

N.º 0 ENERO-ABRIL 2024

# REVISTA MÉDICA

**Ruber Internacional** | HOSPITAL  
Grupo **quirónsalud**



Una sala del hospital durante la visita del médico en jefe (1889), Luis Jiménez Aranda. © Museo Nacional del Prado

## Artículos

### Ginecología / Reproducción

Impacto de la edad materna y paterna en la reproducción y el embarazo

Diagnóstico prenatal. Estudio fetal en el primer trimestre

### Dermatología

Nuevos tratamientos en dermatología pediátrica

Por qué la cirugía de Mohs es el mejor tratamiento del cáncer de piel

### Neurología

Lecanemab y Donanemab en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Actualización en el tratamiento de la migraña

### Oncología

Inmunoterapia en el cáncer de mama

## Casos clínicos

Síndrome de Cowden, a propósito de un caso

Baricitinib en el tratamiento de alopecia areata total

Neuritis craneal múltiple como forma de presentación del lupus eritematoso sistémico

Un enfoque multidisciplinar exitoso de la enfermedad de Cushing

## Centro de Epilepsia Hospital Ruber Internacional

## Comentario de portada

*Una sala del hospital durante la visita del médico en jefe*, de Luis Jiménez Aranda.  
Museo Nacional del Prado  
Paloma Torres Valcárcel

# Comité editorial

N.º 0. Enero-abril 2024

## Director gerente

Manuel Conde Marín

## Director médico

Mercedes Cuesta Nuín

## Adjunto a Gerencia

Marta Sánchez Menán

## Coordinador científico

Juan Carlos Percovich

## Secretaría Técnica

Nieves Martín González

Concepción López Chies

## Director de Comunicación

Miguel Fernández-Vega

## Responsable de Divulgación Científica

Francisco Carrera Sorensen

## Edición y corrección

Pilar Comín Sebastián

Fran Sánchez Mazo

N.º 0 ENERO-ABRIL 2024



# REVISTA MÉDICA

**Ruber Internacional** | **HOSPITAL**  
Grupo **quirónsalud**

## 4\_ Editorial

Juan José Vidal Peláez

## Ginecología/Reproducción

### ARTÍCULOS

## 5\_ Impacto de la edad materna y paterna en la reproducción y el embarazo

Alejandra Rexach, Álvaro Martínez, Beatriz Bueno, Vega Cabezuelo, Amelia Villa

## 9\_ Diagnóstico prenatal. Estudio fetal en el primer trimestre

Fermín Esteban Navarro, Ana Vegas Carrillo de Albornoz, María Soledad Quezada Rojas, Fátima Martínez Hernández

### CASOS CLÍNICOS

## 13\_ Síndrome de Cowden, a propósito de un caso

Sebastián Sessa Méndez

## Dermatología

### ARTÍCULOS

## 16\_ Nuevos tratamientos en dermatología pediátrica

Diana Camacho García, Pedro Rodríguez Jiménez, Ricardo Ruiz Rodríguez, Luis Pastor Llord, Elena Tévar Valiente

## 19\_ Por qué la cirugía de Mohs es el mejor tratamiento del cáncer de piel

Pedro Rodríguez-Jiménez, Diana Camacho García, Luis Pastor-Llord

### CASOS CLÍNICOS

## 22\_ Baricitinib en el tratamiento de alopecia areata total

Pedro Rodríguez-Jiménez, Elena Tévar Valiente, Diana Camacho García

## Neurología

### ARTÍCULOS

## 24\_ Lecanemab y Donanemab en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Víctor Antonio Blanco Palmero

## 28\_ Actualización en el tratamiento de la migraña

Elena Riva Amarante, Oriol Franch Ubía

### CASOS CLÍNICOS

## 32\_ Neuritis craneal múