroidal thickness associated with uveitis activity in patients with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2014 Nov 1;98(11):1508–1513. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305333
- Hirukawa K, Keino H, Watanabe T, Okada AA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the cho-roid in new-onset acute posterior scleritis. Vol. 251, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Sep; 251(9): 2273–2275. DOI: 10.1007/s00417-013-2265-z
- Fleischman D, Say EAT, Wright JD, Landers MB. Multimoda-lity diagnostic imaging in a case of sympathetic ophthal-mia. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012 Aug;20(4)300–302. DOI: 10.3109/09273948.2012.682637
- Ferreira CS, Beato J, Falcão MS, Brandão E, Falcão-Reis F, Carneiro ÂM. Choroidal thickness in multisystemic au-toimmune diseases without ophthalmologic manifesta-tions. *Retina*. 2017 Mar;37(3): 529–535. DOI: 10.1097/iae.0000000000001193
- McMonnies CW. Inflammation and keratoconus. *Op-tom Vis Sci*. 2015 feb;92(2)35–41. DOI: 10.1097/opx.0000000000000455
- Boote C, Kamma-Lorger CS, Hayes S, Harris J, Burgham-mer M, Hiller J, et al. Quantification of collagen organiza-tion in the peripheral human cornea at micron-scale reso-lution. *Biophys J*. 2011 Jul 6;101(1):33–42. DOI: 10.1016/j.bpj.2011.05.029
- Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Are protei-nases the reason for keratoconus. *Curr Eye Res*; 2010 Mar;35(3)185–191. DOI: 10.3109/02713680903477824
- Wojcik KA, Kaminska A, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Oxi-dative stress in the pathogenesis of keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. Vol. 14, *Int J Mol Sci*. 2013; 14(9):19294–19308. DOI: 10.3390/ijms140919294
- Toprak I, Kucukatay V, Yildirim C, Kilic-Toprak E, Kilic-Er-kek O. Increased systemic oxidative stress in patients with keratoconus. *Eye*. 2014;28(3):285–9. DOI: 10.1038/eye.2013.262
- Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine struc-tural localization of extracellular matrix components in aged human cornea II. Collagen types V and VI. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229(2):164–71. DOI: 10.1007/bf00170550
- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Sur Ophthalmol* 1998. 42(4): 297319. DOI: 10.1016/S0039-6257(97)00119-7
- McDermott ML, Holladay J, Liu D, Puklin JE, Shin DH, Cow-den JW. Corneal topography in Ehlers-Danlos syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(9):1212–5. DOI: 10.1016/s0886-3350(98)80013-8
- Beckh U, Schonherr U, Naumann GOH. Autosomal inherited keratoconus as an ocular symptom of osteogenesis im-perfecta tarda Lobstein. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1995 Apr 8;206(4):268–72. DOI: 10.1055/s-2008-1035438
- Lichter H, Loya N, Sagie A, Cohen N, Muzmacher L, Yas-sur Y, et al. Keratoconus and mitral valve prolapse. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(5):667–8. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00371-8

25. Gutierrez-Bonet R, Ruiz-Medrano J, Peña-García P, Catanese M, Sadeghi Y, Hashemi K, et al. Macular choroidal thickening in keratoconus patients: Swept-source optical coherence tomography study. *Transl Vis Sci Technol*. 2018 May 1;7(3):15–15. DOI: 10.1167/tvst.7.3.15
26. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. In: *Indian J Ophthalmol*. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd.; 2013. Aug; 61(8):382–383. DOI: 10.4103/0301-4738.116054
27. Hashemi H, Khabazkhoob M, Yazdani N, Ostadimoghaddam H, Norouzirad R, Amanzadeh K, et al. The prevalence of keratoconus in a young population in Mashhad, Iran. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2014;34(5):519–27. DOI: 10.1111/opo.12147
28. Jonas JB, Nangia V, Matin A, Kulkarni M, Bhojwani K. Prevalence and Associations of Keratoconus in Rural Maharashtra in Central India: The Central India Eye and Medical Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Nov;148(5):760–5. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.06.024
29. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ, Assiri AA. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*. 2005 Nov;89(11):1403–6. DOI: 10.1136/bjo.2005.074955
30. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: Evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000 Aug 28;93(5):403–9. DOI: 10.1002/1096-8628(20000828)93:5<403::AID-AJMG11>3.0.CO;2-A
31. Li X, Rabinowitz YS, Tang YG, Picornell Y, Taylor KD, Hu M, et al. Two-stage genome-wide linkage scan in keratoconus sib pair families. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Sep 1;47(9):3791–5. DOI: 10.1167/iovs.06-0214
32. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens*. 2007. 33(6):265–271. DOI: 10.1097/icl.0b013e31814fb64b
33. Harrison RJ, Klouda PT, Easty DL, Manku M, Charles J, Stewart CM. Association between keratoconus and atopy. *Br J Ophthalmol*. 1989 Oct 1;73(10):816–22. DOI: 10.1136/bjo.73.10.816
34. McMonnies CW, Korb DR, Blackie CA. The role of heat in rubbing and massage-related corneal deformation. Vol. 35, *Contact Lens and Anterior Eye*. 2012. p. 148–54. Available from: DOI: 10.1016/j.clae.2012.01.001
35. Akkaya S. Macular and peripapillary choroidal thickness in patients with keratoconus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin*. 2018 Sep 1;49(9):664–73. DOI: 10.3928/23258160-20180831-03
36. Yilmaz I, Saracoglu Yilmaz B, Guleryuz NB, Perente I, Ozkaya A, Taskapili M. Assessment of the macula and choroid in pediatric keratoconus patients. *Saudi J Ophthalmol*. 2018 Apr 1;32(2):126–9. DOI: 10.1016/j.sjopt.2017.10.010
37. Pinheiro-Costa J, Pinto JV, Perestrelo S, Beato JN, Torráo L, Brandão E, et al. Increased Choroidal Thickness in Keratoconus Patients: Perspectives in the Disease Pathophysiology. *J Ophthalmol*. 2019 Dec 3;2019:2453931. DOI:10.1155/2019/2453931
38. Margolis R, Spaide RF. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009 May;147(5):811–5. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.12.008

CONFLICT OF INTERESTS

The authors of this article declare that they have no conflict of interest with respect to what is stated in this work.

Si desea citar nuestro artículo:

López-Jiménez A, Caravaca-Alegría A, Gómez-Ramírez AM, Romero-Caballero MD, Gómez-Sánchez C, Lacorzana J. Choroidal thickness analysis in keratoconus patients. *Actual Med*. 2021; 106(814):252-259. DOI: 10.15568/am.2021.814.or02

3D MORPHOMETRIC ANALYSIS OF COLON APPLIED TO A LAPAROSCOPIC SURGICAL APPROACH. CADAVER STUDY

ANÁLISIS MORFOMÉTRICO 3D DE COLON APLICADO A UN ABORDAJE QUIRÚRGICO LAPAROSCÓPICO. ESTUDIO CADAVER

Treballé, José Fernando¹; Escolar, Juan de Dios²; Sánchez, Francisco Miguel³; García, Virginio Enrique⁴; Luesma, María José²; Cantarero, Irene⁵; Fatás, José Antonio¹; Maestre, Juan³; López, Carmen⁴; Usón, Jesús³

¹ Department of General Surgery and Digestive System. Royo Villanova Hospital. Zaragoza. Spain.

² Department of Human Anatomy and Histology. University of Zaragoza. Zaragoza. Spain.

³ Department of Surgery. Jesus Usón Minimally Invasive Surgery Centre. Cáceres. Spain.

⁴ Department of Anatomy, Cell Biology and Zoology. University of Extremadura. Badajoz. Spain.

⁵ Department of Morphological Sciences and Sociosanitary. University of Córdoba. Córdoba. Spain.

Recibido: 08/11/2021 | Revisado: 07/12/2021 | Aceptado: 06/02/2022

DOI: 10.15568/am.2021.814.or03

Actual Med. 2021; 106(814): 260-270

Original

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to define the changes that occurred in certain segments of the colons of cadavers after subjecting them to the conditions that are used in laparoscopic surgery of the colon.

Methodology: Three cadavers were submitted to abdominal computerized tomography, first with no external, and then after the application of 15 mm of Hg of pneumoperitoneum and 15 degrees Trendelenburg, right or left lateral decubitus. Three-dimensional reconstruction of the images was performed for a morphological descriptive study of the pubic points, superior mesenteric artery, inferior mesenteric artery, hepatic flexure and splenic flexure.

Results: A total of 390 measurements were performed, 159 showed changes. The inferior mesenteric artery point modifications were the most strongly related to the other points. The transverse colon - pubic symphysis - descending colon angle depended on the pubic symphysis - descending colon distance, and the transverse colon - inferior mesenteric artery - descending colon angle depended on the inferior mesenteric artery - transverse colon distance.

Conclusions: The positional changes of the points studied were related to their attachment to the peritoneum, to the proximity of the neighboring viscera and to their location in the abdomen.

Keywords:

Colorectal surgery;
Tomography;
Laparoscopy;
Minimally invasive
surgical procedures;
Surgical procedures

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio es definir los cambios ocurridos en ciertos segmentos colónicos de cadáveres tras someterlos a una cirugía laparoscópica de colon.

Metodología: Tres cadáveres fueron sometidos a tomografía computarizada abdominal, primero sin externa presión, y luego con aplicación de 15 mm Hg de neumoperitoneo y 15 grados Trendelenburg, en decúbito lateral derecho o izquierdo. Se realizó reconstrucción tridimensional de las imágenes para un estudio morfológico descriptivo de los puntos púbicos, arteria mesentérica superior, arteria mesentérica inferior, ángulo hepático y ángulo esplénico.

Resultados: Se realizaron un total de 390 mediciones, 159 mostraron cambios. Las modificaciones de los puntos de la arteria mesentérica inferior fueron las más fuertemente relacionadas con los otros puntos. El ángulo del colon transverso - sínfisis púbica - colon descendente dependía de la sínfisis púbica - distancia del colon descendente, y el ángulo del colon transverso - arteria mesentérica inferior - colon descendente de la distancia entre la arteria mesentérica inferior y el colon transverso.

Conclusiones: Los cambios posicionales de los puntos estudiados se relacionaron con su inserción al peritoneo, con la proximidad de las vísceras vecinas y con su ubicación en el abdomen.

Palabras clave:

Cirugía colorrectal;
Tomografía;
Laparoscopia;
Procedimientos
quirúrgicos mínima-
mente invasivos;
Procedimientos
quirúrgicos.

Correspondencia

José Fernando Treballé

Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo. Hospital Royo Villanova

Avda. San Gregorio 30 · 50015, Zaragoza

E-mail: jftreballé@gmail.com

INTRODUCTION

Colon morphology has been extensively described in classical treatises of human anatomy (1,2) and has been related to both visceral and bony neighboring structures. (3,4) There is considerable anatomical variability of the colon, which can mostly be explained by embryological development. The rotation of the intestinal loops influences the location of the different segments. (5) The fusion of the peritoneal layers that occurs during the formation of the mesos and coalescence fascia can influence the length of certain sections of the colon and the positioning of its angles. (6)

The anatomical study of the colon has employed analytical methods based on radiological images and the resulting three-dimensional reconstructions, including computerized tomography (CT), nuclear magnetic resonance (MRI) or virtual colonoscopy (CT-colonoscopy). (7-10) With these techniques, it is possible to analyze how age, sex, body mass index and pelvic diameter can influence the morphology, the disposition of fixed points or the intraluminal volume of the colon, among other parameters, (11) and the anatomy of this organ can be studied by moving the patient from a supine decubitus position to a prone or lateral decubitus position, an adjustment that is highly applicable in clinical practice. (12-14)

During laparoscopic surgery of the colon, different decubitus positions have been proposed to facilitate the correct mobilization of the intra-abdominal viscera and thus achieve good colon exposure. (15) For example, to expose the sigmoid colon, the surgical table is placed in the Trendelenburg position, and to examine the splenic flexure and the descending colon, a certain degree of right lateral decubitus positioning is used. (16-17) Therefore, for a successful surgery, it is considered necessary to vary the position of the patient so that the disposition of the colon is also modified.

No reference has been found in the literature that specifically describes the changes in colon placement that result from changes in posture.

Advantages and limitations of the technique.

The main advantage of this technique is that it is possible an evaluation of morphological changes that appear in an organ, in different pathological conditions, or as the effect of an intervention strategy. Also, this technique provides an important means of quantifying aspects of shape variation and enable visualization of these shape differences in a framework that is independent of differences in size between objects or specific regions.

The main problem with small studies is interpretation of results, in particular confidence intervals and p-values. Another major limitation is that they can produce false-positive results, or they over-estimate the magnitude of an association. In this case, a larger confirmatory study is needed.

MATERIAL AND METHODS

In this study, we propose as a hypothesis that certain points of the colon change location depending on the decubitus position that is used and that these changes can be measured and analyzed using radiological methods with three-dimensional reconstruction.

Cadavers. Placement and manipulation

The study was performed at the Jesus Usón Minimally Invasive Surgery Centre with three cadavers, two females (cadavers 1 and 3) and one male (cadaver 2), embalmed using the Thiel technique. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The need for written and informed consent for use of the patients' cadaver for research purposes was not required because of the retrospective study design and the requirement was waived by Clinical Research Ethics Committee of Aragón (CEICA). The use of the images and the retrospective collection of data were approved by the Clinical Research Ethics Committee of Aragón (CE PI17/O168); data confidentiality and permission of data review were provided in the hospital admission consent.

A Brilliance CT multi-cutter scanner was used (Philips Medical Systems, Nederland B.V). The image processing and measurement software used were OsiriX, Adobe Photoshop Elements 11 Editor and ImageJ.

A working protocol was established and repeated for the three cadavers. The cadavers were placed in the scanner on wooden wedges at a 15° angle to achieve the different postural changes. The pneumoperitoneum was created with a periumbilical Veress needle. Four 12-mm disposable trocars were placed in the epigastric periumbilical and both iliac fossa locations for the introduction of a 0° Storz scope and disposable forceps in the series required for the manipulation of the colon.

The ten series of the study were modified with different degrees of pneumoperitoneum and postural decubitus. Series 01 (BASELINE) was a

control performed in supine decubitus without pneumoperitoneum. The remaining series were performed with 15 mm Hg of pneumoperitoneum. Series 02 (PNEUMOPERITONEUM) was performed in supine position. Series 03 (RIGHT SIDE) was performed with 15° right lateral decubitus positioning. Series 04 (LEFT SIDE) was performed with 15° left lateral decubitus positioning. In the following series, a 15° Trendelenburg tilt was applied. Series 05 (TRENDELENBURG) was performed with a 15° Trendelenburg tilt. Series 06 (TRENDELENBURG AND RIGHT SIDE) included both Trendelenburg tilt and 15° right lateral decubitus positioning. Series 07 (TRENDELENBURG AND LATERAL LEFT) included Trendelenburg tilt and 15° left lateral decubitus positioning. In the last three series, manipulation of the colon was introduced by elevating the greater omentum and exposing the transverse colon. Series 08 (OMENTUM) only included the elevation of the greater omentum with 15° Trendelenburg tilt. Series 09 (OMENTUM AND RIGHT SIDE) added 15° right lateral decubitus positioning. Series 10 (OMENTUM AND LEFT SIDE) added 15° left lateral decubitus positioning. The same order of manipulation was always followed for all three cadavers.

Obtaining and processing CT images

Following the described protocol, DICOM images were obtained using 3-mm CT scan sections. These images were processed with OsiriX software. The colon surface was manually individualized in all sections, and its image density was modified to obtain three-dimensional reconstructions. Chromatic changes in the three-dimensional images were made using Adobe Photoshop Elements 11.

After bringing the three-dimensional images to the frontal plane, the reference points were marked for the proposed measures. These points were the anterior superior iliac spines (SPINE); the midpoint of the pubic symphysis (PUBIS); the root of the superior mesenteric artery (SMA); the root of the inferior mesenteric artery (IMA); the highest point of the colon in the right hemiabdomen, in the transition zone between the ascending colon and the transverse colon (HF); and the highest point of the colon in the left hemiabdomen, in the transition zone between the transverse colon and the descending colon (SA).

Morphometric study

The cadavers were always studied in the frontal position. These measurements were performed using the computer program ImageJ and were calculated in pixels, which were later transformed to centimeters, and in sexagesimal degrees. The reference measurement was the SPINE-SPINE distance. To minimize the possible degree of distortion that could

result from modifying the cadavers' position relative to supine decubitus, this measure was used to apply a correction factor in each series. Thus, the differences observed in this measure after the cadavers were successively repositioned were less than 2%. A correlation analysis was performed to assess the dependence of some variables on others.

RESULTS

A total of 390 measurements were performed (Figure 1). Series 01 of the three cadavers was used as a reference and 159 measurements were modified more than 5% compared to this baseline. To systematize these results, we divided them into four sections depending on the angle and its components (Figure 2).

The PUBIS-SMA distance increased in all series in cadaver 1; in cadaver 2, it increased in series 02; in cadaver 3, it was not modified. The PUBIS-IMA distance increased in the last four series in cadaver 1 and decreased in series 04; in cadaver 2 it increased in all cases; in cadaver 3, it was not modified. The SMA-IMA distance increased in cadaver 1 in all series except for series 07; in cadaver 2, it decreased in all series except series 02, in which it did not change; in cadaver 3, it increased in all series except series 04, in which it did not change. The correlation test showed very high values between PUBIS-SMA and PUBIS-IMA ($r = 0.94$) and between PUBIS-IMA and SMA-IMA, although the correlation was negative ($r = -0.86$). The correlation between PUBIS-SMA and SMA-IMA was high and negative ($r = -0.64$) (Table 1).

The HF-SMA-SA angle increased in all series in cadaver 1; in cadaver 2, it increased in series 02 and 04 and decreased in series 07, 08, 09 and 10; in cadaver 3, it only changes in series 09, in which it increased. The SMA-HF distance in cadaver 1 increased in series 02, 03, 05, 06, 07, 08 and 09 and decreased in series 04; in cadaver 2, it increased in series 04, 08 and 09; in cadaver 3, it increased in series 08 and 10 and decreased in series 09. The SMA-SA distance decreased in all series in cadaver 1; in cadaver 2, it decreased in series 02; in cadaver 3, it increased in series 03, 04, 08 and 10. The correlation test showed high values for the relationships among these variables (Table 2).

The HF-IMA-SA angle was modified in five series in cadaver 1 in various direction and magnitudes; in cadaver 2, it increased in all series from 02 to 07 and decreased in series 08 and 09. In cadaver 3, it only changed in the last three series, in which it decreased. The IMA-HF distance decreased in series 04, 07, 09 and 10 in cadaver 1; in cadaver 2, it increased in series 02, 03, 04, 08, 09 and 10 and decreased in series 07. In cadaver 3, it changed in seven series, with different directions and magnitudes. The IMA-SA distance in cadaver 1 changed irregularly in four series; in cadaver

2, it decreased in series 02, 03, 04, 05, 06 and 07; in cadaver 3, it did not change in series 06, decreased in series 03 and increased in the rest of the series. The correlation was strong and negative only for HF-IMA-SA and IMA-HF ($r = -0.66$) (Table 3).

The HF-PUBIS-SA angle did not change in cadaver 1; in cadaver 2, it decreased in series 06, 07 and 08; in cadaver 3, it increased in series 02 and decreased in the last three series. The PUBIS-HF distance did not change in cadavers 1 and 2; in cadaver 3, it increased in series 09 and decreased in series 10. The PUBIS-SA distance did not change in cadaver 1; in cadavers 2 and 3, it increased in series 08, 09 and 10. The correlation was only strong between HF-PUBIS-SA and PUBIS-SA, and the relationship was negative ($r = -0.71$) (Table 4).

Computer-aided anatomical analysis with the DICOM protocol is the most widely used medical imaging standard for the study and transfer of images. (18,19) This technology allowed us to examine the positions of different points of the abdominal viscera induced by different decubitus positions. (12-14) Our results are both descriptive and quantifiable. To perform interventions in laparoscopic surgery, the patient is positioned in decubitus to make the viscera targeted for the surgery more accessible. (15) However, the use of these decubitus positions is intuitive and is based on the positioning of organs. (13,15) Our results were not homogeneous, so the mobility of the different points studied could be related to more than one factor, such as fixations to the peritoneum and the proximity of other viscera.

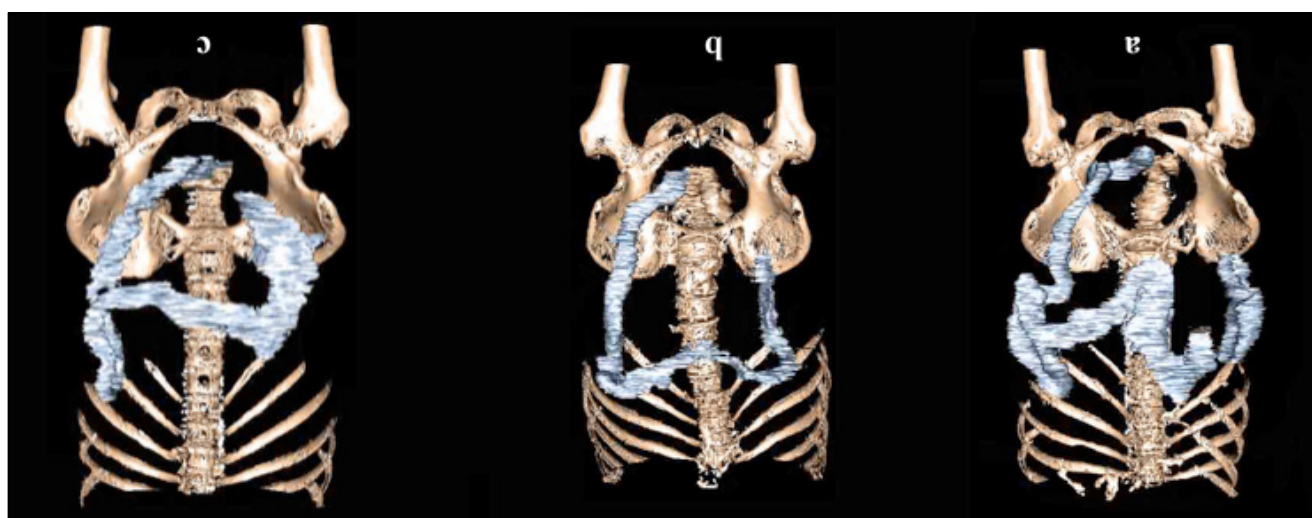


Figure 1. Three-dimensional reconstruction and chromatic change of the surface of the colon without pneumoperitoneum or any decubitus posture (Series 01). a: Cadaver 1. b: Cadaver 2. c: Cadaver 3.

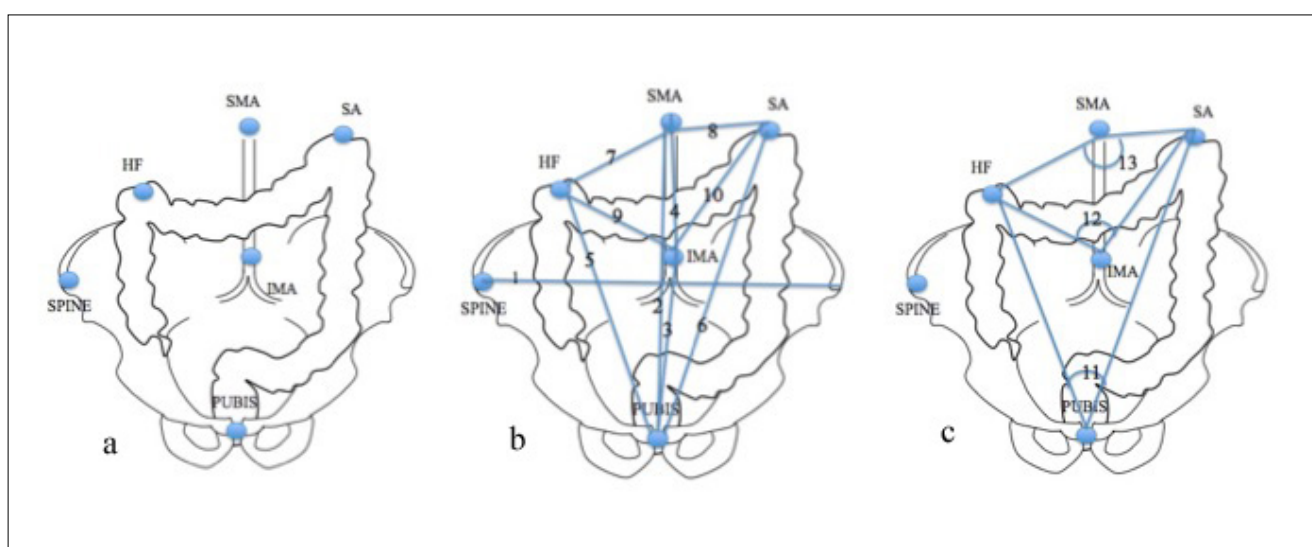


Figure 2. Location of the variables proposed in the study as reference points and as measures of length and angle. a: Proposed reference points. b: Measurements of the proposed lengths: SPINE-SPINE length, PUBIS-SMA length. PUBIS-IMA length. SMA-IMA length. PUBIS-HF length. PUBIS-SA length. SMA-HF length. SMA-SA length. IMA-HF length. IMA-SA length. c: Proposed angle measurements: HF-PUBIS-SA angle. HF-SMA-SA angle. HF-IMA-SA angle.

CADAVER 1	PUBIS-SMA		PUBIS-IMA		SMA-IMA	
Series 01	21.83		16.64		5.19	
Series 02	23.62	↑	16.79		6.83	↑↑
Series 03	23.7	↑	16.65		7.05	↑↑
Series 04	23.48	↑	15.55	↓	7.93	↑↑
Series 05	23.41	↑	16.19		7.22	↑↑
Series 06	24.3	↑↑	16.58		7.72	↑↑
Series 07	23.49	↑	18.16	↑↑	5.33	
Series 08	23.65	↑	18.18	↑↑	5.47	↑
Series 09	24.02	↑↑	18.13	↑↑	5.89	↑↑
Series 10	23.88	↑	17.76	↑↑	6.12	↑↑
CADAVER 2	PUBIS-SMA		PUBIS-IMA		SMA-IMA	
Series 01	26.84		22.61		4.23	
Series 02	28.57	↑	24.02	↑	4.55	
Series 03	27.62		24.12	↑	3.5	↓↓
Series 04	28.14		25.03	↑↑	3.11	↓↓
Series 05	27.31		24.51	↑	2.8	↓↓
Series 06	27.45		24.7	↑	2.75	↓↓
Series 07	26.97		24.76	↑	2.21	↓↓
Series 08	27.24		24.45	↑	2.79	↓↓
Series 09	27.23		24.76	↑	2.47	↓↓
Series 10	27.52		25.04	↑↑	2.48	↓↓
CADAVER 3	PUBIS-SMA		PUBIS-IMA		SMA-IMA	
Series 01	28.24		24.17		4.07	
Series 02	29.21		24.06		5.15	↑↑
Series 03	29.08		24.29		4.79	↑↑
Series 04	28.63		24.57		4.06	
Series 05	28.2		23.88		4.32	↑
Series 06	29.41		24.76		4.65	↑↑
Series 07	28.89		24.33		4.56	↑↑
Series 08	28.32		24.02		4.3	↑
Series 09	28.61		24.14		4.47	↑↑
Series 10	28.51		24.07		4.44	↑

Table 1. Variables related to the distances between PUBIS-SMA-IMA.

CADAVER 1	HF-SMA-SA		SMA-HF		SMA-SA	
Series 01	131.46		9.21		11.67	
Series 02	152.3	↑↑	10.43	↑↑	8.76	↓↓
Series 03	147.41	↑↑	10.87	↑↑	8.04	↓↓
Series 04	145.11	↑↑	5.01	↓↓	9.60	↓↓
Series 05	150.18	↑↑	11.06	↑↑	8.23	↓↓
Series 06	149.87	↑↑	10.97	↑↑	7.69	↓↓
Series 07	146.21	↑↑	10.52	↑↑	9.02	↓↓
Series 08	147.94	↑↑	10.83	↑↑	9.99	↓↓
Series 09	146.6	↑↑	10.75	↑↑	8.75	↓↓
Series 10	148.87	↑↑	9.30		10.27	↓↓
CADAVER 2	HF-SMA-SA		SMA-HF		SMA-SA	
Series 01	143.75		9.93		8.94	
Series 02	163.6	↑↑	10.11		7.93	↓↓
Series 03	153.57		10.82		8.23	
Series 04	165.62	↑↑	11.53	↑↑	8.84	
Series 05	144.19		9.25		8.52	
Series 06	144.67		9.98		9.01	
Series 07	140.44	↓↓	9.02		8.73	
Series 08	116.02	↓↓	11.36	↑↑	9.44	
Series 09	112.46	↓↓	12.81	↑↑	9.58	
Series 10	124.2	↓↓	10.71		8.59	
CADAVER 3	HF-SMA-SA		SMA-HF		SMA-SA	
Series 01	171.95		7.34		10.07	
Series 02	165.39		7.82		9.99	
Series 03	169.64		7.56		13.24	↑↑
Series 04	170.84		6.84		11.23	↑↑
Series 05	169.34		7.07		10.27	
Series 06	169.64		7.82		10.54	
Series 07	168.43		7.17		10.52	
Series 08	161.67		8.41	↑↑	12.77	↑↑
Series 09	124.07	↓↓	5.92	↓↓	10.84	
Series 10	165.4		8.64	↑↑	12.25	↑↑

Table 2. Variables related to the HF-SMA-SA angle.

CADAVER 1	HF-IMA-SA		IMA-HF		IMA-SA	
Series 01	89.60		13.40		13.62	
Series 02	89.94		13.04		13.18	
Series 03	88.83		13.31		12.43	↓
Series 04	65.94	↓↓↓	10.07	↓↓↓	14.74	↑
Series 05	91.86		13.09		13.50	
Series 06	84.55	↓↓↓	13.75		12.87	↓
Series 07	99.75	↑↑↑	11.88	↓↓↓	12.78	↓
Series 08	101.03	↑↑↑	12.74		13.30	
Series 09	96.08	↑	12.43	↓	13.04	
Series 10	93.19		12.04	↓↓↓	13.68	
CADAVER 2	HF-IMA-SA		IMA-HF		IMA-SA	
Series 01	105.12		11.05		11.36	
Series 02	112.13	↑	11.70	↑	9.66	↓↓↓
Series 03	116.37	↑↑↑	12.14	↑	9.75	↓↓↓
Series 04	130.25	↑↑↑	12.87	↑↑↑	9.48	↓↓↓
Series 05	110.83	↑	10.71		9.69	↓↓↓
Series 06	113.55	↑	11.43		10.02	↓↓↓
Series 07	114.94	↑↑↑	9.99	↓	9.70	↓↓↓
Series 08	98.38	↓	12.45	↑↑↑	11.03	
Series 09	94.23	↓↓↓	13.64	↑↑↑	11.66	
Series 10	103.68		11.61	↑	10.31	
CADAVER 3	HF-IMA-SA		IMA-HF		IMA-SA	
Series 01	135.74		7.23		11.33	
Series 02	132.03		7.30		11.89	↑
Series 03	131.91		7.76	↑	11.01	↓
Series 04	137.04		6.31	↓↓↓	12.77	↑↑↑
Series 05	132.14		6.79	↓	12.04	↑
Series 06	133.01		7.68	↑	11.86	
Series 07	134.40		6.63	↓	12.25	↑
Series 08	119.00	↓↓↓	8.21	↑↑↑	15.76	↑↑↑
Series 09	80.30	↓↓↓	7.87	↑↑↑	14.30	↑↑↑
Series 10	121.44	↓↓↓	7.23		15.99	↑↑↑

Table 3. Variables related to the HF-IMA-SA angle.

CADAVER 1	HF-PUBIS-SA		PUBIS-HF		PUBIS-SA	
Series 01	39.83		39.83		29.08	
Series 02	39.08		26.43		28.87	
Series 03	38.77		26.33		27.81	
Series 04	29.30		25.06		29.09	
Series 05	39.87		25.62		28.60	
Series 06	37.96		26.51		28.87	
Series 07	39.37		25.90		29.58	
Series 08	41.45		26.24		30.09	
Series 09	39.08		26.49		29.93	
Series 10	38.66		26.58		30.08	
CADAVER 2	HF-PUBIS-SA		PUBIS-HF		PUBIS-SA	
Series 01	37.99		30.72		32.56	
Series 02	37.45		30.23		32.30	
Series 03	38.24		31.26		32.04	
Series 04	36.75		30.22		32.72	
Series 05	36.60		30.61		32.07	
Series 06	36.00	↓	30.87		32.46	
Series 07	34.55	↓	30.48		32.12	
Series 08	31.46	↓↓	29.13		35.01	↑
Series 09	34.69		31.95		35.82	↑↑
Series 10	36.13		30.63		35.58	↑
CADAVER 3	HF-PUBIS-SA		PUBIS-HF		PUBIS-SA	
Series 01	33.34		27.10		32.30	
Series 02	35.16		26.61		32.59	
Series 03	33.05		27.20		33.00	
Series 04	34.42		27.01		33.27	
Series 05	34.25		26.58		31.68	
Series 06	33.58		27.20		33.05	
Series 07	32.65		26.79		32.53	
Series 08	31.05	↓	25.87		38.34	↑↑
Series 09	21.35	↓↓	29.02		38.10	↑↑
Series 10	29.49	↓↓	25.03	↓	38.56	↑↑

Table 4. Variables related to the HF-PUBIS-SA angle.

DISCUSSION

Limitations of the study could include the small number of cadavers used and the method of fixation. Regarding the first, the performance of ten series in each of the three cadavers significantly increased the sample size of our study, so we consider the total number of measurements sufficient to initially assess the movements of the colon. Regarding the second point, the Thiel technique is the fixation technique used for training models for laparoscopic surgery. (20,21) Since it does not make the cadaver excessively stiff, it is considered ideal for the study of the mobility of the abdominal viscera. (20)

Our descriptive results are difficult to systematize when compared with the individual characteristics of the colon. Cadaver 1 had the longest colon and had the largest number of modified variables. Cadaver 2 had a very short colon and an intermediate number of modified variables. Finally, the colon of cadaver 3 had an intermediate length and the fewest modified variables. These results do not support the hypothesized relationship between size of the colon and the changes in the variables.

The correlations between the pubis and the mesenteric arteries and the mesenteric arteries with themselves suggest that when the distance from the pubis to the inferior mesenteric artery is modified, the distance and direction from the pubis to the superior mesenteric artery also changes. However, the distance from the pubis to the superior mesenteric artery and from the pubis to the inferior mesenteric artery is related to the distance between the two mesenteric arteries, although in a different direction. This leads us to propose that the distance between the two arteries tends to compensate for variations in the distance from the pubis to the superior mesenteric artery. Thus, the inferior mesenteric artery point could be more mobile than the superior mesenteric artery point. This proposal can be explained by the fact that the superior mesenteric artery is pinched by the pancreas at its outlet, increasing the mobility of the inferior pancreaticoduodenal artery as it enters the mesentery artery. These three characteristics make the superior mesenteric artery more limited in its movements than the inferior mesenteric artery, which simply attaches to the parietal peritoneum. (1-4)

According to the correlation test, the angle between the inferior mesenteric artery and the colic flexures increases as the distance from the mesenteric artery exceeds the hepatic flexure and vice versa. The hepatic flexure is in direct contact with the renal fascia since the peritoneal folds that attach it to the posterior wall are very short; this configuration confers limited mobility. In contrast, the splenic flexure is attached to the wall by the phrenicocolic ligament, which is a longer peritoneal fold and thus allows more mobility. (1-3) Therefore, when the inferior mesenteric artery

is mobilized, the angle formed between it and the colic flexures is more closely related to the distance between the artery and the hepatic flexure, which has a fixed end, than to the distance from the splenic flexure, whose two extremes are laxer.

The variables related to the angle between the superior mesenteric artery and the colic flexures changed in different directions, and a high correlation index was not obtained. This may be because, as noted above, the superior mesenteric artery point depends on the pancreas, the pancreaticoduodenal artery outlet, and the mesenteric root, making it difficult to predict their movements in relation to the hepatic and splenic flexures. (3,4)

The variables related to the angle between the pubis and the colic flexures were the least modified, possibly because the pubis is a fixed point just as the hepatic flexure is and the size of this angle is inversely related to the displacements of its most mobile point, such as the splenic flexure. This may explain the high correlation index between the angle formed by the pubis and the colic flexures and the distance from the pubis to the splenic flexure.

Changes in the position of certain segments of the colon have been identified during virtual colonoscopy studies when the patient changes from supine to prone position. (12-14) These changes may be due to the need for insufflation of the colon to carry out the study. In fact, in endoscopic studies, the lateral decubitus position can be changed to the supine decubitus position to achieve a better intraluminal approach to the colic frame. (12)

Laparoscopy is currently the technique of choice for most surgical procedures on the colon. Many studies have been published comparing laparoscopic surgery with open surgery and showing the benefits of laparoscopic surgery. (22,23) The series established in the working protocol reproduced the different postural changes performed during surgery. The aim of lateral decubitus positioning is to displace the intestinal loops towards the corresponding side, obtaining a good exposure of the colon, and to attempt greater medial displacement of the hepatic flexure or the splenic flexure (according to the side) when performing correct traction. More mobile points, such as the ileocecal junction or even the descending colon-sigmoid junction, may have greater displacement. (16,17) Regarding our proposal, our quantitative results are imprecise. However, the correlation analysis allowed us to relate the displacements of the studied points to one another. In this way, we have associated these displacements with the mobility of the points according to their insertion in the peritoneum. A short insertion allows little mobility (hepatic flexure), in contrast with a long insertion (splenic flexure) or a less fixed insertion (inferior mesenteric artery). When the point studied was related to additional factors,

such as the proximity of another organ or vessel (superior mesenteric artery), the displacement was more difficult to determine. Thus, when a distance is defined by a fixed point and a moving point, it is easier to determine its angle than if the segment is delimited by two moving points.

CONCLUSION

Colon undergoes changes in the location of certain segments in the application of factors such as position changes and pneumoperitoneum pressure. These changes, which can be measured by three-dimensional reconstruction images, could be related to their fixations to the peritoneum, to the proximity of the neighboring viscera and to their location in the abdomen. (24)

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

- Barussaud ML, Danion J, Castagnet M, et al. From anatomy to laparoscopic surgery, or how to reconcile surgeons to embryology. *Surg Radiol Anat* 2015; 37:393–8.
- Gao A, Li H, Xiao-Bing Z, et al. Accuracy and efficiency of computer-aided anatomical analysis using 3D visualization software based on semi-automated and automated segmentations. *Ann Anat* 2017; 210:76–83.
- Gallot D. Anatomie chirurgicale du côlon. *EMC techniques chirurgicales. Appareil digestif* 2006; 40:535.
- Bourgouin S, Bège T, Lalonde N, et al. Three-dimensional determination of variability in colon anatomy: applications for numerical modeling of the intestine. *J Surg Res* 2012;178:172–80.
- Hong D, Tavanapong W, Wong J, et al. 3D Reconstruction of virtual colon structures from colonoscopy images. *Comput Med Imaging Graph* 2014;38:22–33.
- Hunter A, Eisma R, Lamb C. Thiel embalming fluid a new way to revive formalin-fixed cadaveric specimens. *Clin Anat* 2014;27:853–5.
- Kim YS, Park SH, Ahn SD, et al. Differences in abdominal organ movement between supine and prone positions measured using four-dimensional computed tomography. *Radiother Oncol* 2007;85:424–8.
- Jeong YJ, Cho BH, Kinugasa Y, et al. Fetal topohistology of the mesocolon transversum with special reference to fusion with other mesenteries and fasciae. *Clin Anat* 2009;22:716–29.
- Khashab MA, Pickhardt PJ, Kim DH, et al. Colorectal anatomy in adults at computed tomography colonography: normal distribution and the effect of age, sex, and body mass index. *Endoscopy* 2009;41:674–8.
- Kim JY, Park SH, Lee SS, et al. Ascending colon rotation following patient positional change during CT colonography: a potential pitfall in interpretation. *Eur Radiol* 2011;21:353–9.
- Netter F. *Atlas de anatomía humana*. Elsevier Science, Barcelona. 2013.
- Röttgen R, Fischbach F, Plotkin M, et al. Colon dissection: a new three-dimensional reconstruction tool for computed tomography colonography. *Acta Radiol* 2005;46:222–6.
- Punwani S, Halligan S, Tolan D, et al. Quantitative assessment of colonic movement between prone and supine patient positions during CT colonography. *Br J Radiol* 2009;82:475–81.
- Pirlet I, Mercier N, Fabre JM. Tratamiento quirúrgico del cáncer del colon izquierdo. *EMC - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo* 2014;30:1–11.
- Rouvière H, Delmas A, Delmas V. *Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional*. Masson, Barcelona. 2005.
- Sadler TW, Langman J. *Embriología médica: con orientación clínica*. Medica Panamerica, Buenos Aires. 2007.
- Shimizu F, Uehara M, Oatari M, et al. Three-dimensional visualization of the human face using DICOM data and its application to facial contouring surgery using free anterolateral thigh flap transfer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69:e1–e4.
- Testut L, Latarjet A. *Tratado de anatomía humana*. Salvat, Barcelona. 1971.
- Targarona EM, Balague C, Pernas JC, et al. Can we predict immediate outcome after laparoscopic rectal surgery? Multivariate analysis of clinical, anatomic, and pathologic features after 3-dimensional reconstruction of the pelvic anatomy. *Ann Surg* 2008;247:642–9.
- Takeda K, Hara T, Zhou X, et al. Normal model construction for statistical image analysis of torso FDG-PET images based on anatomical standardization by CT images from FDG-PET/CT devices. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2017;12:777–87.
- Valverde A, Mosnier H. Tratamiento quirúrgico del cáncer del colon derecho. *EMC - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo* 2013;29:1–16.
- Weeks JC, Nelson H, Gelber S, et al. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002;287:321–8.
- Wong KK, Sun Z, Tu J, et al. Medical image diagnostics based on computer-aided flow analysis using magnetic resonance images. *Comput Med Imaging Graph* 2012;36:527–41.
- [rs.3.rs-26613/v2] Fernando J, Escolar JD, Sánchez Margallo F, García VE, Luesma MJ, Cantarero I, Fatás JA, Maestre J, López C, Usón J. 3D morphometric analysis of the colon applied to a laparoscopic surgical approach. Cadaver study. *Researchsquare* [Preprint]. May 15, 2020 [cited 2021 May 01] Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-26613/v2>.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors wish to sincerely thank those who donated their bodies to science so that anatomical research could be performed. Results from such research can potentially improve patient care and increase mankind's overall knowledge. Therefore, these donors and their families deserve our highest gratitude.

The authors thank the staff of the Department of Radiodiagnosis at the Hospital Royo Villanova of Zaragoza for their collaboration in obtaining the study images, as well as the staff of the Department of Microbiology, Preventive Medicine and Public Health at the University of Zaragoza for their help in performing statistical analyses.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors of this article declare that they have no conflict of interest with respect to what is stated in this work.

Si desea citar nuestro artículo:

Trebellé JF, Escolar JD, Sánchez FM, García VE, Luesma MJ, Cantarero I, Fatás JA, Maestre J, López C, Usón J. 3D morphometric analysis of colon applied to a laparoscopic surgical approach. Cadaver study. Actual Med. 2021; 106(814):260-270. DOI: 10.15568/am.2021.814.or03

¿SE COMPORTA LA MIOCARDIOPATÍA ISQUÉMICA DIFERENTE EN LAS MUJERES? UN ACERCAMIENTO HOLÍSTICO A ESTA PATOLOGÍA EN ESTE SEXO

DOES ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY BEHAVE DIFFERENTLY IN WOMEN? A HOLISTIC APPROACH

Revueltas-Jiménez, Francisco; Pleguezuelos-Ventura, Álvaro; Martínez-Montoya, Francisco-Javier; Delgado-Barrios, Carlos; Redruello-Guerrero, Pablo
Estudiante en la Facultad de Medicina de Granada.

Recibido: 09/02/2021 | Revisado: 26/07/2021 | Aceptado: 22/09/2021

DOI: 10.15568/am.2021.814.rev01

Actual Med. 2021; 106(814): 271-279

Revisión

RESUMEN

La cardiopatía isquémica es una entidad con relevancia clínica tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, se han apreciado diferencias en el mecanismo fisiopatológico en las mujeres que condicionan una presentación clínica, factores de riesgo y tratamientos terapéuticos que pueden variar con respecto a los del hombre. Se ha realizado una revisión narrativa que pone de manifiesto estas diferencias con el objetivo de llevar a cabo un abordaje más óptimo de la miocardiopatía isquémica en las mujeres.

Palabras clave:

Mujeres;
Miocardiopatía isquémica;
Clínica;
Tratamiento.

ABSTRACT

Ischemic heart disease is a clinically relevant entity in both men and women. However, differences have been observed in the pathophysiological mechanism in women, which determine a clinical presentation, risk factors and therapeutic treatments that may vary with respect to men. A narrative review has been carried out that reveals these differences in order to carry out a more optimal approach to ischemic cardiomyopathy in women.

Keywords:

Women;
Ischemic cardiomyopathy;
Clinical;
Treatment.

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía isquémica (MI) se define como el síndrome clínico provocado por un aporte ineficiente de oxígeno al miocardio (Figura 1) (1,2). La manifestación clínica de esta patología puede variar, entre la enfermedad coronaria crónica estable, los síndromes coronarios agudos con o sin elevación del segmento ST y la angina variante o de Prinzmetal (1).

William Heberden describió esta patología como entidad clínica y llevó a cabo su asociación con la patología isquémica del corazón, denominándola como "angina pectoris". A lo largo de la primera mitad del siglo XX, numerosos cirujanos intentaron desarrollar la vascularización retrógrada de estas arterias desde la arteria aorta descendente (3).

En los últimos 50 años, la concepción y el tratamiento de la enfermedad isquémica miocárdica ha variado mucho. Esto se ha debido a los avances, tanto a nivel científico con la mejora de la comprensión de la enfermedad, como con el desarrollo de técnicas novedosas que han posibilitado un diagnóstico precoz y un tratamiento efectivo (4). A nivel cardiológico, ha sido fundamental la implantación de unidades específicas de seguimiento y monitorización de este tipo de pacientes. La cirugía vascular ha conseguido pasar de los injertos realizados con otras arterias del cuerpo a realizar una intervención percutánea con "stent" intracoronario, proceso mínimamente invasivo. Se reservan así los injertos con intervención quirúrgica para los casos más complejos (1). Todo esto ha mejorado el pronóstico de la gran mayoría de los pacientes, pero continúa siendo una de las enfermedades con mayor tasa de mortalidad (3).

Correspondencia

Pablo Redruello Guerrero

Facultad de Medicina, Universidad de Granada

Avenida de la Investigación nº 11 · 18016, Granada, España

E-mail: pablorg239@correo.ugr.es

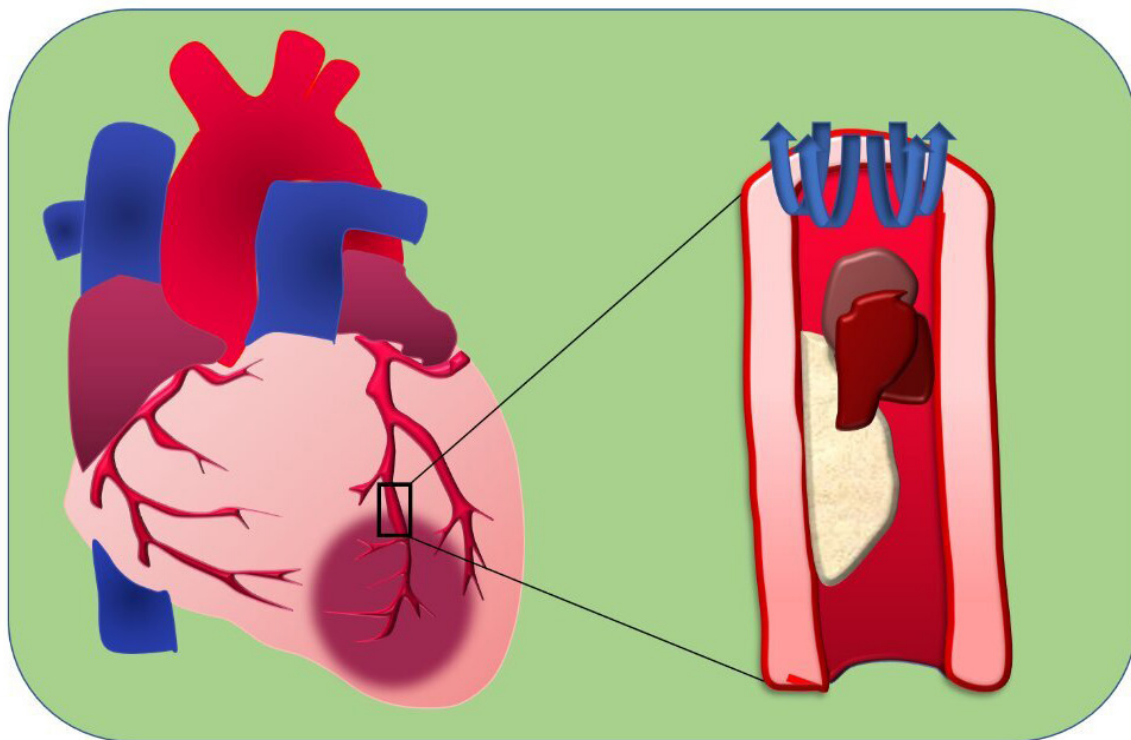


Figura 1. Esquema de obstrucción arterial coronaria

Una de las condiciones intrínsecas como es el sexo, siempre ha marcado diferencias entre los pacientes. Esto se aprecia en la prevalencia, la morbimortalidad, los factores de riesgo, los mecanismos fisiopatológicos, la presentación clínica o el tratamiento. Estas diferencias se han podido poner de manifiesto en algunos estudios de cohortes, como el de Framingham, que lleva siguiendo a pacientes desde 1948 para evaluar diferentes factores de riesgo cardiovascular (5).

Por ello, el objetivo del presente trabajo es analizar las diferentes variables en función al sexo biológico que influyen en esta enfermedad, y que son claves para su diagnóstico, manejo y tratamiento terapéutico.

EPIDEMIOLOGÍA: PREVALENCIA Y MORBIMORTALIDAD.

A pesar de los numerosos estudios que se llevaron a cabo hace unas décadas, como el estudio PANES (6), el estudio IBERICA (7), MONICA (8) o el de FRAMINGHAM (5), en los últimos años ningún estudio de esta envergadura se ha puesto en marcha.

Por los datos (tabla 1) consultados en el Instituto Nacional de Estadística (INE) (9) acerca de la

población española en el año 2017, se pueden apreciar diferencias en cuanto a la distribución de las personas diagnosticadas de angina de pecho y el sexo. En primer lugar, se observa cómo la prevalencia en las mujeres está presente en todos los grupos de edad. Sin embargo, en los hombres no es hasta la tercera década de la vida cuando suele desarrollarse, sufriendo un crecimiento exponencial al final de la quinta década de la vida. En las mujeres, esta variación se observa notablemente en un rango de edad 10 años posterior al del hombre, probablemente asociada a la aparición de la menopausia, con una representación porcentual de 30% del total de casos en mujeres. Cabe destacar que existe un 20% menos de casos de MI en mujeres respecto a hombres según dichos datos.

Los datos del INE (tabla 2), informan que en el año 2018 la tasa de morbilidad hospitalaria (10) fue mayor en hombres que en mujeres, sobre todo en las denominadas “otras enfermedades isquémicas del corazón”, donde la diferencia de sexos tiene una diferencia significativa, siendo en hombres cinco veces mayor que en las mujeres.

El infarto agudo de miocardio (IAM) fue la patología que mayor morbilidad causó en las mujeres, con una tasa de hospitalización de 70 pacientes por cada 100.000 habitantes.

Prevalencia de miocardiopatía isquémica en España en 2017		
Grupos de edad	Hombres	Mujeres
15-24	0	1,8
25-34	0	6,4
35-44	10,4	3,5
45-54	9,2	3
55-64	61,9	22,9
65-74	49,7	49,4
75-84	51,5	46,3
85 o más	25,8	35,1

Tabla 1. Elaboración propia a través de los datos obtenidos en el INE (9). Distribución del número de personas diagnosticadas con angina de pecho o enfermedad coronaria en España en 2017, por géneros y grupos de edad (en miles).

Patología	Angina de pecho	Infarto agudo de miocardio	Otras enfermedades isquémicas del corazón
Hombres	38	183	152
Mujeres	24	70	35
Ambos	31	126	97

Tabla 2. Elaboración propia a través de los datos obtenidos en el INE (10). Morbilidad hospitalaria en el año 2018: Tasas de Morbilidad Hospitalaria por 100.000 habitantes.

En 2018 en España, según fuentes del INE (11), la enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de muerte, representando el 28,3% de todos los fallecimientos, seguidas de los procesos oncológicos y respiratorios. La tasa de mortalidad estandarizada se encuentra en torno a 230,5 muertes por cada 100.000 habitantes.

Se puede apreciar como en los últimos años hay una tendencia descendente en la mortalidad general de estas patologías debida posiblemente a una prevención y a un tratamiento precoz, acompañada de innovaciones en las técnicas a los pacientes diagnosticados con esta patología (12-14).

DIFERENCIAS EN LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Existen diferencias hormonales en los mecanismos reguladores de la enfermedad cardiovascular, ya sea en receptores hormonales, niveles de estrógenos o variaciones de niveles de hormonas a lo largo de las etapas de la vida. Todo esto deberá ser tomado en cuenta, especialmente, durante el embarazo, los tratamientos hormonales y la menopausia. Antes de comenzar el estudio de cada uno de los puntos pormenorizado es necesario conocer el papel de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. A grandes rasgos, disminuyen el colesterol LDL y aumentan el HDL, lo que nos lleva a reducir el riesgo de formación de placas de ateroma (factor de riesgo principal). Por otro lado, disminuyen el daño oxidativo, reduciendo así una posible disfunción endotelial. Por último, favorecen la síntesis de óxido nítrico por el endotelio y disminuyen la de endotelina, induciendo vasodilatación (15).

La influencia hormonal en las mujeres varía a lo largo de la vida. A continuación, se estudiarán cómo repercuten estas situaciones en relación con la presentación de la isquemia de miocardio.

Embarazo.

La MI es una de las causas de muerte maternal más común (16). Su prevalencia se ve aumentada debido a varios factores de riesgo, como son la maternidad a una edad superior a los 35 años, la obesidad, el tabaco, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA), la hiperlipidemia y antecedentes familiares. El embarazo es conocido por ser un proceso estresante, tanto para el cuerpo como para el corazón de la mujer. Existen indicios de que la mayoría de muertes por IAM durante el embarazo se podrían deber a los factores de riesgo antes mencionados, siendo la cara anterior del miocardio la zona más comúnmente afectada (17).

Tratamiento hormonal.

El tratamiento hormonal puede estar destinado a varios fines: desde paliar los síntomas de la menopausia, a tener una acción anticonceptiva o a tratar de mantener los niveles hormonales normales tras una ooforectomía. Sea cual sea su uso, se ha demostrado un descenso en la mortalidad por IAM, ya que, al mantener estables estas sustancias en sangre obtenemos la protección que se ha comentado anteriormente. Pese a esto, es necesario conocer que los tratamientos anticonceptivos hormonales no están recomendados en mujeres con trombofilia, ya que aumentan el riesgo de desarrollo de la misma (15).

El consumo a dosis altas de estrógenos se ha descrito como un alto factor de riesgo para desarrollar tromboembolismos venosos (TEV). Los fármacos que han demostrado tener un riesgo mayor son aquellos que poseen 50 µg de etinilestradiol. Asimismo, se ha descrito que los anticonceptivos que contienen progestágenos de tercera generación aumentan el riesgo de 1,5 a 3 veces en comparación con los de segunda generación (18,19). Sin embargo, no existe riesgo de TEV con el uso de un progestágeno solo como la progestina, aunque es necesario vigilar de cerca a aquellas mujeres con HTA previa que usan estos fármacos (20). En cambio, las mujeres que reciben este tratamiento, pero en el contexto de un régimen terapéutico (no anticonceptivo), sí están expuestas a un riesgo mayor de trombosis, aunque no se sabe si está causado por el aumento de progestinas o por la edad avanzada que suelen tener aquellas que se someten a este procedimiento (21).

Menopausia.

Algunos de los síntomas más conocidos del descenso de la función ovárica son los sofocos y los sudores nocturnos. Estudios recientes sugieren que la severidad de estos síntomas se relaciona con la reducción de la vasodilatación y la hipertensión, que además podrían conducir a apnea del sueño factor de riesgo de calcificación coronaria. (15).

Además, hay que tener en cuenta que los estrógenos influyen sobre la serotonina, aumentando su transcripción, ampliando la actividad de su transportador y elevando la sensibilidad de sus receptores. Por esto, un descenso de los estrógenos, como ocurre en la menopausia, haría caer la actividad de la serotonina (22). Esto es de importancia, debido a que la serotonina, mediante su unión al receptor 5-HT_{1A} en SNC, disminuye los agonistas de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca. Esta activación del receptor 5-HT_{1A} frena la actividad neuronal, mediante la inhibición de la adenilato-ciclase vía proteína G, inhibiendo así la transmisión del impulso nervioso a la neurona postganglionar y reduciendo la actividad simpática (23). Se ha observado que una actividad simpática excesivamente elevada en esta área se relaciona con fallo cardíaco e HTA.

FORMAS CLÍNICAS DE LA MIOCARDIOPATÍA ISQUÉMICA SEGÚN EL SEXO

La MI puede presentarse con una serie de signos y síntomas tales como dolor torácico, de brazo, de hombro, palpitaciones, disnea, fatiga, náuseas o sudoración, entre otros.

La presentación clínica en el sexo femenino difiere en aspectos concretos, como se ha podido

comprobar en diferentes ensayos clínicos realizados. Frecuentemente, se presentaba en el sexo femenino inicialmente como angina de pecho, a diferencia de lo que ocurría en el sexo masculino. En estos últimos casi todos los casos debutaban con IAM y/o muerte súbita, comprobándose que el IAM se decantaba a favor de los hombres. Estos datos se vieron sustentados por el estudio de Framingham y el registro SAMII del Reino Unido (24, 25).

A pesar de que la mayoría de pacientes con IAM presentan dolor torácico típico, las mujeres suelen presentar dolor torácico atípico y síntomas equivalentes a la angina como disnea, debilidad, fatiga e indigestión. En comparación con los hombres, las mujeres son menos propensas a manifestar dolor torácico, en contraposición, de otros síntomas como dolor en brazo, cuello y mandíbula, disnea, náuseas e incluso vómitos (26).

Estas diferencias entre los cuadros clínicos en base al sexo, ya sea en la identificación de los síntomas isquémicos, las pruebas complementarias o la utilización del tratamiento óptimo, pueden desembocar en consecuencias perjudiciales como un diagnóstico erróneo, una revascularización tardía y unas tasas de mortalidad más altas (27).

TRATAMIENTO DE LA MIOCARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Diferencias en la calidad del tratamiento.

Las principales diferencias en la calidad del tratamiento instaurado se deben a retrasos en la perfusión, una revascularización menor, prevención farmacológica y rehabilitación cardíaca, fundamentalmente.

En primer lugar, las mujeres experimentaron un retraso de 30 minutos desde el inicio de los síntomas hasta la llegada hospitalaria respecto a los hombres (28). Esto se puede deber a una baja percepción social de que la mujer puede verse afectada por un IAM. Sólo el 39% de las mujeres, frente al 57% de los hombres, reconoce los síntomas del IAM, según el estudio 'Hombres y mujeres ante un IAM, ¿actuamos diferente?' presentado en el Congreso SEC de las Enfermedades Cardiovasculares 2017 (29). El tiempo desde la llegada del paciente con síntomas al hospital hasta el inicio de la intervención en mujeres jóvenes fue mayor respecto a los hombres, 67% vs 32% (30). Por otro lado, las mujeres fueron sometidas a un menor número de revascularizaciones, tras sufrir un IAM (30, 31). Así mismo, las mujeres jóvenes fueron sometidas en menor medida a una técnica de revascularización que los hombres. (28% vs 13%) (31).

Respecto a la prevención primaria, se ha observado que las mujeres tenían menos probabilidades de que se les midieran los factores de riesgo de MI. Asimismo,

las mujeres jóvenes (de 35 a 54 años) tenían un 37% menos de probabilidades de que se les prescribieran los medicamentos recomendados por las guías (33, 34).

En cuanto al tratamiento farmacológico tras el síndrome coronario agudo (SCA), en el estudio CRUSADE se evidenció que las mujeres tenían menos posibilidades de recibir aspirina, IECAs y estatinas tras el alta hospitalaria, incluso después del ajuste por comorbilidades (que además son más altas en mujeres) (35). Sin embargo, los datos de Medicare demostraron patrones de prescripción similares en el momento del alta hospitalaria entre hombres y mujeres, pero informaron un 30% a 35% menos de adherencia a la medicación durante 12 meses después del IAM entre las mujeres negras e hispanas en comparación con los hombres blancos (36).

Finalmente, menos del 80% de las mujeres elegibles para entrar en los programas de rehabilitación fueron inscritas tras el alta (37). Además, también se ha observado que aquellas que sí fueron inscritas en RC mostraban una adherencia más baja al programa (38). Ciertos factores como la edad, los recursos personales, las bajas tasas de derivación médica y el bajo estímulo por parte de los profesionales médicos para participar en la rehabilitación parece explicar el porqué las mujeres están ausentes de este tipo de programas (39).

Diferencias en la respuesta al tratamiento médico.

Las diferencias específicas por sexo son limitadas debido a la baja inclusión de mujeres en estos ensayos, por tanto, los datos que serán expuestos a continuación deben interpretarse con precaución. Es especialmente preocupante la ausencia de estudios sobre mujeres ancianas en las que la prevalencia de SCA es más importante. Recientemente, se ha desarrollado una iniciativa editorial de señalar de forma explícita y detallada los datos y los resultados de la población femenina incluida en cada estudio (Grupo HEART) (40).

Por otro lado, es necesario destacar que a día de hoy las pautas actuales para las terapias de la MI no son específicas por sexo y se aplican de manera uniforme tanto a hombres como a mujeres (41). Esto no implica que los tratamientos aplicados sean erróneos, sin embargo, sería conveniente estudiar el grado de reproducibilidad de los efectos de los observados, en la mujer. No obstante, en ausencia de datos más precisos, aplicar los tratamientos que ya han probado cierta efectividad es la mejor opción.

La aspirina y otros antiagregantes plaquetarios son recomendados para el manejo del SCA y la prevención

secundaria de la enfermedad arterial coronaria en hombres y mujeres. Según un meta-análisis en el que se comparaba el uso de antiagregantes, se observó una reducción de los eventos vasculares sin mayor reducción de los eventos coronarios en mujeres en comparación con los hombres (42). En tratamiento con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor tampoco se han demostrado diferencias específicas por sexo (43, 44). El uso de estatinas en la prevención primaria de la enfermedad arterial coronaria ha demostrado ser igual de efectivas en hombres y mujeres (45-47).

La reducción de eventos cardiovasculares adversos por el uso de beta-bloqueantes post-infarto se presenta de igual manera en hombres y mujeres (26). Sin embargo, a pesar de esta evidencia, los beta-bloqueantes, están siendo usados en menor medida en la mujer (48). La razón de este suceso es que paradójicamente son a veces infrautilizados por sus efectos adversos en grupos de riesgo (49).

Diferencias en el tratamiento de revascularización. Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCACEST).

Actualmente no existen recomendaciones específicas por sexos en el uso de trombolíticos, es importante tener en cuenta que las mujeres tratadas con trombolíticos, tienen una mayor morbilidad y mortalidad asociada que los hombres, algo que se explica en parte porque las mujeres suelen presentar peores perfiles clínicos (edad, DM, HTA) cuando sufren el episodio cardiovascular (50).

Particularmente las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas tras la terapia trombolítica, en el estudio GUSTO-1, se observó que las mujeres tenían un riesgo hemorrágico 1.43 veces mayor que los hombres (50).

Por último, las mujeres frecuentemente presentan más contraindicaciones relativas a este tratamiento que los hombres, lo que hace que los profesionales sean más reacios a utilizar la terapia trombolítica en pacientes femeninas.

El ICP primario es actualmente el tratamiento de elección cuando está disponible. Las mujeres se beneficiarían en mayor medida de una ICP primaria, ya que se ha observado que el uso de ICP primaria prácticamente elimina el riesgo de hemorragia intracraneal (51).

El mayor beneficio de mortalidad de la ICP primaria en comparación con la terapia trombolítica se confirmó en el estudio de angioplastia GUSTO II-B, con la ICP primaria que previno 56 muertes en mujeres en comparación con 42 muertes en hombres por cada 1000 tratados (52).

Aunque la ICP primaria tiene un riesgo reducido de hemorragia intracraneal en comparación con la terapia trombolítica, las mujeres siguen teniendo un riesgo mayor de episodios hemorrágicos no relacionados con el sistema nervioso central.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La MI presenta una elevada morbimortalidad tanto en hombres como en mujeres, pero la morbilidad ha experimentado un ligero descenso debido a los programas de diagnóstico precoz. La edad cada vez más avanzada de estos pacientes y el estilo de vida siguen condicionando tasas muy elevadas de mortalidad. Se ha podido apreciar que la prevalencia de la MI está siempre presente en la mujer a cualquier edad haciéndose mayor a partir de los sesenta años. Este aumento tan brusco puede estar causado por la menopausia, al verse disminuido el efecto protector que tienen los estrógenos a la hora de evitar la formación de placas de ateroma. Por ello, la terapia hormonal sustitutiva es una posible opción terapéutica siempre que no se presenten factores de riesgo de trombofilia, debido al riesgo trombogénico que esta presenta.

Los factores de riesgo son comunes mayoritariamente en el hombre y en la mujer, aunque se podría destacar en este último grupo de población las enfermedades crónicas inflamatorias o la dislipemia, que produce un riesgo mayor en las mujeres en comparación con los hombres, sobre todo tras la menopausia. A destacar que solo es mayor la prevalencia de la MI en mujeres a partir de los 85 años, probablemente por su mayor esperanza de vida.

La presentación clínica de esta patología puede variar desde la angina de pecho hasta los síndromes coronarios agudos, aunque la presentación mayoritaria es de angina de pecho en las mujeres. Los síntomas principales en las mujeres son el dolor torácico atípico relacionado con la presentación clínica de la angina de pecho. Se ha podido comprobar cómo se produce un diagnóstico más tardío y con ello consecuencias clínicas fatales.

Estas diferencias se hacen patentes en el tratamiento, con una demora en la reperusión de estas pacientes hasta en media hora en comparación a los hombres; una revascularización menor realizándose un menor número de ICP a este sexo; la valoración de los factores de riesgo se ve disminuida y esto provoca un tratamiento farmacológico menor en comparación a los hombres en la misma situación clínica; o un porcentaje muy alta de hasta el 80% de mujeres que no fueron elegidas para terapias de rehabilitación cardíaca posiblemente debido a las bajas tasas de derivación médica y el bajo estímulo por parte de los profesionales médicos para participar en la rehabilitación. Todo esto conllevaba a un peor

diagnóstico y con ello a una peor respuesta al tratamiento. Las estatinas son un grupo farmacológico que ha producido un efecto significativamente mejor en las mujeres en comparación con los hombres. Es importante destacar la importancia que tiene la retirada de algunos de estos fármacos por tener acción teratogénica durante el embarazo. En cuanto al tratamiento quirúrgico, el ICP produce un beneficio mayor en mujeres debido a la mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas de las terapias trombolíticas, en parte por su peor perfil clínico al sufrir la MI.

Las principales limitaciones de este estudio radican en un número insuficiente de estudios acerca de las diferencias en la presentación clínica de la MI y en las diferencias muestrales de mujeres en comparación con la de hombres que participaban en la mayoría de los ensayos clínicos analizados.

Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de realizar un abordaje tanto clínico como terapéutico considerando el sexo como un factor relevante y que este fuese holístico desde la presentación clínica, la evaluación de los diferentes factores de riesgo, la edad de presentación, el tratamiento de elección y el seguimiento del mismo. Con una población diana más representativa en los estudios analizados se podría aportar datos más significativos acerca de las diferencias reales que existen en la MI en la mujer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. sch-Genover X. Cardiopatía isquémica. En: Farreras P, C. Rozman, editores. Medicina Interna. Decimonovena edición. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 475-95.
2. Elliot M. Antman, Joseph Loscalzo. Cardiopatía isquémica. En: Hans Serrano, editor. Harrison Principios de Medicina Interna. 20a. edición. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2019.
3. Vallejo Ruiz JL. Breve historia de la cirugía coronaria. Cirugía Cardiovascular. 2006;13(4):239-44. DOI: 10.1016/S1134-0096(06)70288-1
4. Ramón González-Juanatey J, Agra Bermejo R, López-Sendón J. Una historia resumida. Impacto de los avances en cardiopatía isquémica. Rev Esp Cardiol. 2017;17:2-6. DOI: 10.1016/S1131-3587(19)30009-3
5. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 2014;383(9921):999-1008. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
6. López-Bescós L, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, de los Reyes M, Arós F, et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. Rev Esp Cardiol. 1999;52(12):1045-56.
7. Álvarez-León EE, Elosua R, Zamora A, Aldasoro E, Galcerá J, Vanaclocha H, et al. Recursos hospitalarios y letalidad por infarto de miocardio. Estudio IBERICA. Rev Esp Cardiol. 2004;57(6):514-23. DOI: 10.1157/13062917
8. Valtueña JA. El aleccionador estudio MONICA. La evolución de las enfermedades cardiovasculares. Offarm. 2004;23(6):28-31.
9. Angina de pecho: diagnosticados por género y edad 2017 [Internet]. Statista. [citado 31 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/581276/numero-de-personas-diagnosticadas-con-angina-de-pecho-por-generos-y-edad-espana/>
10. Tasas de Morbilidad Hospitalaria por 100.000 habitantes según el diagnóstico principal, el sexo y el grupo de edad. [Internet]. INE. [citado 31 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p414/a2018/l0/&file=01024.px#!tabs-tabla>
11. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad(10803) [Internet]. INE. [citado 31 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=10803#!tabs-tabla>
12. Álvarez-Fernández C, Romero-Saldaña M, Álvarez-López C. Incidencia de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular en trabajadores de una administración local sur de España a lo largo de diez años de seguimiento. Rev Esp Salud Pública. 94:e201001001.
13. Alcalá López JE, Maicas Bellido C, Hernández Simón P, Rodríguez Padial L. Cardiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2017;12(36):2145-52. DOI: 10.1016/j.med.2017.06.010
14. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol. 2014;67(2):139-44. DOI: 10.1016/j.recesp.2013.10.003
15. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease. En: Kerkhof PLM, Miller VM, editores. Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 28 de octubre de 2020]. p. 433-54. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_27
16. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, Zaman A, Fryer AA, Kadam U, Chew-Graham CA, Mamas MA. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(2):e003497. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497

17. Schaufelberger M. Cardiomyopathy and pregnancy. *Heart*. 2019;105(20):1543-51. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313476
18. Bloemenkamp, KW, Rosendaal, FR, Buller, HR, Helmerhorst, FM, Colly, LP, Vandenbroucke, JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Intern Med*. 1999;159(1):65-70. doi: 10.1001/archinte.159.1.65
19. Lidegaard, O, Edstrom, B, Kreiner, S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002;65(3):187-196. doi: 10.1016/s0010-7824(01)00307-9
20. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception*. 1998;57(5):315-324.)
21. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(2):217-225. doi: 10.1177/1076029616683802.
22. Santoro N. Symptoms of Menopause: Hot Flushes. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2008;51(3):539-48. DOI: 10.1097/GRF.0b013e31818093f6
23. Miyawaki T, Goodchild AK, Pilowsky PM. Rostral ventral medulla 5-HT1A receptors selectively inhibit the somatosympathetic reflex. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2001;280(5):1261-8. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.280.5.R1261
24. Heras M. Cardiopatía isquémica en la mujer: presentación clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(4):371-81. DOI: 10.1157/13087060
25. Bowker TJ, Turner RM, Wood DA, Roberts TL, Curzen N, Gandhi M, et al. A national Survey of Acute Myocardial Infarction and Ischaemia (SAMII) in the U.K.: characteristics, management and in-hospital outcome in women compared to men in patients under 70 years. *Eur Heart J*. 2000;21(17):1458-63. DOI: 10.1053/euhj.2000.2237
26. Mehta Laxmi S., Beckie Theresa M., DeVon Holli A., Grines Cindy L., Krumholz Harlan M., Johnson Michelle N., et al. Acute Myocardial Infarction in Women. *Circulation*. 2016;133(9):916-47. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000351
27. Qian L, Ji K, Nan J, Lu Q, Zhu Y, Wang L, et al. Factors associated with decision time for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013;14(8):754-8. DOI: 10.1631/jzus.BQ1CC709
28. Bugiardini Raffaele, Ricci Beatrice, Cenko Edina, Vasiljevic Zorana, Kedev Sasko, Davidovic Goran, et al. Delayed Care and Mortality Among Women and Men With Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*. 6(8):e005968. DOI: 10.1161/JAHA.117.005968
29. Fradejas V. Sólo el 39% de las mujeres reconoce los síntomas del infarto agudo de miocardio [Internet]. Sociedad Española de Cardiología. [citado 25 de julio de 2021]. Disponible en: <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/8905-solo-el-39-de-las-mujeres-reconoce-los-sintomas-del-infarto-agudo-de-miocardio>
30. D'Onofrio Gail, Safdar Basmah, Lichtman Judith H., Strait Kelly M., Dreyer Rachel P., Geda Mary, et al. Sex Differences in Reperfusion in Young Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015;131(15):1324-32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012293
31. Gudnadottir GS, Andersen K, Thrainsdottir IS, James SK, Lagerqvist B, Gudnason T. Gender differences in coronary angiography, subsequent interventions, and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *American Heart Journal*. 2017;191:65-74. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.06.014
32. Bucholz EM, Strait KM, Dreyer RP, Lindau ST, D'Onofrio G, Geda M, et al. Editor's Choice-Sex differences in young patients with acute myocardial infarction: A VIRGO study analysis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2017;6(7):610-22. DOI: 10.1177/2048872616661847
33. Hyun KK, Redfern J, Patel A, Peiris D, Brieger D, Sullivan D, et al. Gender inequalities in cardiovascular risk factor assessment and management in primary healthcare. *Heart*. 2017;103(7):492-8. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310216
34. Crilly M, Bundred P, Hu X, Leckey L, Johnstone F. Gender differences in the clinical management of patients with angina pectoris: a cross-sectional survey in primary care. *BMC Health Services Research*. 2007;7(1):142. DOI: 10.1186/1472-6963-7-142
35. Zhao M, Vaartjes I, Graham I, Grobbee D, Spiering W, Klipstein-Grobusch K, et al. Sex differences in risk factor management of coronary heart disease across three regions. *Heart*. 2017;103(20):1587-94. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311429
36. Lauffenburger Julie C., Robinson Jennifer G., Oramasionwu Christine, Fang Gang. Racial/Ethnic and Gender Gaps in the Use of and Adherence to Evidence-Based Preventive Therapies Among Elderly Medicare Part D Beneficiaries After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2014;129(7):754-63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002658
37. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes | *Circulation* [Internet]. [citado 28 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000134>

38. Oosenbrug E, Marinho RP, Zhang J, Marzolini S, Colella TJF, Pakosh M, et al. Sex Differences in Cardiac Rehabilitation Adherence: A Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(11):1316-24. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.01.036
39. Scott LA, Ben-Or K, Allen JK. Why are women missing from outpatient cardiac rehabilitation programs? A review of multilevel factors affecting referral, enrollment, and completion. *J Womens Health (Larchmt)*. 2002;11(9):773-91. doi: 10.1089/15409990260430927.
40. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J.. *Revista Española de Cardiología* 2005: actividad y reconocimiento científico. *Rev Esp Cardiol*, 58 (2005), pp. 1482-7
41. Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST [Internet]. [citado 28 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893217306693>
42. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., Emberson, J., Godwin, J., Peto, R., Buring, J., Hennekens, C., Kearney, P., Meade, T., Patrono, C., Roncaglioni, M. C., & Zanchetti, A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2009;373(9678):1849-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
43. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, Chen Z, Jiang L, Jones JB, et al. The Relative Efficacy and Safety of Clopidogrel in Women and Men: A Sex-Specific Collaborative Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(21):1935-45. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.074
44. Husted S, James SK, Bach RG, Becker RC, Budaj A, Heras M, et al. The efficacy of ticagrelor is maintained in women with acute coronary syndromes participating in the prospective, randomized, PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1541-50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu075
45. Truong Quynh A., Murphy Sabina A., McCabe Carolyn H., Armani Annemarie, Cannon Christopher P. Benefit of Intensive Statin Therapy in Women. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2011;4(3):328-36. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957720
46. Hsue PY, Bittner VA, Betteridge J, Fayyad R, Laskey R, Wenger NK, et al. Impact of Female Sex on Lipid Lowering, Clinical Outcomes, and Adverse Effects in Atorvastatin Trials. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(4):447-53. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.11.026
47. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(19):1349-57. DOI: 10.1056/NEJM199811053391902
48. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(6):832-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.055
49. Salas Coronas J, Montiel Trujillo A, López Martínez A, Zambrana García JL, Delgado Fernández M, Díez García F. Factores que intervienen en la no prescripción de betabloqueantes en los pacientes con infarto agudo de miocardio. *Anales de Medicina Interna*. 2001;18(4):23-6.
50. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Thompson MA, Rohrbeck SC, Deychak Y, et al. Gender and Acute Myocardial Infarction: Is There a Different Response to Thrombolysis? *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(1):35-42. DOI: 10.1016/S0735-1097(96)00449-4
51. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 1995;75(15):987-92. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)80709-7
52. Tamis-Holland JE, Palazzio A, Stebbins AL, Slater JN, Bolland J, Ellis SG, et al. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the global use of strategies to open occluded arteries in acute coronary syndromes (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *American Heart Journal*. 2004;147(1):133-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.06.002

CONFLICTO DE INTERESES

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

Si desea citar nuestro artículo:

Revueltas-Jiménez F, Pleguezuelos-Ventura Á, Martínez-Montoya FJ, Delgado-Barrios C, Redruello-Guerrero P. ¿Se comporta la miocardiopatía isquémica diferente en las mujeres? Un acercamiento holístico a esta patología en este sexo. *Actual Med*. 2021; 106(814):271-279. DOI: 10.15568/am.2021.814.rev01

ENDOTELIO CORNEAL HUMANO DERIVADO DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES. REVISIÓN DE LA LITERATURA

MESENCHYMAL STEM CELLS DIFFERENTIATE TO HUMAN CORNEAL ENDOTHELIUM. A LITERATURE REVIEW OF PUBLISHED DATA

Martínez-Castillo, R¹; González-Gallardo, MC¹; Garzón-Bello, IJ²

¹ Departamento Oftalmología Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

² Departamento de Histología, Universidad de Granada, Granada, España.

Recibido: 16/02/2021 | Revisado: 26/02/2021 | Aceptado: 08/04/2021

DOI: 10.15568/am.2021.814.rev02

Actual Med. 2021; 106(814): 280-290

Revisión

RESUMEN

Antecedentes y Objetivo: En la presente revisión se expondrán las principales fuentes de células madre mesenquimales utilizadas para la generación de endotelio corneal humano artificial o en sus usos como terapia regenerativa. Así mismo, los distintos modelos de diferenciación sugeridos por los autores a lo largo de la historia; los marcadores celulares o fisiológicos de los que se han servido para caracterizar las células diferenciadas y se describirá la potencialidad traslacional de dichas células a patologías del endotelio corneal mediante las técnicas de las que se han servido para su implantación o trasplante.

Material y métodos: Revisión narrativa de publicaciones de diferenciación de células madre mesenquimales a endotelio corneal humano o de otras aplicaciones de estas células como terapia regenerativa en modelos de daño endotelial corneal.

Resultados: Un total de seis trabajos utilizaron células madre mesenquimales en diferenciación o regeneración de endotelio corneal, de los cuales cuatro utilizaron células provenientes de cordón umbilical. En cuatro de estos estudios se diseñó un protocolo de diferenciación distinto. Los autores coincidieron en los marcadores de diferenciación ATP1A1, COL8A2, PITX2 y ZO-1.

Conclusiones: Si bien son pocos los ensayos clínicos publicados en materia de endotelio corneal humano que utilizan dichas células; el potencial de regeneración y de diferenciación de las MSC junto con el desarrollo que ha experimentado la Ingeniería Tisular, hace que se postulen como el futuro de la terapia sustitutiva.

Palabras clave:

Células madre mesenquimales humanas;
Endotelio corneal humano;
Diferenciación;
Ingeniería Tisular;
Trasplante endotelial.

ABSTRACT

Background and purpose: The main sources of mesenchymal stem cells used for the creation of artificial corneal endothelium or their uses such as regenerative therapy will be exposed in this review. Moreover, the different models of differentiation suggested by authors throughout the history just as cellular or physiological markers which have been used to typify defined cells will be described. Finally, it will also be described the translational potential of these cells to corneal endothelium diseases through the techniques which have been used to its implantation or transplant.

Material and methods: Narrative review of publications on the differentiation of mesenchymal stem cells to human corneal endothelium or other applications of these cells as regenerative therapy in models of corneal endothelial damage.

Results: A total of six studies used mesenchymal stem cells in differentiation or regeneration of corneal endothelium, of which four used cells from the umbilical cord. In four of these studies a different differentiation protocol was designed. The authors agreed on the differentiation markers ATP1A1, COL8A2, PITX2 and ZO-1.

Conclusions: Although there are few published clinical trials on human corneal endothelium that use these cells; The regeneration and differentiation potential of MSCs and the development that Tissue Engineering has undergone, makes them postulate as the future of replacement therapy.

Keywords:

Mesenchymal Stem Cells;
Human Corneal endothelium;
differentiation;
Tissue Engineering;
Endothelial transplant.

Correspondencia

Raúl Martínez Castillo

Departamento de Oftalmología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio

Av. Del conocimiento s/n · 18016 Granada

E-mail: raulmartinezcastillo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las células madre mesenquimales (MSC) son un grupo de células madre multipotentes de origen mesenquimal. La multipotencialidad de estas células fue demostrada por Friedenstein en 1979 a partir del uso de células provenientes de la médula ósea(1). Además de los primeros hallazgos de Friedenstein con células de la médula ósea, numerosos estudios han demostrado la multipotencialidad de las MSC. Hasta la fecha han sido aisladas de diversos tejidos, incluyendo el hueso trabecular, tejido adiposo, médula ósea, tejido sinovial, dermis, ligamento periodontal, pulpa dental y el cordón umbilical(2-4). Debido a su gran capacidad de diferenciación y a la gran variedad de marcadores de superficie presentes en las MSC, múltiples discrepancias fueron inicialmente elucidadas por diferentes grupos de investigación en el uso de MSC entre ellos el grupo de Tropel et al. o el grupo de Baksh et al(5,6). Por tanto, en 2016 la Sociedad Internacional de Terapia Celular sugirió una serie de criterios mínimos para la utilización de MSC. Dentro de esos criterios mínimos, se incluyó la capacidad de adherirse a la superficie de cultivo, la presencia de un perfil de marcadores celulares determinado y la capacidad de diferenciarse en tres estirpes; adipocitos, osteocitos y condrocitos *in vitro*(7).

Los nuevos avances en Ingeniería Tisular han hecho posible su traslación a la medicina experimental y en concreto a la oftalmología y a la patología corneal. La córnea humana es el órgano más trasplantado en el mundo, con indicaciones de trasplante para patologías muy diversas y que varían dependiendo en qué lugar del mundo nos hallemos; siendo en los países desarrollados la indicación más frecuente en las enfermedades que afectan al endotelio corneal(8,9).

El endotelio corneal consiste en una monocapa de células poligonales con un espesor aproximado de 4µm. En el adulto presenta una densidad aproximada de 3.000 células/mm² y un 75% de células hexagonales, estas cifras varían desde el nacimiento con una pérdida de densidad de 0,6% por año (1). Para preservar la transparencia corneal se necesita una densidad celular por encima de 400-500 células/mm², aunque densidades en torno a 1.000 células/mm² como en la Distrofia de Fuch, ya producen alteración en su función(2). Las células endoteliales están unidas por uniones gap y estrechas, mientras que se unen a la membrana de Descemet por hemidesmosomas. Una característica importante de las células endoteliales es su inhabilidad de regeneración *in vivo*, que las hace incapaces de reemplazar células dañadas o muertas. Esto se debe a que permanecen en fase G1 del ciclo celular, reaccionando ante el daño endotelial mediante cambios celulares morfológicos (pleomorfismo) y aumento del tamaño (polimegatismo), alterando la función del endotelio(3,4).

Las patologías más comunes que implican al endotelio corneal son la Distrofia de Fuch y la queratopatía bullosa, normalmente derivada de una intervención de cataratas (Queratopatía bullosa Pseudofáquica). Actualmente, la queratoplastia es el principal tratamiento de enfermedades corneales que afectan al endotelio(9,10). Los progresivos avances en el campo tecnológico junto con la búsqueda del mejor resultado refractivo han permitido el desarrollo de nuevas técnicas de trasplante cornea de espesor incompleto o lamelares. Entre ellas una de los procedimientos más utilizados en la actualidad la queratoplastia endotelial automatizada con pelado de membrana de Descemet (DSAEK)(11). La queratoplastia endotelial de membrana de Descemet (DMEK) representa por su parte la modalidad de trasplante más novedosa y la técnica de elección en países desarrollados ante una alteración endotelial corneal. A pesar de los prometedores resultados; este procedimiento tiene grandes dificultades técnicas además de la complejidad quirúrgica, como son la tasa de desprendimiento del injerto (menor en la técnica DSAEK), la pérdida progresiva de células o el factor cirujano dependiente (12-14). Es aquí donde la Ingeniería Tisular intenta encontrar su nicho mediante diferentes técnicas de aislamiento, cultivo o diferenciación de MSC a células endoteliales y su posterior traslación clínica como una alternativa a la queratoplastia(15).

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es identificar las principales fuentes de MSC utilizadas para la generación de endotelio corneal humano artificial, sus características, sistemas de diferenciación y potencialidad traslacional en patologías del endotelio corneal.

SÍNTESIS DE LA REVISIÓN

Material y métodos

Para esta revisión, se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos y plataformas: MEDLINE, Embase, Dimensions, Web of Science, SciELO, Research Gate y Google Scholar.

Se utilizaron los siguientes términos en inglés para ampliar los potenciales resultados: «corneal endothelium», «corneal endothelial», «human mesenchymal stem cells», «differentiation », «regeneration» y « Tissue Engineering »; y se usaron los operadores booleanos «OR» y «AND», de forma que la principal estrategia de búsqueda fue la siguiente «(corneal endothelium OR corneal endothelial) AND (human mesenchymal stem cells) AND(differentiation OR regeneration OR Tissue Engineering)».

De los estudios encontrados se obtuvieron los siguientes datos, siempre que estos eran susceptibles de ser extraídos: El tipo de célula madre mesenquimal dependiendo de la fuente de obtención; el método o

protocolo de diferenciación hacia endotelio corneal humano; marcadores celulares o fisiológicos de diferenciación a endotelio utilizados en su análisis; y finalmente las técnicas de implantación o trasplante de las células si se utilizara un modelo *in vivo* o *in vitro*.

MSC utilizadas para la generación de endotelio corneal humano

La primera evidencia de uso de MSC en endotelio corneal se llevó a cabo en 2007 por Liu y colaboradores, usando MSC autólogas provenientes de médula ósea en un modelo *in vivo* en conejos(20). Pasarían unos años hasta que en 2012 el grupo de Joyce realizó el primer experimento con MSC humanas en un modelo *ex vivo*, en este caso provenientes de sangre de cordón umbilical tipo 1 y 4 (Según la clasificación fenotípica de MSC derivadas de sangre de cordón umbilical que estableció Markov y colaboradores años antes(21)). La utilización de células del cordón umbilical tal y como propone Joyce, muestra numerosas ventajas, principalmente en términos de aislamiento con respecto a la obtención de otras fuentes celulares de MSC. Una de las mayores ventajas es la ausencia de limitaciones éticas con respecto al uso de células madre embrionarias. Además, destaca su gran potencial de

diferenciación con respecto a otras fuentes celulares, como por ejemplo, las MSC provenientes de médula ósea(22).

Estudios de Shao y colaboradores en 2015 retomaron la idea de utilizar MSC humanas procedentes de sangre del cordón umbilical, pero en este caso con progenitores endoteliales en un ensayo *in vitro* e *in vivo* en modelo animal. En este estudio realizaron un denudado de la membrana de Descemet (Descetmarorrexis) de conejos y consecutivamente inyectaron en la cámara anterior las MSC con nanopartículas inmunomagnéticas CD34(23). Posteriormente el grupo de Yamashita utilizó de nuevo en 2018 MSC derivadas del estroma del cordón umbilical, en un estudio con un protocolo de diferenciación a endotelio corneal(24). Más recientemente, experimentos publicados en 2020 de Feiertag y colaboradores se decantan por las MSC derivadas de la gelatina de Wharton de cordón umbilical también en un experimento de diferenciación a endotelio corneal *in vitro* (25).

Por otra parte, el grupo de Gutermuth utilizó MSC humanas derivadas de biopsias de prepucio en 2019, publicando un experimento de diferenciación a endotelio corneal humano usando un nuevo modelo de diferenciación, que será utilizado por otros investigadores como Feiertag posteriormente(26) (Tabla1).

Año de publicación	Autores	Tipo de célula madre mesenquimal (MSC)
2007	Liu et al.	MSC autólogas de médula ósea de conejo
2012	Joyce et al.	MSC humanas de sangre de cordón umbilical
2015	Shao et al.	MSC humanas de progenitores endoteliales de cordón umbilical
2018	Yamashita et al.	MSC humanas derivadas de estroma de cordón umbilical
2019	Gutermuth et al.	MSC humanas de biopsias de prepucio
2020	Feiertag et al.	MSC humanas de la gelatina de Wharton de cordón umbilical

Tabla 1. Tipos de MSC usadas en endotelio corneal.

Técnicas de diferenciación de MSC a endotelio corneal humano

El endotelio corneal humano es un tejido que, aunque posee una estructura simple sus características anatomofisiológicas han hecho de él un reto de Ingeniería Tisular. Muchos son los estudios que se han desarrollado en materia de cultivo y expansión de endotelio corneal, tanto en técnicas de aislamiento como diferentes factores de cultivo como el medio de cultivo basal, aditivos y métodos de modulación(27-30).

La mayor parte de la evidencia que existe en diferenciación de células madre a endotelio corneal se ha realizado con células madre embrionarias (ES) y células madre pluripotentes inducidas (iPS). Si bien los experimentos realizados difieren entre sí por la pluralidad y falta de uniformidad en los materiales y métodos; sí que tienen una vía común que intenta imitar el desarrollo embrionario del endotelio. Para ello se realiza una primera derivación a células de la cresta neural y de este punto de partida se derivaría a endotelio corneal(31).

Del mismo modo, la mayoría de los experimentos publicados sobre regeneración o diferenciación de MSC a tejido corneal se han centrado en las capas del epitelio y estroma corneal y sus patologías asociadas; siendo minoritario el trabajo en materia de endotelio corneal(32).

No es hasta 2012, con los hallazgos de Joyce e investigadores, que se demostró la capacidad de las MSC humanas de ser diferenciadas hacia endotelio corneal. En este caso, utilizaron MSC de sangre de cordón umbilical tipo 1 y 4 (UCB1-MSC y UCB4-MSC), las cuales fueron cultivadas en el llamado *Lens Epithelial Cell-Conditioned Medium* (LECCM), (Medio producido a partir de células epiteliales de cristalino humano cultivadas en Eagle's Minimal Essential Medium y FBS y su posterior filtrado). Así intentaban mimetizar la posible influencia del cristalino durante el desarrollo embrionario del endotelio corneal. Igualmente, se cultivaron en otros dos medios de cultivo, uno basal o *MSC Basal Medium* (MSCBM) y *Basal Medium to culture Lens Epithelial Cell* (LECBM). En primer lugar, se observó la morfología que adquirirían en los diferentes medios de cultivo y se realizó un análisis de marcadores "específicos" de endotelio, como las uniones estrechas *Zonula Occludens-1* (ZO-1) y un análisis microarray de 250 genes para comparar los cultivos de los dos medios con el medio basal. Por último, realizaron un modelo de daño endotelial *ex vivo* para ver la capacidad de reparación de estas células mesenquimales. En concreto, se observó que la distribución de marcadores endoteliales se situaba en el citoplasma en el medio de cultivo basal, mientras que los cultivos en medios influenciados por el cristalino, las expresaban en la periferia, como las células endoteliales corneales humanas. Así mismo,

la morfología de las MSC se alteró consistentemente en la presencia de LECCM y se obtuvo un perfil genético más próximo al endotelio corneal. Además, en el modelo *ex vivo* las células presentaron una alta afinidad para adherirse a las zonas de daño endotelial y adquirieron una apariencia de monocapa. Sin embargo, no tenían la morfología propia del endotelio, sino formas elongadas y parecidas a fibroblastos en algunos casos y con superposición(22).

Es con Yamashita e investigadores cuando se crea un protocolo centrado en la diferenciación de MSC a endotelio corneal utilizando MSC derivadas del estroma del cordón umbilical. Este protocolo dista totalmente de las técnicas previamente descritas por Joyce. Para ello, utilizan como principal método diferenciador un medio con inhibidor de la isoforma β de la *Glycogen Synthetase Kinase* (GSK) 3. Comienzan con formación de esferas de MSC colocando MSC a una densidad de 3×10^6 células/placa en placas de cultivo formadoras de esferas 3D usando el medio de DMEM y F12 medium suplementado con factor de crecimiento epidérmico y Dipéptido L-alanina L-glutamina cultivándolas durante 2-4 días para generar esferas. Posteriormente se disocian las esferas en células en solución de disociación con Accutase y después se suspenden en una densidad de 2×10^5 células/cm² en platos de 35 mm con reactivo de cultivo de tejidos sin suero que contiene fibronectina, colágeno y albúmina. Estas células se cultivan con el medio inductor de endotelio corneal que está basado en el medio de Eagle Essential Medium suplementado con 0,5 microM de BIO (inhibidor de glicogen kinasa 3β) 10 microM de Y-27632(inhibidor de la ROCK), 1% de insulina, transferrina y solución de selenio (ITS-G), triyodotironina 4nM, hidrocortisona 0,5 microgramos /ml , 50 microgramos/ml de ácido ascórbico, 1mM piruvato de sodio, 1mM CaCl₂, MEM aminoácidos y MEM Essential Vitamin Mixture, todo incubado durante una semana cambiando el medio de cultivo cada 2 días. Se observó que el perfil de marcadores celulares de endotelio humano era muy similar al encontrado en las células diferenciadas de MSC; en especial para la ATPasa Na/K, ZO-1 y PITX2 (Marcadores de función endotelial) al mismo tiempo de adquirir una morfología poligonal más próxima al aspecto endotelial. El análisis del proceso de diferenciación reveló que el perfil de marcadores celulares de endotelio humano era muy similar al encontrado en las células diferenciadas de MSC; en especial para la ATPasa Na/K, ZO-1 y PITX2, importantes marcadores de función endotelial, al mismo tiempo adquirieron una morfología poligonal más próxima al aspecto endotelial. De otro lado, el análisis *in vitro* de la función de bomba de la ATPasa de las nuevas células derivadas, mostró una mayor función en las células derivadas que en las propia estirpe de endotelio corneal humano. Por último, en un modelo de queratopatía bullosa animal *in vivo*, las células endoteliales derivadas de MSC consiguieron mantener el espesor y transparencia corneal(24).

Por otra parte, los experimentos más recientes de diferenciación a endotelio se centran en los factores microambientales conocidos y desconocidos que actúan sobre el endotelio. En concreto, el protocolo de Gutermuth y colaboradores se centra en la influencia de la membrana de Descemet y en su microtopografía (DLT). Para ello, aislaron y expandieron las MSC, a partir de biopsias humanas de prepucio y realizaron un denudado de la membrana de Descemet de corneas de conejo explantadas y descelularizadas usando EDTA con agua osmótica purificada. Una vez denudada la membrana de Descemet, 250.000 MSC se cultivaron en la superficie de la membrana de Descemet y a las 24h cambiaron a un medio con Serum Reduced Cultured Medium. Tras analizar la topografía de la membrana de Descemet con un sistema óptico 3D de superficie mediante tecnología láser elaboraron unos moldes/matriz de Polidimetilsiloxano (PDMS) siguiendo la topografía descemética (a grandes rasgos una matriz hexagonal). Esta superficie es previamente tratada con el objetivo de incluir hidrofiliidad y facilitar el crecimiento de MSC en condiciones de cultivo estándar. Una vez llevados a cabo los experimentos utilizando PDM y MSCS se evaluó la morfología celular y se realizó un análisis genético por PCR de los principales genes de endotelio corneal humano además del análisis inmunohistoquímico para demostrar su expresión proteica. Vislumbrando que, además de adquirir la morfología poligonal celular y en monocapa, presentaban mayor cantidad de uniones estrechas, lo que las hace más parecidas al endotelio corneal humano nativo(26).

Investigadores del mismo grupo, liderados en este caso por Feiertag y basándose en el protocolo del estudio anterior diferenciaron MSC de la gelatina de Wharton del cordón umbilical humano. Para ello, aislaron las células mesenquimales de la gelatina y prediferenciaron dichas células hacia progenitoras endoteliales incubándolas en medio de Dulbecco Modified Eagle (DMEM) con 0,2 mg/ml de colagenasa NB4 en condiciones estándar durante 24h. El pellet celular resultante se suspendió en Medio de Crecimiento Endotelial 2 (EGM-2) con 20% de FBS y 1% penicilina/estreptomicina 0,1 % CFA y se cultivó a una densidad de 5.000 células/cm². Las células previamente diferenciadas se cultivaron en membranas de colágeno con la microtopografía de membrana de Descemet (DLT) en un área de 1 cm² y cultivaron a una densidad de 3.000 células/mm². Las primeras 24h se usó EGM-2 enriquecido con FBS 20% y 1% penicilina. Posteriormente, el medio de cultivo se cambió a Human Endotelial Serum-Free Medium suplementado con 20 ng/ml de bFGF, 10ng/ml de EGF y 1% penicilina, cambiándose cada 2-3 días. Para la producción de membranas de colágeno con la topografía descemética se utilizó colágeno I de cola de rata fundido con la DLT. Seguidamente, se realizó inmunohistoquímica y PCR para detectar las principales proteínas y genes del endotelio corneal humana. Además, en este experimento al igual que

en experimentos desarrollados por Yamashita, se evaluó la funcionalidad de las células endoteliales derivadas de MSC midiendo las diferencias de potencial relativo mediante un sistema de dos compartimentos y midiendo la transparencia corneal mediante un modelo *ex vivo* animal. Por tanto, se desarrolló una monocapa de endotelio corneal humano bien caracterizado y funcional mediante esta diferenciación mediada por mecanismos mecanotransductivos(25)(Tabla 2).

Marcadores de diferenciación de MSC diferenciadas hacia endotelio corneal humano

Pese al gran desarrollo de la Ingeniería Tisular, a día de hoy no existe un marcador de superficie específico de endotelio corneal humano normofuncionante. Clásicamente, se han identificado como marcadores de “primera generación” la ATPasa Na/K y las uniones estrechas ZO-1, los cuales se expresan en multitud de tipos celulares. La disponibilidad de técnicas de secuenciación genética de nueva generación han permitido descubrir gran cantidad de nuevos genes que se postulan como selectivamente sobreexpresados en el endotelio corneal humano; algunos de estos son CLRN1, MRGPRX3, HTR1D, GRIP1, ZP4, SLC4A11, COL8A2 y CYR1(27,33).

Del mismo modo se ha visto que los marcadores clásicos se expresan altamente en endotelio normomorfo y funcionante (Forma canónica), pero al suspenderse disminuyen drásticamente. Nuevos marcadores como el CD56 o *Neural Cell Adhesion Molecule* (NCAM), se expresan altamente en el endotelio corneal(34).

En los estudios de diferenciación de MSC, en concreto Joyce realizó PCR a las MSC del cordón umbilical derivadas a endotelio de NCAM1, TFAP2B, CDK15, COL8A1, MEIS1, THY1, CDH2 (N-Cadherina) y TJP1(ZO-1). Se cuantificó y comparó con las células endoteliales corneales humanas. Asimismo, se realizó inmunohistoquímica para ZO-1 y para N-cadherina para observar su distribución(22). Por otra parte, Yamashita y colaboradores añadieron al estudio inmunohistoquímica de ZO-1 y CDH2, el de la ATPasa Na/K subunidad alfa 1(ATP1A1) como un marcador importante de la funcionalidad del endotelio. Realizando además una amplia cantidad de marcadores conocidos hasta la fecha como marcadores de cresta neural humana como ITGA4, SOX9, SOX10, SNAIL, TFAP2 que fueron medidos por RT-PCR; además de PCR de ATP1A1, CDH2, PITX2, COL4A2, SLC4A4, CAR2 y COL8A2(21). Recientes hallazgos de Gutermuth y Feiertag realizan la detección clásica de ZO-1 y de la ATPasa mediante inmunohistoquímica, junto con estudios de PCR de una selección de genes coincidiendo con los estudios de Yamashita de los genes de ATP1A1, COL8A2, PITX2, ZO-1 y DAPI(25,26).

Técnicas quirúrgicas de implantación de MSC diferenciadas hacia endotelio corneal humano

La cornea humana es un tejido avascular y con unas características inmunológicas que teóricamente la hacen propicia para desarrollar técnicas de trasplante con una menor tasa de fallo de injerto o tasa de rechazo. A día de hoy las técnicas de injerto o trasplante de endotelio más utilizadas en humanos son las denominadas DSAEK y DMEK(35). Recientemente se han descrito casos de aclaramiento corneal en ojos intervenidos mediante DMEK con desprendimiento parcial(36,37) o total(38) del injerto, proponiéndose un nuevo procedimiento denominado transferencia endotelial de la membrana de Descemet (DMET). Una observación similar ha sido descrita por Zafirakis(39) et al. tras la DSAEK.

En este sentido, muchas de las aproximaciones propuestas de implantación de células de endotelio corneal incluyen la implantación de lámina monocapa de células, terapia con inyección celular(40) y sistemas de *cell-carrying*(27). Así mismo, el posicionamiento de las células endoteliales (depositadas en la cámara anterior) en la cara posterior de la córnea, ha sido testada junto con métodos con inducción ferromagnética(41,42) o usando la gravedad, con la postura de decúbito prono(43) o una combinación de ambas.

Al mismo tiempo, se han testado varios *scaffolds* o matrices de diferente composición como vehículos de células endoteliales en las técnicas de queratoplastia, materiales como la membrana de Descemet porcina(44,45), citosan(46), lente de hidrogel(47) o microesferas paramagnéticas(48).

Del mismo modo que la evidencia con MSC y endotelio es escasa, no ha habido gran cantidad de ensayos en materia de implantación de endotelio diferenciado a partir de MSC. En el primer experimento Liu y colaboradores usaron unas membranas de glutaraldehído y las pegaron con alfa cianocrilato alkyl a botones corneales de 7 mm de diametro de conejo cuyo endotelio había sido eliminado previamente de forma mecánica(20).

Por otra parte, Yamashita y colaboradores usaron láminas de colágeno tipo I como vehículo para cultivar las células diferenciadas y posteriormente se adhirieron a una a un botón de 8mm de córnea donante previo pelado de la Descemet, tras 5 min se realizó un queratoplastia penetrante con sutura continua 10-0 nylon(24).

Finalmente, Shao y colaboradores utilizaron progenitores endoteliales de sangre de cordón umbilical unidas a nanopartículas inmunomagnéticas CD34 en la cámara anterior después de haber realizado una descematorrexis, posteriormente colocaron un imán en el párpado

durante 12h, obteniendo resultados prometedores en las corneas trasplantadas(23).

CONCLUSIÓN

Las células madre mesenquimales se presentan como una alternativa en vías de desarrollo dentro la Ingeniería Tisular con prometedores resultados en la terapia regenerativa. Si bien son pocos los ensayos clínicos publicados en materia de endotelio corneal humano que utilizan dichas células; el potencial de regeneración y de diferenciación de las MSC junto con el desarrollo que ha experimentado la Ingeniería Tisular, hace que se postulen como el futuro de la terapia sustitutiva.

Son muchas las fuentes de obtención de MSC, aunque ha habido una clara tendencia de los autores por la utilización de MSC derivadas de cordón umbilical en los ensayos con endotelio corneal humano, entre otros motivos por el poder de diferenciación de las mismas sobre otras fuentes celulares como la médula ósea. Sin embargo, no existe evidencia que contraste que uno u otro tipo de fuente de MSC sea mejor para regenerar o diferenciar a endotelio corneal, puesto que no se han comparado específicamente bajo un mismo método de diferenciación o aplicación.

Aunque se ha demostrado la capacidad de diferenciación a endotelio humano a partir de MSC y estas tienen una serie de ventajas sobre otro tipo de células madre (como las procedentes de embriones); se requiere de una estandarización o diseño de un protocolo de diferenciación que aúne la evidencia publicada, así como mayor número de experimentos en un modelo animal más parecido al modelo humano, que permita en un siguiente escalón su aplicación al modelo humano, ya sea de forma paliativa o terapéutica.

Uno de los pasos clave en la diferenciación es la caracterización de las células derivadas, aquí tienen especial importancia los marcadores celulares. A día de hoy no disponemos de ningún marcador específico de endotelio corneal humano, sin embargo, los autores coinciden en una serie de marcadores, que sin ser específicos, son muy sugestivos de un endotelio corneal humano, estos son ATP1A1, COL8A2, PITX2 y ZO-1.

Estos avances en Ingeniería Tisular requieren de un desarrollo paralelo en las técnicas de trasplante o implantación endotelial. En este campo la técnica más aceptada por los autores por su menor complejidad y su reproductibilidad es la terapia celular con inyección en cámara anterior, vehiculizada o implementada con otras técnicas como el decúbito prono, previa realización de descematorrexis.

Autores y Año de publicación	Método de diferenciación
Joyce et al. 2012	Se aislaron MSC de sangre de cordón umbilical tipo 1 y 4 (UCB1-MSC y UCB4-MSC). Cultivo en <i>Lens Epithelial Cell-Conditioned Medium</i> (LECCM). (Medio producido a partir de células epiteliales de cristalino humano cultivadas hasta confluencia en Eagle's Minimal Essential Medium, 20% FBS y solución antibiótica/antimicótica diluida 1:100 y su posterior centrifugado y filtrado). Se cultivaron en otros dos medios de cultivo, uno basal o <i>MSC Basal Medium</i> (MSCBM) y <i>Basal Medium to culture Lens Epithelial Cell</i> (LECBM).
Yamashita et al. 2018	Aislamiento células MSC suplementadas con Alfa-Modified Eagle Medium, 10% FBS, penicilina y anfotericina B (A 37°C y 5% CO ₂) (cultivo inicial 3x10 ⁵ células / cm ² semi confluencia en 3-5 días). Formación de esferas de MSC colocando MSC a una densidad de 3x10 ⁶ células/placa en placas de cultivo formadoras de esferas 3D y medio DMEM y F12 medium suplementado con factor de crecimiento epidérmico y Dipéptido L-alanina L-glutamina cultivándolas durante 2-4 días para generar esferas. Posteriormente se disocian las esferas en células en solución de disociación con Accutase y se suspenden en una densidad de 2x10 ⁵ células/cm ² en platos de 35 mm con reactivo de cultivo de tejidos sin suero que contiene fibronectina, colágeno y albúmina. Se cultivan con el medio inductor de endotelio corneal que está basado en el medio de Eagle Essential Medium suplementado con 0,5 microM de BIO (inhibidor de glicogen kinasa 3β), 10 microM de Y-27632 (inhibidor de la ROCK), 1% de insulina, transferrina y solución de selenio (ITS-G), Triiodotironina 4nM, hidrocortisona 0,5 microgramos /ml, 50 microgramos/ml de ácido ascórbico, 1mM piruvato de sodio, 1mM CaCl ₂ , MEM aminoácidos y MEM Essential Vitamin Mixture, todo incubado durante una semana cambiando el medio de cultivo cada 2 días.
Gutermuth et al. 2019	MSC cultivadas en el medio de Dulbecco Modified Eagle, glucosa, glutamina y piruvato, 10% Suero bovino fetal y penicilina/estreptomicina. Aislamiento y expansión de las MSC, a partir de biopsias de prepucio. Pelado de la membrana de Descemet de corneas de conejo enucleadas y descelularizada. (usando EDTA con agua osmótica purificada) Las células MSC (250.000) se sembraron en la superficie de la membrana de Descemet se cultivan y a las 24h se cambia el medio con Serum Reduced Cultured Medium. Analizaron la topografía de la Descemet con un sistema óptico 3D de superficie. Mediante tecnología láser elaboran unos moldes/matriz de Polidimetilsiloxane siguiendo la topografía descemética (DLT) Esta superficie creada se hidrofílica con Oxigen Plasma. MSCs en el pase 4 se siembran a una densidad de 900cel/mm ² , en condiciones estándar y cambiando el medio cada 24h.
Feiertag et al. 2020	Aislamiento de las células mesenquimales de la gelatina y prediferenciación a células progenitoras endoteliales humanas incubándolas en medio de Dulbecco modified Eagle con 0.2 de collagenasa NB4 en condiciones estándar durante 24h. Inhibición de la digestión con DMEM suplementado con 10% de FBS. El pellet celular resultante se suspendió en medio de crecimiento endotelial 2 (EGM-2) con 20% de FBS y 1% pen/strep 0,1 % CFA y se cultivó a una densidad de 5.000 células/cm ² . Se cultivaron en el <i>scaffold</i> de colágeno con DLT. Las células se sembraron en colágeno I con un área de 1 cm ² y cultivaron a una densidad de 3.000cel/mm ² . Las primeras 24h se usó EGM-2 enriquecido con FBS 20% y 1% penicilina. Los siguientes días el medio de cultivo se cambió a Human Endothelial Serum-Free Medium suplementado con 20 ng/ml de bFGF, 10ng/ml de EGF y 1% penicilina y se cambió el medio cada 2-3 días. Producción de las membras/matriz de colágeno con la topografía descemética con colágeno tipo I de cola de rata fundido siguiendo la DLT (Usando los resultados de Gutermuth).

Tabla 2. Principales métodos de diferenciación de MSC a endotelio corneal humano y principales marcadores celulares utilizados.

Marcadores celulares utilizados	Técnica de implantación
PCR de NCAM1, TFAP2B, CDK15, COL8A1, MEIS1, THY1, CDH2 (N-Cadherina) y TJP1(ZO-1). Se realizó inmunohistoquímica para ZO-1 y para N-cadherina	Modelo <i>in vitro</i> . No implantación.
Inmunohistoquímica de ZO-1, CDH2, ATPasa Na/K subunidad alfa 1(ATP1A1). Marcadores de cresta neural humana ITGA4, SOX9, SOX10, SNAIL, TFAP2 que fueron medidos por RT-PCR. PCR de ATP1A1, CDH2, PITX2, COL4A2, SLC4A4, CAR2 y COL8A2	Modelo <i>in vivo</i> animal. Usaron láminas de colágeno tipo I como vehículo para cultivar las células diferenciadas y posteriormente se adhirieron a una a un botón de 8 mm de córnea donante previo pelado de la Descemet, tras 5 min se realizó una queratoplastia penetrante con sutura continua 10-0 nylon.
PCR de ATP1A1, COL8A2, PITX2, ZO-1 y DAPI.	Modelo <i>in vitro</i> . No implantación.
PCR de ATP1A1, COL8A2, PITX2, ZO-1 y DAPI.	Modelo <i>ex vivo</i> animal, se sembraron directamente las células diferenciadas sobre la parte posterior de la córnea tras descematorrexia completa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik N V, Panasyuk AF, Keiliss-Borok I V. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. Transplantation. 1974 Apr;17(4):331-40. DOI:https://doi.org/10.1097/00007890-197404000-00001
- Wang H-S, Hung S-C, Peng S-T, Huang C-C, Wei H-M, Guo Y-J, et al. Mesenchymal Stem Cells in the Wharton's Jelly of the Human Umbilical Cord. Stem Cells. 2004 Dec;22(7):1330-7. DOI:https://doi.org/10.1634/stemcells.2004-0013
- Rodriguez A-M, Elabd C, Amri E-Z, Ailhaud G, Dani C. The human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Biochimie. 2005 Jan;87(1):125-8. DOI:https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.11.007
- Nancarrow-Lei R, Mafi P, Mafi R, Khan W. A Systemic Review of Adult Mesenchymal Stem Cell Sources and their Multilineage Differentiation Potential Relevant to Musculoskeletal Tissue Repair and Regeneration. Curr Stem Cell Res Ther. 2017 Nov;12(8):601-10. DOI:https://doi.org/10.2174/1574888X12666170608124303
- Baksh D, Song L, Tuan RS. Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy. J Cell Mol Med. 2004 Jul-Sep;8(3):301-16. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2004.tb00320.x.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006 Jan;8(4):315-7. DOI: https://doi.org/10.1080/14653240600855905
- Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2005;7(5):393-5. DOI: https://doi.org/10.1080/14653240500319234
- Peh GSL, Beuerman RW, Colman A, Tan DT, Mehta JS. Human corneal endothelial cell expansion for corneal endothelium transplantation: an overview. Transplantation. 2011 Apr 27;91(8):811-9. DOI:https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3182111f01
- Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, et al. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. JAMA Ophthalmol. 2016 Feb;134(2):167-73. DOI:https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.4776
- Wörner CH, Olguín A, Ruíz-García JL, Garzón-Jiménez N. Cell pattern in adult human corneal endothelium. PLoS One. 2011 May;6(5):e19483. DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019483
- Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Slomovic A, Rootman D. Comparison of posterior lamellar keratoplasty techniques to penetrating keratoplasty. Ophthalmology. 2008 Sep;115(9):1525-33. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.02.010
- Joyce NC. Proliferative capacity of corneal endothelial cells. Exp Eye Res. 2012 Feb;95(1):16-23. DOI:https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.08.014
- Polse KA, Brand RJ, Cohen SR, Guillon M. Hypoxic effects on corneal morphology and function. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990 Aug;31(8):1542-54.
- Eghrari AO, Gottsch JD. Fuchs' corneal dystrophy. Expert Rev Ophthalmol. 2010 Apr;5(2):147-59. DOI:https://doi.org/10.1586/eop.10.8
- Duman F, Kosker M, Suri K, Reddy JC, Ma JF, Hammersmith KM, et al. Indications and outcomes of corneal transplantation in geriatric patients. Am J Ophthalmol. 2013 Sep;156(3):600-607.e2. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.04.034
- Pricopie S, Istrate S, Voinea L, Leasu C, Paun V, Radu C. Pseudophakic bullous keratopathy. Rom J Ophthalmol. 2017 Apr-Jun;61(2):90-4. DOI:https://doi.org/10.22336/rjo.2017.17
- Chaurasia S, Price FW, Gunderson L, Price MO. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: clinical results of single versus triple procedures (combined with cataract surgery). Ophthalmology. 2014 Feb;121(2):454-8. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.032
- Baydoun L, Tong CM, Tse WW, Chi H, Parker J, Ham L, et al. Endothelial cell density after descemet membrane endothelial keratoplasty: 1 to 5-year follow-up. Am J Ophthalmol. 2012 Oct;154(4):762-3. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.06.025
- Zavala J, López Jaime GR, Rodríguez Barrientos CA, Valdez-García J. Corneal endothelium: developmental strategies for regeneration. Eye (Lond). 2013 May;27(5):579-88. DOI:https://doi.org/10.1038/eye.2013.15
- Liu X-W, Zhao J-L. [Transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of corneal endothelium damages in rabbits]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2007 Jun;43(6):540-5.
- Markov V, Kusumi K, Tadesse MG, William DA, Hall DM, Lounev V, et al. Identification of Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem/stromal Cell Populations with Distinct Growth Kinetics, Differentiation Potentials, and Gene Expression Profiles. Stem Cells Dev. 2007 Feb;16(1):53-74. DOI:https://doi.org/10.1089/scd.2006.0660
- Joyce NC, Harris DL, Markov V, Zhang Z, Saitta B. Potential of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells to heal damaged corneal endothelium. Mol Vis. 2012 Mar;18:547-64.

23. Shao C, Chen J, Chen P, Zhu M, Yao Q, Gu P, et al. Targeted transplantation of human umbilical cord blood endothelial progenitor cells with immunomagnetic nanoparticles to repair corneal endothelium defect. *Stem Cells Dev.* 2015 Mar 15;24(6):756–67. DOI:https://doi.org/10.1089/scd.2014.0255
24. Yamashita K, Inagaki E, Hatou S, Higa K, Ogawa A, Miyashita H, et al. Corneal Endothelial Regeneration Using Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Umbilical Cord. *Stem Cells Dev.* 2018 Aug;27(16):1097–108. DOI:https://doi.org/10.1089/scd.2017.0297
25. Feiertag E, Maassen J, Mueller A, Harnisch E, Skazik-Voogt C, Engelmann K, et al. From Cord to Eye: Wharton Jelly-Derived Stem Cells Differentiate Into Corneal Endothelial-Like Cells. *Cornea.* 2020 Jul;39(7):877–85. DOI:https://doi.org/10.1097/ico.0000000000002319
26. Guterma A, Maassen J, Harnisch E, Kuhlen D, Sauer-Budde A, Skazik-Voogt C, et al. Descemet's Membrane Biomimetic Microtopography Differentiates Human Mesenchymal Stem Cells Into Corneal Endothelial-Like Cells. *Cornea.* 2019 Jan;38(1):110–9. DOI:https://doi.org/10.1097/ico.0000000000001765
27. Soh YQ, Peh GSL, Mehta JS. Translational issues for human corneal endothelial tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017 Sep;11(9):2425–42. DOI:https://doi.org/10.1002/term.2131
28. Vianna LMM, Kallay L, Toyono T, Belfort R, Holiman JD, Jun AS. Use of human serum for human corneal endothelial cell culture. *Br J Ophthalmol.* 2015 Feb;99(2):267–71. DOI:https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306034
29. Sha X, Liu Z, Song L, Wang Z, Liang X. Human amniotic epithelial cell niche enhances the functional properties of human corneal endothelial cells via inhibiting P53-survival-mitochondria axis. *Exp Eye Res.* 2013 Nov;116:36–46. DOI:https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.08.008
30. Van den Bogerd B, Zakaria N, Matthyssen S, Koppen C, Ni Dhubbghaill S. Exploring the Mesenchymal Stem Cell Secretome for Corneal Endothelial Proliferation. *Stem Cells Int.* 2020 Feb 5;2020:5891393. DOI:https://doi.org/10.1155/2020/5891393
31. Hatou S, Shimmura S. Review: corneal endothelial cell derivation methods from ES/iPS cells. *Inflamm Regen.* 2019 Oct 3;39:19. DOI:https://doi.org/10.1186/s41232-019-0108-y
32. Zhang L, Coulson-Thomas VJ, Ferreira TG, Kao WW. Mesenchymal stem cells for treating ocular surface diseases. *BMC Ophthalmol.* 2015 Dec 17;15 Suppl 1:155. DOI:https://doi.org/10.1186/s12886-015-0138-4
33. Nagymihály R, Veréb Z, Albert R, Sidney L, Dua H, Hopkinson A, et al. Cultivation and characterisation of the surface markers and carbohydrate profile of human corneal endothelial cells. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2017 Jul;45(5):509–19. DOI:https://doi.org/10.1111/ceo.12903
34. Bartakova A, Alvarez-Delfin K, Weisman AD, Salero E, Raffa GA, Merkhofer RM, et al. Novel Identity and Functional Markers for Human Corneal Endothelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 May;57(6):2749–62. DOI:https://dx.doi.org/10.1167%2Fiovs.15-18826
35. Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2012 Jun;153(6):1082–90.e2. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.12.012
36. Balachandran C, Ham L, Verschoor CA, Ong TS, van der Wees J, Melles GRJ. Spontaneous Corneal Clearance Despite Graft Detachment in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2009 Aug;148(2):227–234.e1. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.02.033
37. Dirisamer M, Dapena I, Ham L, van Dijk K, Oganer O, Frank LE, et al. Patterns of Corneal Endothelialization and Corneal Clearance After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2011 Oct;152(4):543–555.e1. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.03.031
38. Dirisamer M, Ham L, Dapena I, van Dijk K, Melles GR. Descemet Membrane Endothelial Transfer: "Free-Floating" Donor Descemet Implantation as a Potential Alternative to "Keratoplasty." *Cornea.* 2012 Feb;31(2):194–7. DOI:https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31821c9afc
39. Zafirakis P, Kymionis GD, Grentzelos MA, Livir-Rallatos G. Corneal Graft Detachment Without Corneal Edema After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2010 Apr;29(4):456–8. DOI:https://doi.org/10.1097/ico.0b013e3181b46bc2
40. Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, Okumura N, Imai K, Tanaka H, et al. Injection of Cultured Cells with a ROCK Inhibitor for Bullous Keratopathy. *N Engl J Med.* 2018 Mar 15;378(11):995–1003. DOI:https://doi.org/10.1056/nejmoa1712770
41. Mimura T, Shimomura N, Usui T, Noda Y, Kaji Y, Yamagami S, et al. Magnetic attraction of iron-endocytosed corneal endothelial cells to Descemet's membrane. *Exp Eye Res.* 2003 Jun;76(6):745–51. DOI:https://doi.org/10.1016/s0014-4835(03)00057-5
42. Mimura T, Yamagami S, Usui T, Ishii Y, Ono K, Yokoo S, et al. Long-term outcome of iron-endocytosing cultured corneal endothelial cell transplantation with magnetic attraction. *Exp Eye Res.* 2005 Feb;80(2):149–57. DOI:https://doi.org/10.1016/j.exer.2004.08.021
43. Peh GSL, Toh K-P, Wu F-Y, Tan DT, Mehta JS. Cultivation of human corneal endothelial cells isolated from paired donor corneas. *PLoS One.* 2011 Dec;6(12):e28310. DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028310

44. Shao C, Fu Y, Lu W, Fan X. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells: a promising therapeutic alternative for corneal endothelial dysfunction. *Cells Tissues Organs*. 2011 Mar;193(4):253–63. DOI:<https://doi.org/10.1159/000319797>
45. Schwartzkopff J, Bredow L, Mahlenbrey S, Boehringer D, Reinhard T. Regeneration of corneal endothelium following complete endothelial cell loss in rat keratoplasty. *Mol Vis*. 2010 Nov 11;16:2368–75.
46. Wang T-J, Wang I-J, Lu J-N, Young T-H. Novel chitosan-polycaprolactone blends as potential scaffold and carrier for corneal endothelial transplantation. *Mol Vis*. 2012 Jan;18:255–64.
47. Mohay J, Wood TO, McLaughlin BJ. Long-term evaluation of corneal endothelial cell transplantation. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1997 Jan;95:131–48; discussion 149-51. DOI:[https://doi.org/10.1016/0042-6989\(95\)90357-7](https://doi.org/10.1016/0042-6989(95)90357-7)
48. Patel S V, Bachman LA, Hann CR, Bahler CK, Fautsch MP. Human corneal endothelial cell transplantation in a human ex vivo model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 May;50(5):2123–31. DOI:<https://doi.org/10.1167/iovs.08-2653>

CONFLICTO DE INTERESES

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

Si desea citar nuestro artículo:

Martínez-Castillo R, González-Gallardo MC, Garzón-Bello IJ. Endotelio corneal humano derivado de células madre mesenquimales. *Actual Med*. 2021; 106(814):280-290. DOI: 10.15568/am.2021.814.rev02

SECUENCIACIÓN DEL GENOMA DEL SARS-COV-2 EN ANDALUCÍA, METODOLOGÍA Y ESTUDIO DE LAS VARIANTES

SARS-COV-2 GENOME SEQUENCING IN ANDALUSIA, METHODOLOGY AND STUDY OF VARIANTS

De Salazar, Adolfo¹; Fuentes-López, Ana¹; Viñuela, Laura¹; Camacho-Martinez, Pedro²; Chueca, Natalia¹; Merino, Laura²; Perez-Florido, Javier³; Casimiro-Soriguer, Carlos S. ³; Dopazo, Joaquín³; Lorusso, Nicola ⁴; García, Federico¹; Lepe, José Antonio²

¹ Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.

² Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

³ Área de Bioinformática, Fundación Progreso y Salud.

⁴ Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica, Consejería de Salud.

Recibido: 19/09/2021 | Revisado: 07/12/2021 | Aceptado: 06/02/2022

DOI: 10.15568/am.2021.814.rev03

Actual Med. 2021; 106(814): 291-300

Revisión

RESUMEN

La incorporación de las técnicas de secuenciación genómica mediante secuenciación de nueva generación ha revolucionado la microbiología clínica, innovando y mejorando el diagnóstico clínico de las enfermedades infecciosas. Hoy en día, la secuenciación de genoma completo en enfermedades infecciosas tiene multitud de aplicaciones en virología, bacteriología, resistencia antibiótica, epidemiología y salud pública. Con la aparición del SARS-CoV-2, se ha visto subrayada la importancia del análisis y estudio de las secuencias genéticas. Desde la identificación inicial del SARS-CoV-2, hasta la fecha, se han compartido, a nivel mundial, más de 414.575 secuencias genómicas completas a través de bases de datos de acceso público. La capacidad de monitorizar la evolución viral casi en tiempo real tiene un impacto directo en la respuesta de salud pública a la pandemia de COVID-19.

En este trabajo se presenta la importancia de la secuenciación genómica en microbiología, enfermedades infecciosas, epidemiología y salud pública, y se describe cómo se ha implementado la secuenciación de SARS-CoV-2 en Andalucía, y cuales son los principales resultados hasta la fecha.

ABSTRACT

The incorporation of genomic sequencing techniques through next-generation sequencing has revolutionized clinical microbiology, innovating and improving the clinical diagnosis of infectious diseases. Today, whole genome sequencing in infectious diseases has many applications in virology, bacteriology, antibiotic resistance, epidemiology, and public health. With the appearance of SARS-CoV-2, the importance of the analysis and study of genetic sequences has been underlined. Since the initial identification of SARS-CoV-2, to date, more than 414,575 complete genomic sequences have been shared worldwide through public access databases. The ability to monitor viral evolution in near real time has a direct impact on the public health response to the COVID-19 pandemic.

This paper presents the importance of genomic sequencing in microbiology, infectious diseases, epidemiology and public health, and describes how SARS-CoV-2 sequencing has been implemented in Andalusia, and what the main results are to date.

Palabras clave:

Secuenciación genómica;
SARS-CoV-2;
Variantes;
Andalucía.

Keywords:

Genomic sequencing;
SARS-CoV-2;
Variants;
Andalusia

Correspondencia

Federico García

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada

Avenida Conocimiento, s/n · 18016, Granada, España

E-mail: fegarcia@ugr.es

SÍNTESIS DE LA REVISIÓN

Secuenciación genómica: bases metodológicas

El genoma constituye el material genético propio de un organismo, el cual viene determinado por las bases nucleotídicas que se unen entre sí y conforman su ADN. El proceso de secuenciación permite conocer el orden preciso de las bases nitrogenadas de una cadena de ADN, determinando su secuencia nucleotídica y el posterior análisis de la misma.

En el ámbito de la Microbiología Clínica la caracterización genética del microorganismo en cuestión nos permite identificar al patógeno involucrado en la infección, convirtiéndose en una herramienta más en el diagnóstico microbiológico.

En la actualidad, existen diversas técnicas de secuenciación (1-3):

- Secuenciación de 1ª Generación (Sanger):

Se basa en la síntesis enzimática de la cadena complementaria a aquella que se quiere secuenciar, mediante la adición de dideoxinucleótidos marcados. Estos actúan como terminadores de la cadena interrumpiendo la síntesis y se genera un fragmento de un tamaño determinado condicionado por el nucleótido incorporado; tras ser separados en un gel de electroforesis, y ser leídos posteriormente, permite la reconstrucción de la secuencia molde que queríamos conocer.

- Secuenciación de 2ª Generación (Next Generation Sequencing o secuenciación de nueva generación, NGS):

Esta metodología permite un mayor rendimiento a menor coste, ya que la NGS consiste en generar millones de fragmentos de ADN en un único proceso de secuenciación. Estos fragmentos se asignan a cada una de las muestras analizadas gracias a la preparación previa de una librería que son inmovilizadas sobre una superficie.

Existen diferentes tecnologías que nos permiten la realización de NGS, pero todas tienen en común la preparación previa de la librería, inmovilización en una superficie y amplificación de esta, secuenciación y captación de la señal.

- Preparación de librería: consiste en fragmentar y marcar, empleando unos adaptadores únicos, a las diferentes muestras de ADN que quieren conocerse.
- Fijación a la superficie y amplificación.
- Reacción de Secuenciación, existen diferentes estrategias, pero todas ellas nos permiten

la detección de las bases incorporadas. La secuenciación por síntesis, empleada por Illumina, emplea nucleótidos marcados con fluorocromos, estos se unen por complementariedad de bases, cuando están unidos se excita el fluorocromo y esta señal es captada y traducida a nucleótido. La secuenciación mediante ligación, utilizada por Ion Torrent, emplea una mezcla de sondas marcadas con fluoróforos que se unen mediante ligasas.

- Secuenciación de 3ª Generación (De Molécula Única):

El objetivo de esta tercera generación es la secuenciación de moléculas únicas en tiempo real, sin necesidad de fragmentar el ADN y sin que se requiera la amplificación clonal de las moléculas individuales a secuenciar. Esta tecnología es la que se emplea en los secuenciadores MiniON (4); se basa en la secuenciación de moléculas únicas mediante la detección electrónica a su paso por nanoporos, y que consiste en asociar a este nanoporo una enzima que lo que hace es obligar al ADN a pasar por él, base a base, de tal manera que el campo eléctrico que hay en el mismo se ve distorsionado de una forma concreta por cada nucleótido, con lo cual va leyendo en tiempo real cada una de estas incorporaciones cambiando la magnitud de la corriente de forma específica para cada base permitiendo así la lectura de la hebra.

Aplicaciones de la secuenciación genómica en EEII

La incorporación de las técnicas de secuenciación genómica mediante secuenciación de nueva generación ha revolucionado la microbiología clínica, innovando y mejorando el diagnóstico clínico de las enfermedades infecciosas. Además de identificar patógenos con mayor rapidez y precisión que los métodos tradicionales, la secuenciación genómica puede proporcionar nuevos conocimientos sobre la transmisión de enfermedades, la virulencia y la resistencia a los antimicrobianos (5-7).

Hoy en día, la secuenciación de genoma completo en enfermedades infecciosas tiene multitud de aplicaciones en función del campo (8,9):

- Aplicaciones en virología:
 - Identificación de nuevos agentes infecciosos virales.
 - Pruebas de mutaciones de resistencia a fármacos antivirales y antirretrovirales, en el campo del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis C (VHC), de la hepatitis B (VHB), Citomegalovirus (CMV) o virus de la Influenza, entre otros (10,11).

- Aplicaciones en bacteriología y resistencia antibiótica:
 - Identificación y caracterización rápida de microorganismos, proporcionando información sobre la relación de las cepas, de dónde provienen y cómo han evolucionado.
 - Identificación de factores clave de virulencia: características específicas que ayudan al microorganismo a causar la infección.
 - Perfiles de resistencia a los antibióticos: en comparación con los métodos de cultivo tradicionales, la secuenciación genómica puede determinar a qué antibióticos los microorganismos son resistentes mucho más rápidamente y ofrecer un perfil de resistencia completo (12). Esto es especialmente interesante en microorganismos de crecimiento lento como *Mycobacterium tuberculosis* (13) o microorganismos no cultivables.
 - Estudio de elementos genéticos móviles: integrones, transposones, plásmidos y bacteriófagos. Además del genoma completo, los elementos genéticos móviles constituyen un papel importante en la resistencia antibiótica y factores de virulencia.
- Aplicaciones en epidemiología y salud pública
 - Detección, mapeo y análisis de brotes. Mediante la secuenciación genómica podemos averiguar si los aislamientos de un brote están relacionados entre sí, podemos realizar estudios filogenéticos y tipificación de aislamientos, siendo una herramienta fundamental para la epidemiología y el control de brotes (14).
 - Intervenciones no farmacológicas para el control de la enfermedad. El análisis de datos genéticos con los métodos filodinámicos permite hacer inferencias sobre las características de los individuos involucrados en la transmisión de la infección y sobre cómo los patrones de contacto y la dinámica de los comportamientos de riesgo afectan el flujo de transmisión a través de una población, lo que permite adaptar la aplicación de intervenciones poblacionales y adecuar las estrategias de control (15).

Además de todo lo anterior, la tecnología usada para la secuenciación genómica ofrece ventajas en campos desafiantes. Un ejemplo lo observamos durante el brote de Ébola de 2015, en el que un equipo de investigación del Reino Unido pudo llevar un laboratorio de secuenciación de nanoporos transportado en un equipaje estándar, con el que pudieron secuenciar más de 140 genomas del virus del Ébola *in situ*; los datos se

transmitieron a la nube para su análisis y los resultados se devolvieron al día siguiente. A pesar de los desafíos logísticos, incluida la energía eléctrica y un servicio de internet deficiente, el equipo proporcionó una información muy importante sobre la transmisión del virus, dando respuesta a la epidemia sin tener que exportar muestras del país (16).

Necesidad de la secuenciación genómica en el COVID 19

El estudio de las secuencias genómicas ha adquirido un papel fundamental en la detección y en el manejo de los brotes de enfermedades infecciosas. Con la aparición del SARS-CoV-2, se ha visto subrayada la importancia del análisis y estudio de las secuencias genéticas.

A medida que el virus se fue diseminando por el mundo, gracias a la secuenciación genómica fue posible evidenciar la rápida acumulación de cambios en su genoma. Esto supuso un cambio en el desarrollo y la mejora de los métodos diagnóstico, y fue de suma importancia en el desarrollo de vacunas y tratamientos. Desde la identificación inicial del SARS-CoV-2, hasta la fecha, se han compartido, a nivel mundial, más de 414.575 secuencias genómicas completas a través de bases de datos de acceso público. La capacidad de monitorizar la evolución viral casi en tiempo real tiene un impacto directo en la respuesta de salud pública a la pandemia de COVID-19 (17).

El SARS-CoV-2, al igual que el resto de los virus ARN, sufre cambios constantes en su genoma durante la replicación a través de mutaciones. La mayoría de las mutaciones no suponen una ventaja selectiva para el virus, ni tampoco cambios fenotípicos que impliquen alteraciones en el comportamiento o patrón de infección, sobre todo aquellas que puedan influir en la tasa de transmisión, el poder patógeno del virus o suponer un problema para el diagnóstico, las vacunas o los tratamientos actuales de la enfermedad. En cambio, algún cambio o varios si pueden suponer una ventaja, como un incremento en la transmisibilidad a través de un aumento en la unión al receptor (18-19).

Además, es preocupante la aparición de nuevas variantes que puedan asociarse con un aumento en la gravedad o en la letalidad, capaces de escapar al efecto de los anticuerpos neutralizantes que son generados tras una infección previa o tras la vacunación, y que se escapan a mediante los métodos diagnósticos actuales. La aparición de este tipo de variantes podría acarrear consecuencias epidemiológicas, generando un problema de salud pública, con repercusiones importantes en el control de la pandemia. Actualmente están consideradas variantes de preocupación (VOC): Alfa, Beta, Gamma y Delta (20-23). La variante dominante en estos momentos en España es la Delta, asociada a una mayor transmisibilidad y una ligera disminución de la efectividad vacunal. La variante

Alfa ha descendido de forma considerable y las Beta y Gamma continúan detectándose con baja frecuencia. Excepto para el caso de Alfa (24), en el resto de variantes no se ha demostrado una mayor gravedad de los casos afectados. Por lo tanto, en la actualidad es importante poder identificarlas y hacer un seguimiento de las variantes circulantes en nuestro país.

Para poder tomar las medidas de salud pública que se consideren oportunas, es necesario la integración de los resultados de la secuenciación genómica en la vigilancia epidemiológica, para así poder detectar y monitorizar las variantes del SARS-CoV-2 (17).

Realizar un rastreo de la propagación del virus y conocer las posibles vías y dinámica de la transmisión, supone una ayuda en el seguimiento de la distribución geográfica y temporal de las mutaciones. Mediante el análisis filogenético, se puede conocer la historia evolutiva de un patógeno y por lo tanto proporcionar una gran información para orientar la respuesta frente a los brotes.

Descripción de la metodología para hacer secuenciación de genoma completo de SARS-CoV-2

La metodología de secuenciación del SARS-CoV-2 utilizada por los dos centros de referencia de Andalucía, se articula según los objetivos de vigilancia establecidos a nivel nacional (búsqueda de patrones de transmisión, asignación de clados / linajes, confirmación de reinfección, mutaciones fenotípicamente relevantes) lo que obliga al empleo de una secuencia de consenso del genoma completo o casi completo del virus. Aunque este abordaje, no presenta grandes problemas técnicos debido al tamaño del virus (aproximadamente 30.000 b), si está muy influenciado por la carga viral en la muestra (generalmente exudado nasofaríngeo) medida en base al valor de su umbral de ciclo (Cycle Threshold, CT), de forma que solo las muestras con valores CT menores a 30, son adecuadas para el objetivo establecido de secuenciación. El flujo de trabajo básico que se realiza se puede resumir de la siguiente manera:

1. Preparación de muestras. Extracción del ARN y su conversión de ARN en ADNc (ADN complementario).
2. Preparación de las librerías. Este proceso implica un flujo de trabajo de secuenciación basado en amplicones mediante el protocolo de código abierto ARTIC (<https://artic.network/ncov-2019>).
3. Secuenciación empleando plataformas por síntesis MiSeq/NextSeq (Illumina) o de

semiconductores Ion-Torrent (Thermo-Fisher). Una vez concluida la secuenciación, se obtiene un archivo de datos (FASTQ o BAM) para cada uno de los *paired-ends*, dicho archivo contiene las secuencias (*reads*) y los datos de calidad

4. Análisis bioinformático. Este paso implica el procesamiento del archivo FASTQ o BAM para la obtención de la secuencia del genoma de consenso utilizando un *pipeline* (nf-core/viralrecon (<https://nf-co.re/viralrecon>)). La asignación de clados y las mutaciones anotadas se generan a través de la herramienta Nextclade (<https://clades.nextstrain.org/>). Posteriormente la herramienta de Pangolín (<https://cov-lineages.org/>) asigna linajes y para aquellos genomas donde no se puede obtener un linaje, se asigna un linaje imputado usando la herramienta interna impuSARS (25).

Automatización: ¿una necesidad no cubierta?

La NGS está en un proceso de evolución desde una tecnología utilizada con fines de investigación a una que se aplica en el diagnóstico clínico y epidemiológico. Esto implica, sobre todo en el caso epidemiológico, la necesidad de estudio de un alto número de muestras. En el escenario actual de la pandemia SARS-CoV-2, el número de muestras a secuenciar es muy alto, oscilando entre 400 y 600 semanales. Desde el punto de vista de la secuenciación propiamente dicha, esto no es un problema, ya que los secuenciadores de alto rendimiento utilizados ofrecen secuenciaciones totalmente automatizadas. Sin embargo, la compleja y engorrosa preparación de las librerías, es un cuello de botella significativo.

Sin embargo, los protocolos de preparación de librerías son procesos que son susceptibles de ser automatizados con desarrollos tecnológicos externos a las plataformas de secuenciación. La construcción de librerías de secuenciación es un proceso de varios pasos que podría ser robotizado, sobre todo: la tagmentación (fragmentación y etiquetado los amplicones), limpieza tras la tagmentación, la amplificación de los amplicones fragmentados, la agrupación y limpieza de las bibliotecas, por último la cuantificación y normalización de bibliotecas.

En base a lo anterior, los laboratorios de referencia han implementado una estrategia de automatización para la construcción de las librerías de secuenciación basadas en el empleo de plataformas robotizadas de código abierto OPENTRONS. Esta estrategia, de desarrollo propio, ha permitido aumentar la capacidad de secuenciación de forma escalable, logrando capacidades que pueden llegar a 1000 muestras/semana sin incrementar la dotación de personal. Además, este desarrollo ha permitido garantizar la normalización y la reproducibilidad

en la preparación de las librerías de secuenciación, aspectos muy importantes cuando se trabaja con alto número de muestras.

Circuito asistencial e indicaciones de secuenciación en Andalucía

Desde la publicación por parte de la Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica de la Consejería de Salud y Familias de la “Instrucción para la secuenciación de SARS-CoV-2 en Andalucía”, se establecen dos centros de referencia para dar cobertura a la población de nuestra CCAA. Estos centros se ubican en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, en Sevilla, para dar cobertura a la población de Cádiz, Córdoba, Huelva y Sevilla, y en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio, para dar cobertura a la población de Almería, Granada, Jaén y Málaga.

La instrucción se alinea con las directrices marcadas por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social; en su última actualización, de fecha 06/07/2021, se reconocen las siguientes indicaciones:

1. Sospecha de reinfección. Definición de reinfección aportada por la Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID19.
2. Sospecha de nuevas variantes en casos confirmados con vínculos epidemiológicos con lugares o ámbitos de alta incidencia.
3. Casos con sospecha de infección con variantes que escapan a la inmunidad. Casos con sospecha de fallo vacunal. De igual manera, aunque no se considera fallo vacunal, se recomienda realizar secuenciación en aquellas personas asintomáticas que en el momento del diagnóstico han recibido una pauta de vacunación completa y ha transcurrido el tiempo estipulado según cada vacuna.
4. Situaciones en las que se sospeche una alta transmisibilidad o virulencia, como pueden ser brotes con un número de casos secundarios por caso muy alto o proporción de casos graves muy elevada. En este sentido, se actualiza el criterio para secuenciación de los casos graves que, además, incluirá a todo paciente hospitalizado en camas de UCI de los hospitales del SSPA.

Con respecto a este último punto, se priorizará la secuenciación en los casos índices de brotes epidémicos con una evolución fuera de lo esperado. Además, se priorizará la secuenciación

del SARS CoV-2 en personas menores de 60 años sin antecedentes clínicos de comorbilidad asociados a mal pronóstico y cuya progresión clínica requiera de ingreso en Unidad de Cuidados Críticos, por ejemplo, por distrés respiratorio e insuficiencia respiratoria grave, en un corto período de evolución, menos de 3-4 días desde inicio de síntomas.

5. Todos los casos confirmados de COVID-19 con variantes de interés (VOC), distintas de B.1.1.7, a la prueba de PCR alélica específica

En consonancia con lo aprobado en el documento de Integración de la secuenciación genómica en la Vigilancia del SARS-CoV-2 del Ministerio de Sanidad se seleccionará una muestra aleatoria de las pruebas positivas recibidas semanalmente con Ct<30, correspondiendo aproximadamente un 80% de ellas a muestras procedentes de atención primaria (AP) y un 20% de atención hospitalaria (AH).

Andalucía cuenta con un circuito asistencial de secuenciación de SARS-CoV-2 único en nuestro país. Este circuito se basa en la colaboración y la coordinación multidisciplinar de diferentes áreas profesionales (asistencia sanitaria, microbiología, vigilancia en Salud Pública y bioinformática), con el apoyo del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía de la Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica y el Área de Bioinformática Clínica de la Fundación Progreso y Salud.

Las muestras que se reciben en los centros de referencia se procesan conforme a los protocolos descritos con anterioridad. El envío y selección de las muestras no aleatorias se realiza en coordinación con los servicios de dedicados a la vigilancia en Salud Pública (medicina preventiva y epidemiología).

Los archivos derivados de la secuenciación son analizados localmente y en el área de bioinformática de Fundación Progreso y Salud, que se encarga, además, del análisis filogenético de las secuencias.

En el área de bioinformática se reciben, en paralelo, los datos clínicos de los pacientes, a través de la base de datos poblacional de salud, lo que dota de un extraordinario valor a la información de la que se dispone.

Los hallazgos resultantes (cepa, variantes de interés -VOI- y de preocupación -VOC-) se integran con la información clínica y la información epidemiológica.

La figura 1 representa un esquema del circuito asistencial vigente en Andalucía. La descripción completa se puede consultar en http://www.clinbioinfoassa.es/COVID_circuit/.

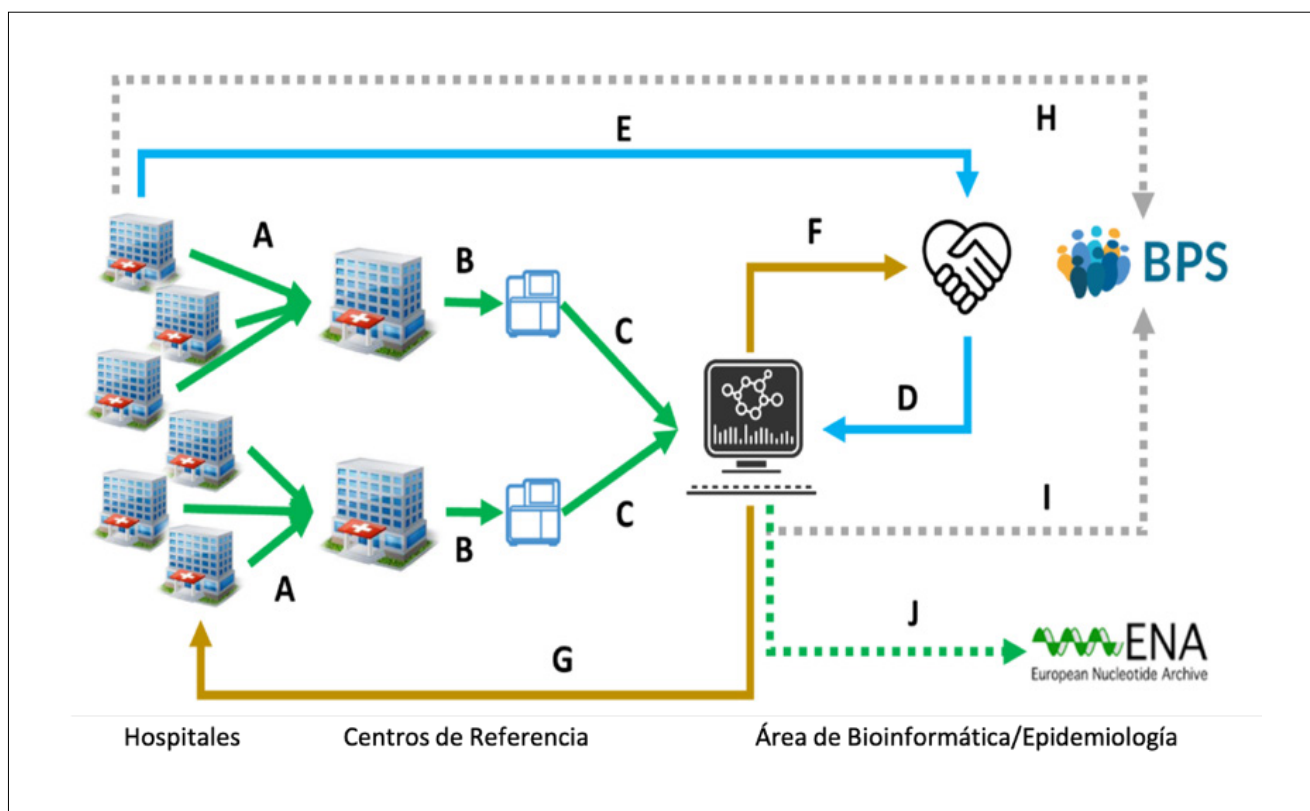


Figura 1.

Circulación de variantes de SARS-CoV-2 en Andalucía en 2021

Se presentan los datos de prevalencia y de evolución temporal desde la primera semana epidemiológica de 2021. En este periodo se han secuenciado 8573 muestras, de las cuales 5548 corresponden al centro de referencia del Hospital Universitario Virgen del Rocío, y 3025 al centro de referencia del Hospital Universitario Clínico San Cecilio.

La variante más prevalente durante este año 2021 ha sido la variante Alfa (B.1.1.7), de la que se detectaron 5994 casos, lo que supone el 70.3% del total. Le siguen por orden de prevalencia las variantes Delta (B.1.617.2) con un 18.8% de los casos (n=1606), la variante B.1.177 y sublinajes con un 4.6% de los casos (n=394), y la variante Gamma (P.1) con un 1.8% de los casos (n=151).

Se han detectado casos de un gran nº de variantes, que se presentan en la tabla 1.

Tipo de variante	WHO Label	Linaje (Pangolin)	Total	%
VOC	Alfa	B.1.1.7	5994	70,34%
VOC	Beta	B.1.351	65	0,76%
VOC	Delta	B.1.617.2	1606	18,85%
VOC	Gamma	P.1 y sublinajes	156	1,83%
Total VOC			7821	91,77%
VOI	Eta	B.1.525	7	0,08%
VOI	Iota	B.1.526	4	0,05%
VOI	Kappa	B.1.617.1	1	0,01%
VOI	Lambda	C.37	21	0,25%
Total VOI			33	0,39%

no VOC/VOI	no label	A	6	0,07%
no VOC/VOI	no label	A.21	1	0,01%
no VOC/VOI	no label	A.23.1	3	0,04%
no VOC/VOI	no label	AY.1	1	0,01%
no VOC/VOI	no label	B	5	0,06%
no VOC/VOI	no label	B.1	87	1,02%
no VOC/VOI	no label	B.1.1	21	0,25%
no VOC/VOI	no label	B.1.1.135	1	0,01%
no VOC/VOI	no label	B.1.1.161	4	0,05%
no VOC/VOI	no label	B.1.1.28	2	0,02%
no VOC/VOI	no label	B.1.1.29	3	0,04%
no VOC/VOI	no label	B.1.1.318	5	0,06%
no VOC/VOI	no label	B.1.1.348	1	0,01%
no VOC/VOI	no label	B.1.1.372	1	0,01%
no VOC/VOI	no label	B.1.1.91	1	0,01%
no VOC/VOI	no label	B.1.111	1	0,01%
no VOC/VOI	no label	B.1.160	12	0,14%
no VOC/VOI	no label	B.1.177 y sublinajes	394	4,62%
no VOC/VOI	no label	B.1.214.2	3	0,04%
no VOC/VOI	no label	B.1.221	13	0,15%
no VOC/VOI	no label	B.1.240	1	0,01%
no VOC/VOI	no label	B.1.247	1	0,01%
no VOC/VOI	no label	B.1.258	14	0,16%
no VOC/VOI	no label	B.1.469	1	0,01%
no VOC/VOI	no label	B.1.525	5	0,06%
no VOC/VOI	no label	B.1.575/ B.1.575.1	19	0,22%
no VOC/VOI	no label	B.1.619	1	0,01%
no VOC/VOI	no label	B.1.620	2	0,02%
no VOC/VOI	no label	B.1.621	41	0,48%
no VOC/VOI	no label	B.1.623	11	0,13%
no VOC/VOI	no label	B.10	1	0,01%
no VOC/VOI	no label	C.36	5	0,06%
no VOC/VOI	no label	C.36.3	1	0,01%
		Total no VOC/VOI	668	7,84%
		TOTAL	8522	

Tabla 1. Distribución de las variantes analizadas hasta la fecha del artículo.

Respecto a la evolución temporal, la figura 2 representa la detección por semana epidemiológica de las variantes de preocupación con una mayor presencia en Andalucía.

Como se puede observar, la variante alfa comenzó su introducción en las primeras semanas de 2021 y, para la semana 12, desplazó a la cepa europea (linaje B.1.177). Es de destacar que en las semanas 2 a 5 los esfuerzos de secuenciación se dirigieron a la búsqueda de variante alfa, lo que explica la inversión de las curvas en estas semanas respecto a las posteriores. Las variantes beta

y gamma no han logrado una introducción suficiente en Andalucía como para desplazar a la variante alfa, y no ha sido hasta la aparición de los primeros casos de variante delta (semana epidemiológica 24) cuando hemos asistido al inicio de un nuevo desplazamiento. En la actualidad la variante dominante en Andalucía es la variante delta.

La descripción detallada de los linajes aparecidos en el tiempo se puede consultar en <http://nextstrain.clinbioinfospa.es/SARS-COV-2-all?c=lineage>; los principales resultados se muestran en la figura 3.

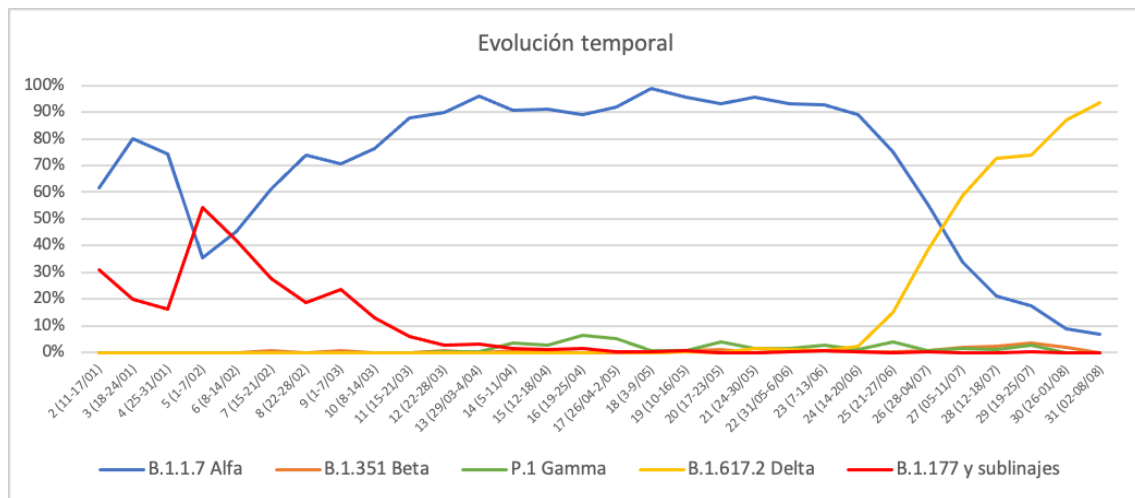


Figura 2.

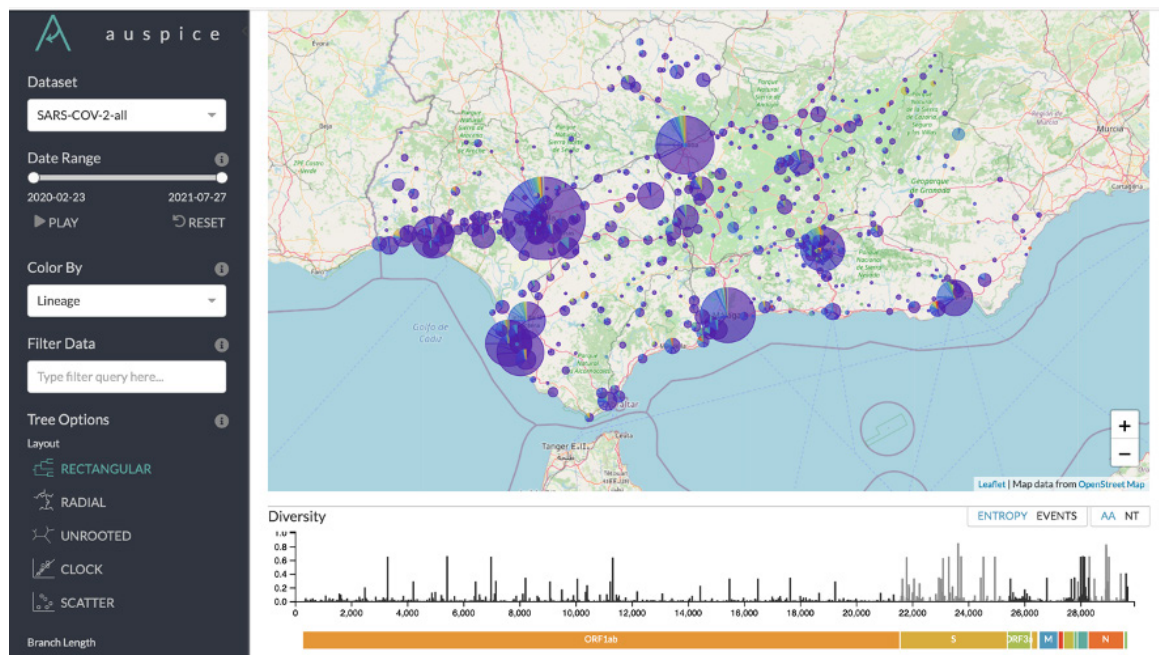


Figura 3.

CONCLUSIONES

La pandemia de COVID-19 ha acelerado la llegada de la secuenciación de genomas completos a los Servicios de Microbiología. En Andalucía se ha organizado un entorno asistencial único, que recoge los esfuerzos de los servicios de microbiología, los servicios de dedicados a la vigilancia en Salud Pública (medicina preventiva y epidemiología), de los centros de referencia para la secuenciación genómica de SARS-CoV-2, del área de bioinformática de la Fundación Progreso y Salud, del Servicio Andaluz de salud, y de la Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica, y que permite el control y evolución en tiempo real de las características virológicas de SARS-CoV-2. Esta iniciativa debe contemplarse para el abordaje de futuras pandemias y alertas de salud pública en enfermedades infecciosas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet* 2016;17:333–51. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>.
- Carla López Causapé C, González Candelas F, Tomás Carmona M, Oliver Palomo A. Aplicaciones de las técnicas de secuenciación masiva en la Microbiología Clínica. 2021. 71. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2021
- Liu L, Li Y, Li S, Hu N, He Y, Pong R, et al. Comparison of Next-Generation Sequencing Systems. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012;2012:1–11. <https://doi.org/10.1155/2012/251364>.
- Lu H, Giordano F, Ning Z. Oxford Nanopore MinION Sequencing and Genome Assembly. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 2016;14:265–79. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.05.004>.
- Quick J, Loman NJ, Duraffour S, Simpson JT, Severi E, Cowley L, et al. Real-time, portable genome sequencing for Ebola surveillance. *Nature* 2016;530:228–32. <https://doi.org/10.1038/nature16996>.
- Next-Generation Sequencing for Infectious Disease Diagnosis and Management: A Report of the Association for Molecular Pathology. *The Journal of Molecular Diagnostics* 2015;17:623–34. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.07.004>.
- Lecuit M, Eloit M. The potential of whole genome NGS for infectious disease diagnosis. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2015;15:1517–9. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1111140>.
- Comas I, Cancino-Muñoz I, Mariner-Llicer C, Goig GA, Ruiz-Hueso P, Francés-Cuesta C, et al. Uso de las tecnologías de secuenciación masiva para el diagnóstico y epidemiología de enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020;38:32–8. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.006>.
- Gardy JL, Loman NJ. Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. *Nat Rev Genet* 2018;19:9–20. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.88>.
- Dessilly G, Goeminne L, Vandenbroucke A-T, Dufrasne FE, Martin A, Kabamba-Mukadi B. First evaluation of the Next-Generation Sequencing platform for the detection of HIV-1 drug resistance mutations in Belgium. *PLoS One* 2018;13:e0209561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209561>.
- Fernández-Caso B, Fernández-Caballero JÁ, Chueca N, Rojo E, de Salazar A, García Buey L, et al. Infection with multiple hepatitis C virus genotypes detected using commercial tests should be confirmed using next generation sequencing. *Sci Rep* 2019;9:9264. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42605-z>.
- Hendriksen RS, Bortolaia V, Tate H, Tyson GH, Aarestrup FM, McDermott PF. Using Genomics to Track Global Antimicrobial Resistance. *Front Public Health* 2019;0. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00242>.
- Sabat AJ, Budimir A, Nashev D, Sá-Leão R, van Dijk JM, Laurent F, et al. Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. *Eurosurveillance* 2013;18. <https://doi.org/10.2807/ese.18.04.20380-en>.
- World Health Organization. (2018). The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guide. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443>.
- Wagner MA, Wesmiller SW, Maydick M, Gawron LM, Peterson-Burch FM, Conley YP. Symptom Science: Omics and Response to Non-Pharmacological Interventions. *Biological Research For Nursing* 2021;23:394–401. <https://doi.org/10.1177/1099800420975205>.
- Quick J, Loman NJ, Duraffour S, Simpson JT, Severi E, Cowley L, et al. Real-time, portable genome sequencing for Ebola surveillance. *Nature* 2016;530:228–32. <https://doi.org/10.1038/nature16996>.
- Boehm E, Kronig I, Neher RA, Eckerle I, Vetter P, Kaiser L. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clinical Microbiology and Infection* 2021;27:1109–17. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.022>.
- CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html> (accessed August 17, 2021).

19. Actualización Epidemiológica: Variantes de SARS-CoV-2 en las Américas - 24 de marzo de 2021 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. (n.d.). Retrieved August 15, 2021, from <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-variantes-sars-cov-2-americas-24-marzo-2021>
20. Organización Mundial de la Salud. (2021). Secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 con fines de salud pública: orientaciones provisionales, 8 de enero de 2021. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338892>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
21. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health. (n.d.). Retrieved August 15, 2021, from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440>
22. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Variantes de SARS-CoV-2 de preocupación e interés para la salud pública en España. Evaluación Rápida de Riesgo, 5ª actualización, 6 de agosto de 2021
23. Funk T, Pharris A, Spiteri G, Bundle N, Melidou A, Carr M, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Eurosurveillance* 2021;26:2100348. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348>.
24. Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature* 2021;593:270-4. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03426-1>.
25. Ortuño FM, Loucera C, Casimiro-Soriguer CS, Lepe JA, Martínez PC, Díaz LM, et al. From partial to whole genome imputation of SARS-CoV-2 for epidemiological surveillance. *BioRxiv* 2021:2021.04.13.439668. <https://doi.org/10.1101/2021.04.13.439668>.

AGRADECIMIENTOS

A todos los centros hospitalarios que han contribuido con el envío de muestras para secuenciación.

Agradecemos especialmente al Secretario General de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud, el Dr. Isaac Túnez, su apoyo al establecimiento de los circuitos asistenciales de secuenciación en Andalucía.

CONFLICTO DE INTERESES

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

Si desea citar nuestro artículo:

De Salazar A, Fuentes-López A, Viñuela L, Camacho-Martínez P, Chueca N, Merino L, Pérez-Florido J, Casimiro-Soriguer CS, Dopazo J, Lorusso N, García F, Lepe JA. Secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 en Andalucía, metodología y estudio de las variantes. *Actual Med.* 2021; 106(814):291-300. DOI: 10.15568/am.2021.814.rev03

LARGA SUPERVIVENCIA TRAS ADRENALECTOMÍA POR METÁSTASIS DE CÁNCER COLORRECTAL

LONG-TERM SURVIVAL AFTER ADRENALECTOMY DUE TO COLORECTAL CANCER METASTASIS

Gómez Sánchez, Javier; De Castro Monedero, Paola; Daban López, Pablo; Gutierrez Sainz, Javier
Servicio de Cirugía General, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España.

Recibido: 13/11/2021 | Revisado: 20/12/2021 | Aceptado: 31/05/2021

DOI: 10.15568/am.2021.814.cd01

Actual Med. 2021; 106(814): 301-302

Cartas al editor

La metástasis suprarrenal por cáncer colorrectal (CCR) es infrecuente, cursando generalmente en pacientes con múltiples metástasis sincrónicas en la etapa terminal del cáncer. La aparición de una metástasis suprarrenal solitaria y clínicamente curable del cáncer colorrectal es extremadamente inusual (1,2) y no existe un protocolo claro de actuación. Aunque los beneficios de la adrenalectomía siguen siendo controvertidos, diversos estudios sugieren que la resección de la metástasis suprarrenal solitaria en CCR podría mejorar el pronóstico (3) y el periodo libre de enfermedad. Por ello presentamos el caso de un paciente con larga supervivencia tras sigmoidectomía por adenocarcinoma y posterior metastasectomía adrenal.

Paciente de 64 años intervenida en 2001 de adenocarcinoma de sigma moderadamente diferenciado pT3N0M0 (0/30 ganglios positivos) realizándose sigmoidectomía laparotómica. Tras la cirugía, presentó seguimiento oncológico con tratamiento quimioterápico adyuvante mediante 6 ciclos de Fluoracilo y Leucovorina. A los dos años de seguimiento tras la cirugía (2003) se detectaron dos metástasis pulmonares en lóbulo inferior derecho, que se intervinieron con resección de las mismas mediante toracotomía. Tras la cirugía pulmonar se decidió nuevo esquema adyuvante con irinotecán, fluoracilo y leucovorina.

A los 6 años de la cirugía abdominal (2007), se detectó mediante tomografía abdominal una masa suprarrenal derecha de 6 cm de diámetro heterogénea con centro necrótico y realce periférico sugerente de metástasis. Se realizó PET que confirmaba la masa hipermetabólica dependiente de la suprarrenal derecha y descartaba afectación metastásica hepática o pulmonar. Se efectuó analítica para descartar

feocromocitoma o lesión primaria adrenal, con metanefrinas totales en orina así como un cortisol basal normal. Sin embargo presentaba un antígeno Carcinoembrionario de 37.50 ng/mL.

Se decidió en comité multidisciplinar tratamiento quirúrgico de la lesión, efectuándose adrenalectomía derecha mediante abordaje subcostal (*Figura 1*). El informe anatomopatológico confirmó que se trataba de una metástasis de adenocarcinoma moderadamente diferenciado, con amplias zonas de necrosis.

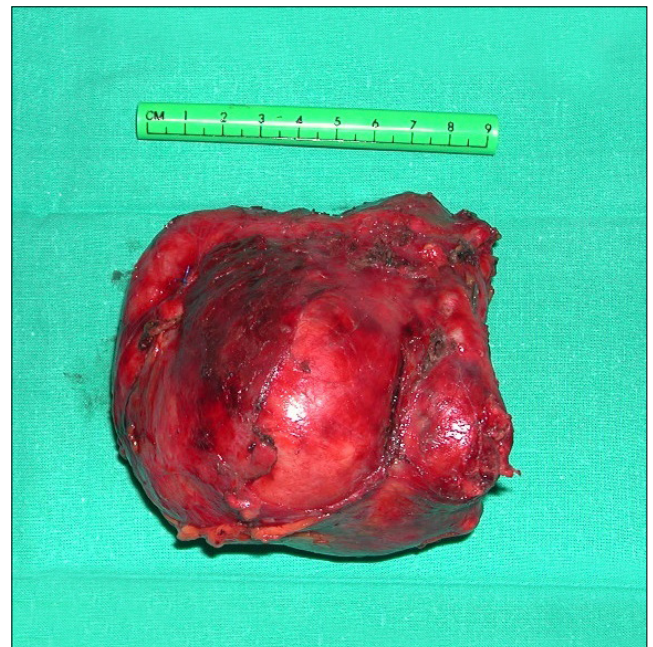


Figura 1. Pieza quirúrgica de la glándula suprarrenal donde se encontraba la metástasis de CCR.

Correspondencia

Javier Gómez Sánchez

Servicio de Cirugía General, Hospital Clínico San Cecilio
Avenida de la Investigación s/n · 18016 Secretaría Cirugía General
E-mail: Javiergomezsanchez.jg@gmail.com

Presentó seguimientos posteriores por parte de oncología, sin nuevo tratamiento adyuvante, con controles trimestrales y semestrales con marcadores tumorales, tomografías toracoabdominales y endoscopias, encontrándose actualmente, tras 20 años de la cirugía inicial, sin recidiva tumoral ni nuevas metástasis.

La incidencia de metástasis suprarrenales por CCR varía del 3,1 al 14,4% (1) y rara vez aparecen de forma única. Generalmente cursan sin sintomatología, en ausencia de dolor abdominal o insuficiencia suprarrenal. La elevación del antígeno carcinoembrionario es un indicador útil, que puede ser confirmado mediante tomografía, resonancia magnética, o fundamentalmente la PET-TC, desaconsejándose biopsiar la lesión, ante el riesgo de siembra tumoral (1,2). Debe descartarse que se trate de un feocromocitoma, incluyendo metanefrinas en orina de 24 horas, aunque la sospecha metastásica sea alta, tal y como se efectuó en nuestro caso.

Los pacientes candidatos a adrenalectomía serían aquellos que tienen controlada la enfermedad extraadrenal, la metástasis está localizada y no infiltra estructuras colindantes a la glándula y que el estado funcional del paciente justifique un enfoque agresivo del mismo (1,3,5). La detección temprana de metástasis suprarrenales solitarias en el CCR puede ofrecer la posibilidad de una resección curativa (3-4), pero sigue siendo necesario un mayor volumen de casos y estudios interhospitalarios que confirmen estos hallazgos en la supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tsujimoto A, Ueda T, Kuge H et al. Long-term survival after adrenal metastasectomy from colorectal cancer: a report of two cases. *Surg Case Rep*. 2019 Apr 15;5(1):61. doi: 10.1186/s40792-019-0611-z
2. Muñoz-Atienza V, Manzanares-Campillo MC, Sánchez-García S et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for synchronous metastasis of colonic cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2012 Oct;27(10):1389-90. doi: 10.1007/s00384-012-1429-3.
3. Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: results of a multicenter European study. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1215-22; discussion 1222-3. doi: 10.1007/s00384-012-1429-3
4. Thrumurthy SG, Jadav AM, Pitt M et al. Metachronous bilateral adrenal metastases following curative treatment for colorectal carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011 Sep;93(6):e96-8. doi: 10.1308%2F147870811X591134
5. Mourra N, Hoeffel C, Duvillard P, Guettier C, Flejou JF, Tiret E. Adrenalectomy for clinically isolated metastasis from colorectal carcinoma: report of eight cases. *Dis Colon Rectum*. 2008 Dec;51(12):1846-9. doi: 10.1007/s10350-008-9235-2

CONFLICTO DE INTERESES

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

Si desea citar nuestro artículo:

Gómez Sánchez J, De Castro Monedero P, Daban López P, Gutierrez Sainz J. Larga supervivencia tras adrenalectomía por metástasis de cáncer colorrectal. *Actual Med*. 2021; 106(814):301-302. DOI: 10.15568/am.2021.814.cd01

ASPECTOS PSICOSOMÁTICOS DE LA PATOBIOGRAFÍA DE ALFONSO X “EL SABIO”

PSYCHOSOMATICS ASPECTS OF THE PATHOBIOGRAPHY OF ALFONSO X ‘THE WISE’.

Lupión Cruz, Epifanio

Doctor en Medicina y en Derecho. Director General de Historia del RÍCOMS y miembro de la RAMSE, de la SSMEYA “Nicolás Monardes” y de la SAMP.

Recibido: 25/09/2021 | Revisado: 08/12/2021 | Aceptado: 09/02/2022

DOI: 10.15568/am.2021.814.hca01

Actual Med. 2021; 106(814): 303-311

Historia, Conmemoraciones y Aniversarios

RESUMEN

En este trabajo se consideran los aspectos psicossomáticos de la patobiografía de Alfonso X “El Sabio” (1221-1284). Un gran personaje, que a lo largo de su existencia, aparte de sus hechos de armas y controvertida actuación política, ha pasado a la posteridad, sobre todo por sus extraordinarias aportaciones culturales. Precisamente, serán esos aspectos psicossomáticos, esa imbricación íntima y recíproca, de lo somático y lo psíquico, integrados en la personalidad del monarca los que, como muestra la patobiografía del mismo, se verán alterados por los diversos hechos que le ocurrieron y las vivencias que sin duda experimentaría, junto a la indudable influencia de las variadas patologías, algunas muy severas, que le afectaron. Circunstancias éstas que tendrán, sin duda alguna, relevancia en su comportamiento y muy posiblemente en la toma de decisiones, que en muchas ocasiones, por su dureza, se apartaron del carácter, humanista y ciertamente tolerante, que el monarca por lo general mostraba junto a su extraordinaria fe, como se refleja en “Las Cantigas de Santa María”, para con la Santísima Virgen.

Palabras clave:

Psicosomático;
Trastorno bipolar;
Patología;
Alfonso X “El Sabio”;
‘Las Cantigas de Santa María’.

ABSTRACT

At this article has been considered Alfonso X ‘the Wise’ (1221-1284) psychosomatics and pathobiography aspects. A great historic figure, who throughout his existence, apart from his deeds of arms and controversial political performance, has passed to posterity, especially for his extraordinary cultural contributions. Precisely, it will be those psychosomatic aspects, that intimate and reciprocal imbrication, of the somatic and the psychic, integrated into the personality of the monarch that, as the pathobiography shows, will be modified by the various events that happened to him and the experiences that he would undoubtedly experience, together with the influence of the various pathologies, some very severe, which affected him. Circumstances that will have, without a doubt, relevance in their behavior and very possibly in decision-making, which on many occasions, due to their hardness, departs from the humanistic and certainly tolerant character, that the monarch usually showed along with his extraordinary faith, as reflected in “Canticles of Holy Mary”, to the Blessed Virgin.

Keywords:

Psychosomatic;
Bipolar and Related Disorders;
Pathological Condition;
Alfonso X ‘the Wise’;
‘Canticles of Holy Mary’.

INTRODUCCIÓN

El 23 de noviembre de este año 2021 se cumplirá el 800 aniversario del nacimiento en Toledo de Alfonso X “El Sabio” (1221-1284), hijo primogénito de Fernando III “El Santo” (1201-1252) y de Beatriz de Suabia (1205-1235). Una de las figuras más relevantes de nuestra historia que, cumplidos los treinta años, sería rey de Castilla y León (entre 1252 y 1284), título al que añadió, en 1253, el de “rey de Andalucía”. Un

gran personaje, que a lo largo de su existencia, aparte de sus hechos de armas y controvertida actuación política, ha pasado a la posteridad sobre todo por su extraordinarias aportaciones culturales (literaria, histórica, jurídica y científica -incluso con referencias a la astrología¹, entre otras), estando muy vinculado con Andalucía² y guardando, sobre todo en sus últimos años, una estrecha relación con Sevilla,³ capital a la que mostró un gran amor, y en la que ya se vienen celebrando actos conmemorativos de ese mencionado aniversario del hito histórico de su nacimiento.⁴

Correspondencia

Lupión Cruz Epifanio

Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Sevilla

Av. de la Borbolla, 47 · 41013 Sevilla

En este artículo, como una modesta aportación al mencionado hito histórico, vamos a tratar los **aspectos psicosomáticos⁵ de la patobiografía⁶ de Alfonso X “El Sabio”**. Ya que si se revisan las *Crónicas* de ese tiempo (como las compuestas a iniciativa del monarca) e incluso pasajes claramente autobiográficos de alguna de sus obras (como pueden ser “*Las Cantigas de Santa María*”), se podrán constatar los diversos hechos que le ocurrieron y las vivencias que sin duda experimentaría, junto a las variadas patologías, algunas muy severas, que le afectaron. Circunstancias que pudieron tener relevancia en su comportamiento y muy posiblemente en la toma de decisiones, que en muchas ocasiones se apartaron del carácter humanista y ciertamente tolerante que, según se desprende de la historia, el monarca por lo general mostraba.

Alfonso X, según se refleja en las miniaturas de las textos de ese tiempo (entre ellos en las *Cantigas* o en el *Libro de los Juegos*), aparece **físicamente** como un personaje bien parecido, de senos frontales abombados y nariz tendente a aguileña y alargada, de tez pálida,⁷ en ocasiones barbado, de cabellos ondulados de color castaño tendente a claro y largos hasta el casi el final del cuello, de complexión proporcionada, y de una estatura aproximada de un metro setenta y cinco centímetros,⁸ que se puede considerar aventajada para su época. Sufrió a lo largo de su vida numerosas enfermedades, algunas severas, y de ellas varias se hicieron crónicas, causándole un gran sufrimiento, ya que en ese tiempo no se conocían calmantes verdaderamente eficaces. Es más, dichos padecimientos aparecerán unidos a sus fuertes desequilibrios y trastornos emocionales, como se irá comprobando a través de su patobiografía.



Figura 1. Alfonso X 'el Sabio' en las *Cantigas de Santa María*. Monasterio de San Lorenzo de El Escorial.

Ya en su **infancia** determinadas vivencias pudieron influir en la formación del carácter y personalidad de Alfonso X. Al hecho de ser el primogénito de diez hermanos, jurado heredero el 21 de marzo de 1222, en la ciudad de Burgos, se sumó la influencia de su madre, que le hizo sentir una gran afición por la cultura y el arte. También parece que pudo tener alguna participación en su educación su abuela la reina Berenguela la Grande (c. 1180-1246). El contacto materno no fue muy prolongado, porque, como era costumbre, para su crianza pronto fue separado de su entorno y le fueron designados cuidadores.⁹ Recibiría una esmerada educación en muy diversas materias, y en la **Corte de Toledo** se rodeó de intelectuales,¹⁰ comenzando a relacionarse con los herederos de las principales familias nobles de los reinos de Castilla y de León.

Un hecho importante y triste, cuando tenía catorce años, fue **la muerte de su madre**, en 1235,¹¹ y relevante también sería, en 1237, el **nuevo matrimonio de su padre**, Fernando III, con Juana de Ponthieu (o de Danmartín), con la que las relaciones de Alfonso no fueron buenas, aunque parece que él la trató siempre con deferencia.¹²

Otro hecho relevante fue **su amor de juventud**, doña Mayor Guillén de Guzmán (1205-1262), por la que sintió un gran afecto, y con la que tendría a su hija Beatriz (c. 1243-1303), que se mantuvo con él en sus últimos años, y a la que Alfonso profesó gran cariño, le puso el nombre de su propia madre, y pactó su boda con el rey de Portugal, Alfonso III.

Cumplida **la mayoría de edad** a los diecinueve años, en que su padre le puso casa propia, sostenida por rentas leonesas y andaluzas, Alfonso comenzó a participar en diversas **acciones bélicas**,¹³ en las que mostro su valor, pero que, por ser en muchas ocasiones cruentas y despiadadas, sin duda alguna incidirían en su carácter.

Un evento, también importante, ocurrió dos años antes de la toma de la ciudad de Sevilla: la celebración de sus esponsales con Violante de Aragón, hija de Jaime I “El Conquistador”, con la que **contraería matrimonio**, el 29 de enero de 1249, en la ciudad de Valladolid, y con la que tuvo **once hijos**. El hecho de su matrimonio no impidió que Alfonso siguiese manteniendo relaciones con su amor de juventud, Mayor Guillén de Guzmán, e incluso con otras damas con las que al parecer tuvo también hijos.

Al fallecer Fernando III el Santo, Alfonso fue proclamado, el 1º de junio de 1252, **rey de Castilla y de León, como Alfonso X**, en la Iglesia Mayor de Sevilla, la misma en la que había sido enterrado su padre, continuando la línea de conquistas de su antecesor, junto a una tendencia repobladora, y afrontando rebeliones en los territorios recién incorporados a Castilla, ya en 1253, o la revuelta mudéjar de 1264, entre otros hechos. También inició una positiva reforma económica, que a la larga le acarrearía en 1272 una rebelión nobiliaria,¹⁴ y

ante esta situación Alfonso X no tuvo más remedio que hacer importantes concesiones a los nobles y renunciar a su sueño de unificar jurídicamente sus dominios.

Paulatinamente se había ido formando **la especial personalidad del monarca**,¹⁵ impregnada de **vivencias de fuerte repercusión psíquica**, e incluso **somatizaciones** de las mismas, que se confundirían, en ocasiones, con las alteraciones provocadas por sus enfermedades. Alfonso sería un personaje al que le supondría **un elevado reto**, sin duda alguna, alcanzar los logros de armas de su padre, Fernando III, o también los de su suegro, Jaime I. En 1601, Juan de Mariana, en su *Historia General de España*, escribiría: “Don Alfonso, rey de Castilla, era persona de alto ingenio, pero poco recatado: sus orejas soberbias, su lengua desenfrenada, más a propósito para las letras que para el gobierno de los vasallos. Contemplaba el cielo y miraba las estrellas, mas en el entretanto perdió la tierra y el reino”.

Para H. Salvador Martínez,¹⁶ Alfonso X pecaba de “ingenuo”, sobre todo en sus **actuaciones políticas**. Pero aunque dichas actuaciones en ese sentido, a lo largo de su vida, fuesen tal vez **poco acertadas y contradictorias**, en ocasiones, muy importante fue su **fecunda labor cultural**. Según el citado Salvador Martínez,¹⁷ Alfonso X era un “educador del pueblo”, metódico en la participación de las obras a que daba lugar directa o indirectamente. Congregó en su corte a trovadores, sabios, poetas, historiadores, artistas y

arquitectos cristianos, judíos y musulmanes e impulsó las traducciones del latín y el árabe, fundando las Escuelas de Traductores de Toledo, la de Murcia y también la de Sevilla; y elaborando muchos textos, en algunos de las cuales es casi seguro que tuvo una directa participación, al tiempo que impulsando una gran reforma legislativa.

Alfonso X aportó un formidable corpus de textos jurídicos de marcado carácter normativo. (*Fuero Real*, *Espéculo*, *Las Siete Partidas*), y también varias obras poéticas (*Cantigas de Santa María* y *Cantigas profanas*), históricas (*General Estoria* y *Estoria de España*); científicas (*Lapidario*, *Libro complido en los judizios de las estrellas*, *Libro de las cruces*, *Libro de las Tablas* o *Libros del saber de Astrología*), y de entretenimiento (*Libro de ajedrez, dados e tablas*), entre otras, muchas de ellas ricamente iluminadas.¹⁸

Será el afán educador y metódico, promotor de la cultura, de Alfonso, un indicador de la **controvertida personalidad** de un monarca generoso con sus amigos y sus privados, pero riguroso con sus enemigos.¹⁹ Es interesante destacar la descripción que se hace de su persona, como **amante del saber**, en el *Libro de los juizios*, y la **firme opinión absolutista** de Alfonso sobre la persona del rey, como la “cabeza del reino” y “vicario de Dios”, legislador y juez supremo, jefe del Ejército, cabeza de la Administración Pública, y quien decidía la política exterior del reino.



Figura 2. Alfonso X dictando un texto, miniatura medieval del *Libro de los juegos*.

Se puede decir que Alfonso tenía un **“alto concepto de sí mismo”**.²⁰ Orgullosa de su linaje, fue elegido, *mater sucessionis*, emperador del Sacro Imperio Romano Germánico, en 1257, el denominado **fecho del imperio**, con los costes que ello conllevó y las protestas de la nobleza castellana, aunque, precisamente por las dilaciones, que los males que le aquejaban provocaron, en su cita con el papa Gregorio X, y la falta de confirmación por éste al nombramiento, posiblemente ante el aspecto de muy grave enfermo del monarca, finalmente Alfonso **tuvo que renunciar** al mismo, ya a finales de 1274, lo que representó una **gran frustración** para el monarca, que sin duda incidió, de forma muy negativa, en su ánimo.

A esas circunstancias descritas, se unirían sus vivencias bélicas, y la continua presión de una nobleza que se resistía a aceptar sus normas, como ya se ha ido exponiendo y como se desprende de algunos pasajes de *Crónicas* de ese tiempo y de las propias *Cantigas*. Todo ello favorecería la aparición en la **esfera de su psiquismo** de un muy posible **cuadro depresivo**, desde etapas tempranas. Una alteración que, con independencia de la afectación que le ocasionaban sus padecimientos físicos, iría evolucionando hacia un contraste entre etapas en las que manifestaba una gran actividad, alternando con otras de absoluta pasividad y desgana, sobre todo para sus actuaciones bélicas o políticas,²¹ es decir, lo que hoy se viene denominando como **trastorno bipolar**, que se podía observar en los intensos cambios de ánimo del monarca, alternando por lo general unos episodios de euforia, irritabilidad y energía, e incluso raptos de cólera, con otros, depresivos, de melancolía, tristeza o desesperanza.²² Un trastorno que vendría acrecentado, posiblemente tanto por la muerte, en 1275, de su primogénito y heredero al trono, el infante don Fernando de la Cerda, cuando éste se dirigía a hacer frente a una nueva invasión norteafricana en Andalucía, como por los posteriores enfrentamientos con su segundo hijo, el infante don Sancho, que pretendía la sucesión al trono, el abandono de su esposa y su forzado retiro a la capital hispalense hasta su fallecimiento. Habría que añadir, además, que parece ser que el monarca mostraba una **desmedida fijación por el número siete**.²³

Por otra parte, en cuanto a los iniciales datos de enfermedades del monarca los encontramos a partir de 1263,²⁴ cuando Alfonso X se hallaba en la frontera andaluza **“sufriendo muchas enfermedades”**. Y en 1269, en el *Llibre dels feyts*, de su suegro, Jaime I, se refiere que éste tuvo que acudir, con su médico personal, para asistir a su yerno, Alfonso, que había sufrido **la cox de un caballo**. Para Delegado Roig²⁵ y Kinkade,²⁶ parece ser que la cox pudo impactar en la región facial izquierda;²⁷ derivando la fractura que le debió ocasionar, en una muy posible sinusitis recurrente, que evolucionaría, supurando por una fístula, e incluso dando lugar a un probable glaucoma, y tal vez fuera el origen de un **cáncer en el antro maxilar izquierdo**, que **invadiría la órbita** de ese lado, provocándole intensos dolores. Muy posiblemente, estos dolores

serían causantes de los **“ataques de ira”** del monarca, que reflejan las *Crónicas*, y que seguramente motivarían que su hijo Sancho, en unos momentos en que había un enfrentamiento político con su padre, con el fin de deteriorar el prestigio del mismo, le denominara **“loco”**, en relación con su extremada forma de reaccionar, en ocasiones, y **“leproso”**, posiblemente tanto por las probables secreciones de su fístula maxilar, como por los desprendimientos de la piel y las supuraciones, de sus piernas tumefactas y ulceradas por efecto del edema causado por su hidropesía.²⁸ Precisamente, ya en 1277, cuando Alfonso, encontrándose enfermo, hubo de afrontar la conspiración de su hermano, el infante don Fadrique, y de un destacado noble, Simón Ruiz de los Cameros, una vez que se repuso, sin juicio previo mandó ajusticiar a ambos y condenó a su otro hermano Enrique. Lo que indica que la **repercusión psíquica de su severo sufrimiento** podía haber influido en la drástica decisión.

En relación a **otros padecimientos**, que incluso **influirían en sus decisiones organizativas y militares**, parece ser que en 1273, ya el día 24 de abril, Alfonso X se encontraba en la Asamblea de Ávila, enfermo de **“romadizo”** (catarro nasal), frío y calenturas, que le condicionaron mucho. Partió de Ávila con el propósito de entrevistarse con Jaime I, y en Requena enfermó de nuevo, ahora de una **malatía terciana**, posible fiebre recurrente palúdica, **“tan mal, que pensaron que moría”**, pero la Virgen (cantiga 235) **“lo sanó de aquella enfermedad”**, siendo la recuperación del monarca rápida y efectiva, ya que si el 28 de agosto estaba todavía en Requena, el 2 de septiembre se encontraba en Guadalajara, y el 15 en Brihuega, desplegando durante esta etapa una enorme actividad, aunque como se recoge en la cantiga 235, en Montpellier tuvo una recaída, avanzado 1274. En el invierno de 1276, padeció una enfermedad grave y con gran dolor, en Vitoria; y en la Pascua de 1278, en Valladolid, dolores y también unas fiebres **“y quedó como muerto”**.²⁹ Son fundamentales las aportaciones autobiográficas que realiza de estos hechos el propio monarca, en *Las Cantigas de Santa María*, como se expondrá más adelante, y en ese sentido la cantiga 279 habla de **“descarga purulenta y fiebre”** (vers. 26-27), y la 367, de **“descarga purulenta en las piernas”**,³⁰ muy probablemente en relación con el padecimiento de una severa **hidropesía**³¹, a que hemos hecho referencia, con un edema de miembros inferiores **“que se le hincharon tanto que no le cabían en las calzas y no le dejaban caminar ni cabalgar”**. A partir de 1278 las *Crónicas* hacen referencia a la ya delicada salud de Alfonso X, cuyos síntomas nos hablan de una probable insuficiencia cardíaca, que iría afectado paulatinamente al rey. A ella se unirían, con toda seguridad un cuadro hipertensivo, y aunque las referencias a las costumbres del monarca dicen que era moderado en el comer y en el beber,³² la gota, que parece ser que padecía, y una muy posible insuficiencia renal. Por otra parte, en la **Crónica de Alfonso X** se cuenta que ya en la campaña de Granada, en 1280, el rey presentaba una **“dolencia en**

el ojo izquierdo con gran dolor y como si lo fuera a perder”, con toda seguridad por su severa afectación, de la órbita y maxilar izquierdos, ya mencionada, devenida en cancerosa y la repercusión posiblemente glaucomatosa de la misma, que debían causarle gran dolor.³³

Un hecho importante, a considerar desde **el punto de vista psicósomático**, que manifiesta claramente esa relación dual que existe entre la psique y el soma, sería la **acción terapéutica** que ejercería, a lo largo de la vida del monarca, su **profunda fe en la protección de la Virgen** y su **muy posible intercesión**, ante los males que le venían afectando, como viene recogida con gran aparato testimonial, en diversos pasajes de *Las Cantigas de Santa María*.

En general, en ese libro de *Las Cantigas*, un libro que Alfonso X consideraba “milagroso”, se hallan descritos numerosos episodios³⁴ de la **intercesión de la Virgen en la curación de diversos sujetos**, incluso algunos de ellos relacionados de alguna forma con el monarca, como en la cantiga 122, en que la Virgen resucita a Berenguela, la hija de Fernando III y Beatriz de Suabia; o la curación de ésta, en la 252; o en la 221, titulada “*Como Santa María guareceu en Onna al rei Don Fernando, quand’ éra meninno, dũa grand’ enfermidade que avía*”, que relata la protección de la Virgen al padre de Alfonso, Fernando III, de una grave enfermedad que tuvo de pequeño, entre otras. Incluso, en la cantiga 257, en la que se refiere que el rey recibe las reliquias marianas, en una arqueta con forma de templete, parece ser una muestra de la **privilegiada relación espiritual del monarca con la Virgen María**.

Serán especialmente algunas de las cantigas, que vienen siendo consideradas como **autobiográficas**, las que relatarán **curaciones del monarca**, que se plasman como resultado de la milagrosa **intercesión de Nuestra Señora** en alguno de los padecimientos del mismo, a que hemos hecho referencia. Como la tuvo lugar en Requena (relatada en la cantiga 235). Otra cantiga, la 209, relata como el monarca, afectado de severa enfermedad, en Vitoria (donde estuvo entre agosto de 1276 y marzo de 1277), a la que ya se ha hecho mención, se cura milagrosamente, **mediante la colocación del libro de *Las Cantigas de Santa María* sobre su cuerpo**; el título de dicha cantiga resume su contenido, “*Como el Rey don Afonso de Castela adoeceu en Bitoria e ouv’uha door tan grande que coidaron que morresse ende, e poseron-lle de suso o livro das Cantigas de Santa Maria, e foi guarido*”. Aún se refiere otro milagro, en la cantiga 279, titulada “*Como el rei pidiu mercee a Santa María que o guarecesse du’a grand’enfermidade que avia; e ela, como sennor poderosa, guarecé-o*”, en la que en el rey que la protagoniza, se puede reconocer al mismo Alfonso, y **en su curación interviene igualmente la Virgen María**. También en la cantiga 235, ya referida, que es más larga, y cuyo título es: “*Esta é como Santa Maria deu saude al rey don Affonso quando foi*

en Valadolide enfermo que foi yugado por morto”, y que narra no sólo la enfermedad del monarca, cuya índole no se cita, en esa ciudad, donde **la Virgen sana al rey**, afectado de “*febre géeral*”, **poniéndole sus manos sobre el cuerpo**; sino que también relata la cantiga las enfermedades padecidas en Requena, en Montpellier y en Vitoria (reitera ésta, y aquí parece ser que se refiere a la misma de la cantiga 209), y en Valladolid. Del texto dos de las cantigas -209 y 235- se desprende eran de una gravedad tal que pusieron al monarca al borde de la muerte (en las dos ocasiones, Vitoria y Valladolid, se plasma que el rey emite “*un grito de dolor*”). Además, la cantiga 235 hace referencia también a las conjuraciones de los nobles frente a Alfonso; la ejecución que ordena, sin juicio previo, de su hermano el príncipe don Fadrique -ya mencionada- y a otro noble, y la condena a su hermano Enrique; su encuentro con el papa Gregorio X en Beaucaire, en 1275, y la calurosa acogida que recibe a su regreso, recogiendo en síntesis un período de la vida del monarca, entre 1269 y 1278. Todavía podemos citar otra “milagrosa” curación, en relación a la mencionada afección citada en cantiga 367, que aconteció cuando al rey Alfonso X que se hallaba de visita en Andalucía, para ver una iglesia que allí había mandado construir, se le hincharon las piernas, “*así rojas que todos pensaron que de aquel mal muy tarde sanaría*”, tanto que no le cabían dentro de sus botas, y “*los cueros de ellas se hendían y agua amarilla salía*”, pero prosiguió su viaje por mar hacia *Santa María do Porto*; y una vez que hubo llegado a su destino se organizó una oración en vísperas, yendo el rey a **postrarse ante la Virgen**; y a la hora de maitines, las piernas se le deshincharon y el monarca curó.³⁵



Figura 3. Enfermedad de Alfonso X en Vitoria, miniatura del Libro de las Cantigas de Santa María (cantiga 209).

Se puede decir que desde 1260 a 1284 (año en que fallece el monarca), transcurrirán prácticamente veinticinco azarosos años de la vida de Alfonso X, que comprenderían la rebelión de los mudéjares (1264-65), la rebeldía de los nobles (1272-73), las diversas venidas de benimerines (1263-1281) y en concreto, de Abu Yusuf (1275-1281), y las dos etapas de la guerra con Granada (1263-65; 1279-81).³⁶ A esos males políticos habría que añadir sus fatigosos viajes y enfermedades padecidas en ese tiempo (algunas reflejados en las cantigas 209, 235, 279 y 367),³⁷ como se ha ido mostrando, en que se vio obligado a delegar, en muchas ocasiones, sus responsabilidades de gobierno en su hijo y heredero, el infante don Fernando de la Cerda y, a la muerte de éste, a la prematura edad de 19 años, en 1284, en el siguiente hijo, el infante don Sancho.

Los últimos años de la vida de Alfonso X se vieron ensombrecidos cuando, como se ha mencionado, el primogénito y heredero al trono, Fernando, murió. Al profundo sentimiento del monarca se unió el hecho de que nombrara sucesor a su hermano Sancho en vez de a los hijos de Fernando, los infantes de la Cerda. El 21 de abril de 1282, se convocó una asamblea en Valladolid en la que Sancho, apoyado por su madre, sus hermanos varones y otros nobles acordaron destituir al monarca.³⁸

El rey, se hallaba gravemente enfermo, con su hidropesía marcada y con el cáncer de su órbita izquierda avanzado³⁹ y la pérdida del globo ocular de ese lado; sin apenas ingerir alimentos, e incluso parece ser despidiendo un olor nauseabundo. Recluido

en el Alcázar, contando sólo con la compañía de su hija Beatriz, desheredó y maldijo a Sancho. Antes de su muerte, que se produjo el 4 de abril de 1284, posiblemente por un fallo renal y cardíaco,⁴⁰ dejó dos testamentos: el primero, en el que nombraba herederos de la corona a los dos hijos de Fernando; y otro, posterior, lleno de ambigüedades y donde no designó a ningún heredero. En cuanto a su enterramiento, en los testamentos reales, fechados en Sevilla, en el invierno entre 1283 y 1284, no coinciden sus deseos en uno y otro, quizás como un testimonio más de su inestabilidad emocional. En uno, deja esta elección a los cabezaleros (personas encargadas de cumplir su última voluntad): "...pero si los nuestros cabezaleros tovieren por mejor...", y, en otro, que su cuerpo sea enterrado "...en Sevilla, mandamos que lo fagan enterrar alli do tuvieren e entendieren que es mejor; pero de esta guisa: que la sepultura non sea muy alta, e si quisieren que sea alli donde el Rey Don Fernando e la Reyna Doña Beatriz yazen...", y sus entrañas "...e que saquen lo otro de nuestro cuerpo e lo lleven a enterrar al monesterio de Sancta Maria la Real de Murcia...", y aunque él deseaba "...cuando sacaren el nuestro corazon para llevarlo a la Sancta tierra de Ultramar, segund que es ya dicho", finalmente, el encargado de realizar esta petición⁴¹ parece ser que añadió el corazón a las entrañas que yacen en Murcia. Se puede decir, pues, que los restos del monarca, por su propia decisión, se hallan repartidos, aunque no totalmente como dispuso sin excesiva firmeza; sus entrañas y su corazón, se hallan en la Catedral de Murcia, y su cuerpo en la Capilla Real de la Catedral de Sevilla, la ciudad que tanto amó.



Figura 4. Enfermedad de Alfonso X en Vitoria, miniatura del Libro de las Cantigas de Santa María (cantiga 235).

En definitiva, en este trabajo se han intentado plasmar los **aspectos psicosomáticos de la patobiografía** de un monarca que ha pasado a la posteridad como un gran impulsor de la cultura en diversos campos (jurídico, histórico, científico y literario, entre otros), que promocionó a Andalucía y admiró y privilegió a Sevilla; y que junto a su fervor por la Virgen María, proclamado en *Las Cantigas*, mostró una gran variedad de enfermedades y una intensa problemática psicosomática que, con toda seguridad, debió influir en las decisiones, ciertamente relevantes, que debió tomar en muchas ocasiones de su azarosa existencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez Romero, Manuel (Presidente de la Sociedad Andaluza de Medicina Psicosomática) y del Pino Montesinos, José Ignacio (Director General de Salud Mental del RICOMS): "Reflexiones con la bata puesta", ed. SAMP, 1ª ed., 2019.
2. Corti, Francisco: "Retórica visual en episodios biográficos reales ilustrados en las Cantigas de Santa María", Historia Instituciones y Documentos (HID), 29, 2002, págs. 59-108.
3. Delgado Roig, Juan (1948), "Examen médico legal de unos restos históricos. Los cadáveres de Alfonso X el Sabio y de doña Beatriz de Suabia", Archivo Hispalense, Revista núm. 27, Vol. IX, año 1948, págs. 135-153.
4. Ferreiro, Miguel Ángel: "Alfonso X el Sabio, el rey que quería ser enterrado en tres partes", El reto histórico, 2020.
5. García Fernández, Manuel y Galán Sánchez, Ángel: "Alfonso X 'rey de Andalucía'", en Andalucía en la Historia, núm. 72, pág. 31.
6. García Fernández, Manuel, coord.: "Dosier- El rey Sabio. Alfonso X y Andalucía" en la revista Andalucía en la Historia, Año XIX, número 72, julio-septiembre, 2021.
7. Jiménez Alcázar, J.F.; del Val Valdivieso, Isabel: "Mujeres del entorno de Alfonso X", Andalucía en la Historia, núm. 72, pág. 13.
8. Kinkade, Richard P.: "Alfonso X: the Cantiga 235 and the Events 1259-1268", en Speculum, 67; 1992, págs. 284-323.
9. Lemos Hoyos, Mariantonia; Restrepo Ochoa, Diego Alveiro; y Richard Londoño, Camila [Universidad CES – Medellín (Colombia) (Grupo de Investigación Psicología, Salud y Sociedad)]: "Revisión crítica del concepto 'psicosomático' a la luz del dualismo mente-cuerpo", Pensamiento Psicológico, Vol. 4, N°10, 2008, págs. 137-147
10. Martín, Georges: "De nuevo sobre la fecha del Setenario", 2006.
11. Martínez, Purificación: "La imagen del monarca en la Crónica de Alfonso X", Actas del XIII Congreso AIH, págs. 182-187,
12. Montoya Martínez, Jesús: "Cancionero de Santa María de El Puerto, edición, traducción y notas", Alcanate, 1, 1998-1999, págs. 117-275.
13. Moya García, Cristina; Carriazo Rubio, Juan Luis: "El legado cultural de Alfonso X", en Andalucía en la Historia, núm. 72, pág. 47.
14. O'Callaghan, Joseph F.: "Una Ley de las Cortes de Sevilla de 1252 incorporada en la Primera Partida del Rey don Alfonso X, el Sabio", AHDE, tomo LXXXIV, 2014, págs. 789-796)
15. Ruiz Gómez, Francisco: "Enfermedades de Alfonso X el Sabio", Andalucía en la Historia, núm. 72, pág. 20.
16. Salvador Martínez, H.: "Alfonso X, El Sabio. Una biografía". Ediciones Polifemo, 2003.

NOTAS

1 El cráter lunar Alphonsus, situado en la cara visible de nuestro satélite, ya fue denominado "Alphonsus Rex", hacia 1651, por el astrónomo italiano Giovanni Battista Riccioli (1598-1671), en reconocimiento al interés que había mostrado Alfonso X el Sabio por la astrología.

2 Alfonso X llegaría a titularse "en sus diplomas más solemnes y significativos" Rey de Castilla, de León y de toda Andalucía (Vid. García Fernández, Manuel y Galán Sánchez, Ángel: Alfonso X "rey de Andalucía", en Andalucía en la Historia, núm. 72, pág. 31.

3 A él se debe el impulso de la construcción de las Atarazanas, el Palacio Gótico del Real Alcázar y de iglesias parroquiales como Santa Ana, San Julián, Santa Lucía o Santa Marina. También celebró las primeras Cortes en Sevilla, en 1252 (Cfr. O'Callaghan, Joseph F.: "Una Ley de las Cortes de Sevilla de 1252 incorporada en la Primera Partida del Rey don Alfonso X, el Sabio", AHDE, tomo LXXXIV, 2014, págs. 789-796), e igualmente se le atribuye el actual emblema de la ciudad (NO8DO), con el que el monarca agradeció la fidelidad que la capital hispalense le dispuso durante la contienda que mantuvo con su hijo Sancho.

4 El monarca manifestará su admiración y predilección por Sevilla, en varios textos, como en el Privilegio, por el que dota a la ciudad su alfoz, donde la considera como "una de las nobles e de las mejores cibdades del mundo". Cfr. Moya García, Cristina; Carriazo Rubio, Juan Luis: "El legado cultural de Alfonso X", en Andalucía en la Historia, núm. 72, pág. 47.

5 La Psicosomática se viene ocupando de la interrelación de la psique y el soma de la persona, en un sentido cada vez más amplio; es decir, tratando de las somatizaciones de las alteraciones psíquicas y de cómo estas, a su vez, pueden aparecer como consecuencia de padecimientos físicos, en ocasiones severos (En ese sentido, vid. Lemos Hoyos, Mariantonia; Restrepo Ochoa, Diego Alveiro; y Richard Londoño, Camila [Universidad CES – Medellín (Colombia) (Grupo de Investigación Psicología, Salud y Sociedad)]: "Revisión crítica del concepto 'psicosomático' a la luz del dualismo mente-cuerpo", Pensamiento Psicológico, Vol. 4, N°10, 2008, págs. 137-147. Igualmente cfr. Álvarez Romero, Manuel (Presidente de la Sociedad Andaluza de Medicina Psicosomática) y del Pino Montesinos, José Ignacio (Director General de

Salud Mental del RICOMS): "Reflexiones con la bata puesta", ed. SAMP, 1ª ed., 2019, que inciden en considerar la persona como un todo con su intensa interrelación entre soma y psique, y tener en cuenta un componente bio-psico-social.

6 La Patobiografía se podría definir como el 'Estudio psicoanalítico de un carácter histórico basado en las pruebas biográficas disponibles y no en una observación clínica directa', o como proclama el prestigioso Dr. Chiozza: "La patobiografía es, pues, una biografía en la cual se presta una especial atención al encadenamiento, a la sucesión,... de las múltiples enfermedades, afecciones y trastornos que forman parte de una vida. Pero es además, y sobre todo, el relato escrito de una vida en cuanto tiene de padecimiento y de pasión,...". Entrevista realizada al Dr. D. Luís Chiozza para la Fundación DPT (Boletín 16 de dicha Fundación).

7 Para algún autor, de las imágenes del monarca que se poseen de esa época y las referencias a los numerosos padecimientos que sufrió, algunos de los cuáles se cronificaron, se desprende que su aspecto era débil y enfermizo (vid. Ruiz Gómez, Francisco: "Enfermedades de Alfonso X el Sabio", Andalucía en la Historia, núm. 72, pág. 20).

8 Dato del estudio tanatológico efectuado por el Dr. Delgado Roig. Cfr. Delgado Roig, Juan (1948), "Examen médico legal de unos restos históricos. Los cadáveres de Alfonso X el Sabio y de doña Beatriz de Suabia", Archivo Hispalense, Revista núm. 27, Vol. IX, año 1948, págs. 135-153.

9 Le fue designada como ama a Urraca Pérez y, como ayo o cuidador, a García Fernández de Villamayor (c. 1170-c. 1241), mayordomo real, y con ambos pasó parte de su infancia entre algunas aldeas burgalesas (Villaldemiro y Celada del Camino) y las propiedades que tenían sus cuidadores en Allariz (Galicia), donde también recibiría educación de la esposa de su cuidador, Mayor Arias de Limia, y aprendería el galaicoportugués.

10 Entre ellos Jacobo de Junta, un importante hombre de leyes; Pedro Gallego, autor de algunos textos científicos, que fue su confesor; Judá ben Moisés ha-Cohen, importante traductor, e incluso se cree que el propio Rodrigo Jiménez de Rada pudo participar en la formación de Alfonso.

11 Como el mismo Alfonso señala: "mugier de grant linaje, a quien fizo Dios muchas mercedes en que quiso que fuese buena en todas bondades que dueña lo debía ser".

12 Jiménez Alcázar, J.F.; del Val Valdivieso, Isabel: "Mujeres del entorno de Alfonso X", Andalucía en la Historia, núm. 72, pág. 13.

13 Intervino en el aplastamiento de la rebelión de Diego López de Haro, en 1242, y realizó algunas conquistas, algunas muy importantes, como la de Murcia en 1243, y la de Sevilla, entre agosto de 1247 y el 23 de noviembre de 1248, junto a su padre. Precisamente la efectiva toma de Sevilla el 23 de noviembre, era día de San Clemente, y del nacimiento de Alfonso, por lo que este hecho aparecía, sin duda alguna, como un regalo de su padre a él por su cumpleaños.

14 Ya en el año 1271 era claro el descontento; el aumento de impuestos y las normas de las "Siete Partidas" llevaron a los nobles, que veían peligrar sus privilegios, a reunirse en Lerma para protestar por los tributos extraordinarios que solicitaba el rey en las Cortes y por los abusos de los agentes reales. A los nobles se unieron algunas ciudades y villas por el intento de implantación del "Fuero Real", que les quitaba los fueros propios, por los que se regían, e imponía una ley municipal común para todos.

15 Sobre este punto, cfr. Martínez, Purificación: "La imagen del monarca en la Crónica de Alfonso X", Actas del XIII Con-

greso AIH, págs. 182-187, donde realiza un interesante estudio de la controvertida personalidad del monarca

16 Salvador Martínez, H.: "Alfonso X, El Sabio. Una biografía". Ediciones Polifemo, 2003.

17 Salvador Martínez, H.: op. cit.

18 Cfr. Moya García, Cristina; Carriazo Rubio, Juan Luis: "El legado cultural de Alfonso X", op. cit., pág. 46.

19 Vid. García Fernández, Manuel, coord.: "El rey Sabio Alfonso X y Andalucía", en Andalucía en la Historia, núm. 72, pág. 6

20 Puesto de manifiesto en el prefacio de Las Partidas. Vid. García Fernández, Manuel, coord.: op. cit.

21 Aunque se alejaba, en muchas ocasiones, de sus tareas políticas y desplazamientos, parece que aprovechaba ese retiro para dedicarse a la gran tarea intelectual y cultural que ha dejado huella en la posteridad.

22 Cfr. American Academy of Family Physicians, 2021.

23 Al parecer, en el Setenario, que según Georges Martín, en "De nuevo sobre la fecha del Setenario" (2006), abarcaría un extenso período de la vida de Alfonso, ya se puede observar dicha fijación.

24 Según O'Callaghan, Joseph F.: "El Rey Sabio. El reinado de Alfonso X de Castilla", Universidad de Sevilla, Sevilla, 1996, pág. 223, este es un dato del que se tiene constancia a través de un emisario del rey.

25 Delgado Roig, Juan: op. cit.

26 Kinkade, Richard P.: "Alfonso X: the Cantiga 235 and the Events 1259-1268", en Speculum, 67; 1992, págs. 284-323.

27 Para Ruiz Gómez, F.: en "Las enfermedades de Alfonso X el Sabio", Andalucía en la Historia, núm. 72, págs. 20-21, durante los días de celebración de la boda de su primogénito, Alfonso recibiría una cox, pero en una pierna, produciéndole una posible fractura del fémur que no debió consolidar bien y le hizo guardar reposo. Sin embargo Delgado Roig en su examen tanatológico de los restos del monarca, señala la necrosis del antro maxilar izquierdo y la órbita e incluso región nasal de ese lado, pero no menciona hallazgo en los fémures del monarca, uno de los cuales, le sirvió para determinar la estatura del rey, tal y como refiere en su op. cit.

28 En el medioevo la enfermedad era considerada, por lo general, como un castigo divino, y la lepra, en ese tiempo, como una enfermedad impura e infamante.

29 Cfr. Kinkaid, Richard P.: op. cit., pág. 321.

30 Para Jesús Montoya Martínez, de la Universidad de Granada, en Cancionero de Santa María de El Puerto Edición, Traducción y Notas, Alcántara, 1, se podría tratar de una afección linfática.

31 En términos generales y síntesis, se puede considerar la hidropesía como un acumulo de líquido en el peritoneo o como edema en miembros inferiores, a consecuencia de una insuficiencia cardíaca o renal.

32 Se cree que al monarca, que acostumbraba a alterar pequeñas cantidades de comida con vino, se le atribuye la creación de lo que hoy denominamos "tapa", o pequeña porción de determinados alimentos que se acostumbra a acompañar de bebidas alcohólicas de baja graduación, como la cerveza, o generalmente vino. También se le atribuye a este rey la normativa protectora de los viñedos jerezanos.

33 El Dr. Delgado Roig, op. cit. ya menciona los hallazgos de necrosis del maxilar superior izquierdo y de la zona orbital de ese lado en los restos óseos del monarca, comentados, y La Crónica de Alfonso X, por su parte, nos dice que estando Alfonso en

Córdoba, hacía 1280, preparando la entrada en la Vega de Granada, le sobrevino un fuerte dolor ocular, por lo que hubo de desistir de ir a entrar en la Vega y envió a su hijo Sancho. Vid. Crónica de Alfonso X, edic. Manuel González Jiménez, Murcia, Academia Alfonso X, 1999.

34 Para algún autor, en unas cincuenta y cinco cantigas, la mayoría a partir de la número doscientos.

35 Cfr. Jesús Montoya Martínez, de la Universidad de Granada, en Cancionero de Santa María de El Puerto, edición, traducción y notas, Alcanate, 1, 1998-1999, págs. 117-275.

36 Montoya Martínez, Jesús: op. cit., y Corti, F.: op. cit., señalan con bastante similitud esas circunstancias de la vida del monarca.

37 Un detallado estudio de las cantigas señaladas, así como otras varias, y sus ilustraciones, en Corti, Francisco: "Retórica visual en episodios biográficos reales ilustrados en las Cantigas de Santa María", Historia Instituciones y Documentos (HID), 29, 2002, págs. 59-108.

38 Se le acusaba de arruinar al reino tras reivindicar, entre otras cosas, su aspiración a ser emperador del Sacro Imperio Romano Germánico. La complicada posición de Alfonso, que sólo recibió el apoyo de Sevilla y Murcia, hizo que le pidiera ayuda al gran emir de Marruecos, Yussuf. De todas estas facetas y algunas más (como su enfrentamiento con el Reino Nazarí de Granada, sus complejas relaciones con la minoría mudéjar y judía, su linaje, las mujeres de su corte, sus enfermedades, sus proyectos políticos fallidos, como el fecho del imperio, la desaparecida capilla funeraria que levantó, etc. trata "Dosier- El rey Sabio. Alfonso X y Andalucía" coord. Manuel García Fernández, en la revista Andalucía en la Historia, Año XIX, número 72, julio-septiembre, 2021, mencionada en reiteradas ocasiones.

39 Kinkaid, Richard P.: op. cit. considera este padecimiento una causa que tuvo gran protagonismo en la muerte de Alfonso X.

40 Cfr. Ruiz Gómez, F.: op. cit., pág. 23.

41 Sobre estas últimas voluntades sobre su enterramiento y el encargo de su corazón al Maestre del Temple que lo debía llevar a Tierra Santa, aunque finalmente esto no ocurriría. Vid. Ferreiro, Miguel Ángel: "Alfonso X el Sabio, el rey que quería ser enterrado en tres partes", El reto histórico, 2020.

CONFLICTO DE INTERESES

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

Si desea citar nuestro artículo:

Lupión Cruz E. Aspectos psicossomáticos de la patobiografía de Alfonso X "El Sabio". Actual Med. 2021; 106(814):303-311. DOI: 10.15568/am.2021.814.hca01

EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA Y MEDICINA INTERNA: UNA ASOCIACIÓN SIMBIÓTICA

CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND INTERNAL MEDICINE: A
SYMBIOTIC ASSOCIATION

Martín Garrido, Isabel¹; Vallejo Váz, Antonio J.²; Pérez Jiménez, Francisco³; Medrano Ortega, Francisco J.⁴

¹ Servicio de Medicina Interna/Hospital U. Virgen del Rocío de Sevilla; Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS); CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

² Grupo de Epidemiología Clínica y Riesgo Vascular, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla.

³ Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

⁴ Servicio de Medicina Interna/Hospital U. Virgen del Rocío de Sevilla; Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS); Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla; CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Recibido: 25/09/2021 | Revisado: 08/12/2021 | Aceptado: 22/12/2021

DOI: 10.15568/am.2021.814.ami01

Actual Med. 2021; 106(814): 312-314

Aula de Medicina Interna

En la Mesa Central del último Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna se han presentado diferentes contribuciones de la Medicina Interna en el ámbito de la epidemiología clínica que permiten conocer mejor la interrelación entre ambas disciplinas.

En primer lugar, se ha revisado el papel del internista en la epidemiología de la pandemia COVID-19. La eclosión de la infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en 2020, ha generado una capacidad inusitada de unir esfuerzos en medicina para frenar los efectos de esta devastadora enfermedad. Los internistas no hemos sido ajenos a esta revolucionaria estrategia colaborativa.

A nivel internacional, los internistas andaluces han colaborado de forma estrecha con proyectos internacionales de gran impacto como "COVID-19 Host Genetics Initiative" (1). Esta iniciativa es una colaboración internacional de ciencia abierta para compartir métodos y recursos científicos con grupos de investigación de todo el mundo con el objetivo de identificar los determinantes genéticos del huésped implicados en la infección por SARS-CoV-2. En este sentido, los resultados de un metanálisis de 46 estudios de 19 países que incluyó más de 45000 pacientes, y en los que intervinieron investigadores de Sevilla y Granada, permitieron definir el mapa genético humano de susceptibilidad al virus. En este estudio se

identificaron 13 *loci* significativos en todo el genoma humano asociados con la susceptibilidad para adquirir la infección o para desarrollar manifestaciones graves de la enfermedad (1). En un estudio posterior, en el que se combinaron datos genéticos y clínicos en 13888 pacientes con COVID-19, se demostró que el alelo rs10490770 es el principal factor de riesgo genético de morbi-mortalidad por COVID-19, cuyo efecto es similar en magnitud y más común que la mayoría de los factores de riesgo clínicos establecidos hasta ahora (2). Este modelo de trabajo de colaboración internacional pone de manifiesto la viabilidad de las estrategias de cooperación científica para futuros descubrimientos genéticos en pandemias emergentes o, de hecho, para el abordaje de cualquier enfermedad humana compleja.

A nivel nacional, los internistas andaluces han participado muy activamente en uno de los mayores registros de esta enfermedad (SEMI-COVID-19), auspiciado por la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) (3). Este registro, en el que participan más de 700 miembros de la SEMI, y en el que se incluyen variables clínico-biológicas y de tratamiento de más de 25000 pacientes con COVID-19 de nuestro país, ha contribuido a una mejor caracterización de esta enfermedad y a definir su epidemiología clínica en España, generando más de 50 publicaciones científicas de impacto.

A nivel local, se presentó el Proyecto de Registro COVID persistente. Se trata de un registro

Correspondencia

Francisco Javier Medrano Ortega

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario Virgen del Rocío · 41013 Sevilla, España

E-mail: fmedrano@us.es

multicéntrico “online”, abierto a todos los internistas andaluces, en donde se incluirán prospectivamente cada seis meses datos clínicos y nuestras biológicas de pacientes con esta enfermedad. El objetivo de este registro es caracterizar la historia natural del COVID persistente, identificar posibles biomarcadores, variantes genéticas del virus o polimorfismos del huésped que pudiesen condicionar su evolución y, también, registrar la respuesta a posibles tratamientos.

En una segunda ponencia se abordó en el papel de los registros clínicos y su aplicación en el ámbito de la evaluación del riesgo vascular.

Los registros de pacientes constituyen sistemas organizados que, mediante métodos de estudio observacionales, llevan a cabo recopilación, almacenamiento y análisis de datos en relación con una población definida por una enfermedad particular, condición o exposición, para evaluar resultados con propósitos científicos, clínicos y/o de políticas de salud pública (4). Suelen presentar unos criterios de inclusión amplios y proporcionan una visión sobre práctica clínica real en poblaciones amplias y representativas de pacientes (4, 5). Pueden usar fuentes de datos primarias (recopilados con fines directamente relacionados con el registro, lo que aumenta la probabilidad de integridad, validez y fiabilidad de los datos) o secundarias (por ejemplo, los registros electrónicos de salud utilizados para documentar y gestionar la atención de los pacientes en los sistemas de salud) (4).

A diferencia de los ensayos clínicos aleatorizados, los registros suelen incluir poblaciones no seleccionadas, con datos de práctica real, y con ello suelen presentar una mayor generalizabilidad (validez externa), con resultados representativos de la población de estudio, y relevantes para la caracterización epidemiológica y la toma de decisiones por ejemplo en estrategias de salud (4, 5). Suelen ser de menor coste, permitir un seguimiento longitudinal prolongado y ser flexibles con un diseño dinámico que permite adaptar el estudio a cambios en el tiempo (4, 5). Por el contrario, los registros son más limitados para la investigación comparativa de resultados, la calidad de los datos es variable y los estándares múltiples (de ahí la importancia de utilizar diccionarios de datos estandarizados, por ejemplo para la definición de “endpoints” cardiovasculares (6, 7), y suelen presentar una menor validez interna que los ensayos clínicos por incluir pacientes más heterogéneos y estar más sujetos al posible efecto de variables de confusión (4-5).

Los registros de pacientes son útiles, por ejemplo, para describir la historia natural de una enfermedad (observar la práctica clínica pero sin introducir ninguna intervención), incidencia, prevalencia, etiología y factores de riesgo; estudios de enfermedades raras o exposiciones/eventos raros; determinación de eficacia clínica y/o coste-efectividad; evaluar, medir o monitorizar la seguridad; evaluar la práctica

clínica; medir la calidad y efectividad de la atención (p.ej. acceso a la salud y barreras para la atención); o la vigilancia de la salud pública y control de enfermedades, entre otros (4, 5).

Ejemplos de grandes registros internacionales en riesgo vascular, en concreto relacionados con dislipemias e hipercolesterolemia familiar (HF), con implicaciones en salud pública, son los registros internacionales en HF homocigota (Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaborators, [HICC] como ejemplo de enfermedad rara)(8) y de HF heterocigota (Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration [FHSC] como ejemplo de enfermedad prevalente en población general)(9). Los primeros resultados de ambos registros, liderados por un internista del Instituto de Biomedicina de Sevilla, han sido recientemente publicados en sendos artículos en *Lancet* (8, 9) y fueron presentados durante la ponencia.

Como broche final de esta mesa redonda, en la ponencia “Pasado, presente y futuro: de las series de casos a las ómicas y el uso de datos masivos” se establecieron desde una perspectiva histórica los nuevos horizontes de la medicina clínica.

El abordaje clínico, desarrollado por William Osler, se basaba en que la medicina debería centrarse en las peculiaridades de cada paciente. En 1992, el internista Canadiense Sackett, publicó uno de sus primeros trabajos sobre la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), que estableció que las decisiones del médico deben atenerse a la evidencia existente a partir de los tipos de estudios desarrollados por la epidemiología (10). Se olvida así el concepto de individualidad, al considerar que lo bueno para otros también lo es para cada uno. Pero demasiados pacientes no respondían como se esperaba, con lo que la MBE se calificó como Medicina de Imprecisión (11).

Con la secuenciación del genoma crecieron las expectativas de identificar las peculiaridades de cada paciente y desarrollar una Medicina Personalizada. No se contaba con que, además de las genómicas, existían otras ómicas, como la transcriptómica, proteómica, metabolómica o ambientómica. Para abordar el manejo clínico bajo tal complejidad, se acuña el término de la Medicina de Precisión, presentado por Barak Obama, lo que supuso una vuelta al concepto de individualización. Pero para manejar tal masa de variables, los datos masivos o “big data”, se precisa recurrir a los nuevos sistemas computacionales, como es la inteligencia artificial (IA). Ésta, basada en algoritmos, imita la inteligencia humana transformando en conocimiento la información y permitiendo tomar las decisiones de un humano experto. Se inicia así la medicina del futuro, aprovechando unas posibilidades que cada vez se extienden mas a todas las ramas de la medicina, por su rapidez, ahorro de recursos y precisión. Sin duda la IA cada vez se empleará mas y mejor,

revolucionando la medicina tradicional. Sin embargo, aunque estudios recientes han demostrado que la IA puede tomar decisiones de riesgo, basadas en su propio aprendizaje, opaco e incomprensible para el ser humano, no es de esperar que alcance un nivel de autonomía completa, como la que se prevé para los vehículos autónomos.

En este contexto de la biomedicina del siglo XXI, el internista continúa siendo uno de los principales vertebradores de la asistencia sanitaria, con una gran capacidad de adaptación a los escenarios clínicos cambiantes. Nuestra amplia formación clínica y polivalencia, y la visión integral e integradora del hombre enfermo que nos caracteriza, nos sitúan siempre en la vanguardia de los avances en Medicina.

En definitiva, con una vocación claramente holística, la contribución de la medicina interna a la epidemiología clínica puede considerarse, al menos tan relevante como la de otras áreas de la medicina, y la interrelación entre ambas disciplinas una asociación de carácter claramente simbiótico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2021 Jul 8. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>.
- Nakanishi T, Pigazzini S, Degenhardt F, Cordioli M, Butler-Laporte G, Maya-Miles D, et al. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *J Clin Invest*. 2021;131(23):e152386. <https://doi.org/10.1172/JCI152386>.
- Sociedad Española de Medicina Interna. Registro SEMI COVID-19. Disponible en: <https://www.fesemi.org/investigacion/proyectos/registro-semi-covid-19> (último acceso: 18 de julio de 2022).
- Gliklich RE, Leavy MB, Dreyer NA, editors. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide* [Internet]. 4th edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562575/>.
- Torre Hernández JM, Edelman ER. From Nonclinical Research to Clinical Trials and Patient-registries: Challenges and Opportunities in Biomedical Research. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70(12):1121-1133. doi: 10.1016/j.rec.2017.07.008.
- Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):701-7. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.034.
- Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, Fonarow GC, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol* 2015;66(4):403-69. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.018.
- Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet* 2022; 399(10326): 719-728. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8.
- Vallejo-Vaz AJ, Stevens CAT, Lyons ARM, Dharmayat KI, Freiburger T, Kees Hovinghet G, et al. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet* 2021;398(10312):1713-1725. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
- Sackett DL, Rennie D. The science of the art of the clinical examination. *JAMA*. 1992; 267(19): 2650-2.
- Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 2015; 520(7549): 609-11. doi: 10.1038/520609a.

CONFLICTO DE INTERESES

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

Si desea citar nuestro artículo:

Martín Garrido I, Vallejo Váz AJ, Pérez Jiménez F, Medrano Ortega FJ. Epidemiología Clínica y Medicina Interna: una asociación simbiótica. *Actual Med*. 2021; 106(814):312-314. DOI: 10.15568/am.2021.814.ami01

A C T U A L I D A D
M É D I C A

www.actualidadmedica.es

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

ACTUALIDAD MÉDICA es una revista centenaria (www.actualidadmedica.es) de ámbito científico nacional e internacional que publica artículos de investigación clínica o básica, artículos de docencia y de opinión, cartas al editor, editoriales y comentarios en relación con las enfermedades y patologías que afectan al ser humano fundamentalmente en el ámbito de la medicina interna y otras especialidades médico-quirúrgicas.

Es la revista oficial de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. Tiene una versión impresa (español) y otra versión *on line* (español o inglés).

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ACTUALIDAD MÉDICA considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el *Committee on Publication Ethics (COPE)* y el *International Committee of Medical Journal Editors* para mayor información a este respecto.

La revista **ACTUALIDAD MÉDICA** no acepta material previamente publicado. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro.

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías. Asimismo, no se podrán revelar

nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberá ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles. El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).

AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto.

En el caso de artículos de investigación original y artículos docentes, se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Para otros tipos de manuscritos, 4 autores será considerado un número aceptable. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guión). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

REVISIÓN CIEGA POR PARES

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

LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA*. En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. *ACTUALIDAD MÉDICA* se adhiere a las directrices del *International Committee of Medical Journal Editors*, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de Conflicto de Intereses (ver impreso) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor *ACTUALIDAD MÉDICA*. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección www.actualidadmedica.es en el enlace de **Envío de Manuscritos**, debiéndose previamente registrar en dicha página y siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

El envío de manuscritos a la revista a través de la plataforma disponible no conlleva ningún tipo de cargo de envío. La eventual aceptación de un manuscrito no conlleva ningún cargo por parte del autor para justificar la edición del mismo.

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica. Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados. En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en <http://www.consort-statement.org>, o en otros similares disponibles en la web.

La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, **Discusión** y Conclusiones. Además deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones. Se acompañará de 3 a 6 palabras

clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>.) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el *Diccionario de Términos Médicos* editado por la Real Academia Nacional de Medicina. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria.

La extensión máxima del texto será de 2500 palabras que deberá dividirse en los mismos apartados descritos con anterioridad para los Artículos Originales. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras. Se incluirán de 3 a 6 palabras clave. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

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

La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o

Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y subapartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas. El número máximo de referencias bibliográficas será de 10.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ACTUALIDAD MÉDICA. Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto enviado serán 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CRÍTICA DE LIBROS

En esta sección se permitirá la crítica y comentarios sobre un libro de ámbito médico o médico-quirúrgico en el que se destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las

aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

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

Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida.

Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

Página inicial o Página de Título

- Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo
- Nombre y Apellidos de los autores
- Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores
- Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la Correspondencia
- Título breve: Sin superar los 50 caracteres
- Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede

Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

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

Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en Inglés

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas pero en Inglés.

- Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados
- Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.
- Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.
- Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.
- Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.
- Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos
- Agradecimientos

Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. En general, se deberán referenciar siguiendo las normas Vancouver. Se expresan diferentes ejemplos a continuación para facilitar la labor de los autores. En caso de que su tipo de cita no aparezca entre los ejemplos le rogamos revise las normas Vancouver.

- Artículo: Deberán incluirse todos, a menos que haya más de 6, en cuyo caso se pondrán los tres primeros y et al. Ej: Nisengard R, Bascones A. *Invasión bacteriana en la enfermedad periodontal*. *Avodontotoestomatol*. 1987; 3: 119-33
- Suplemento de un volumen: Shen HM, Zhang KF. *Risk assesment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer*. *Environ Health Perspect*. 1994; 102 Supl 1: 275-82.
- Suplemento de un número: Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. *Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus*. *Ann ClinBiochem*. 1995; 32 (Pt 3): 303-6.
- Artículo en prensa: Deberá referenciarse igual que un artículo, pero añadiendo en la medida de lo posible el doi del artículo. Ej: Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, Arrabal-Martin M. *What is the value of boneremodeling markers in patients with calcium stones?* *Urol Res*. doi: 10.1007/s00240-012-0511-1
- Libros: Carranza FA Jr. *Glickman's clinical periodontology*. Saunders: Philadelphia; 1984
- Capítulo de libros: Takey H, Carranza FA Jr. *Treatment of furcation involvement and combined periodontal endodontic therapy*. En Carranza FA Jr. *Glickman's clinical periodontology*. Saunders: Philadelphia; 1984.
- Editores o compiladores como autores: Norman JJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people*. Nueva York: Churchill Livingstone; 1996.
- Documento de Internet: Donaldson L, May, R. *Health implications of genetically modified foods* [citado 1 de enero. 2013]. www.doh.gov.uk/gmfood.htm

Tablas

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

Figuras

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

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL

COPYRIGHT

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

La firma y acuerdo de copyright incluye:

- Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a *ACTUALIDAD MÉDICA* es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos presentados infringe los derechos

de terceras partes y autoriza a *ACTUALIDAD MÉDICA* a usar el trabajo si fuera necesario.

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

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en *ACTUALIDAD MÉDICA* sin la expresa autorización escrita de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web y, una vez recibidos, *ACTUALIDAD MÉDICA* informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados. Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores. El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserve el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista.

Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor. El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores.

En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista.

En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho de no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTOS

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

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno.

ACTUALIDAD MÉDICA, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

El Comité Editorial.

4 de junio de 2018.

A C T U A L I D A D
M É D I C A

www.actualidadmedica.es

Fundada en 1911

A C T U A L I D A D M É D I C A

www.actualidadmedica.es

EDITADA POR



Real Academia de Medicina
y Cirugía de Andalucía Oriental



Real Academia de Medicina
de Cádiz



Real Academia de Medicina
de Sevilla

COORDINADA POR

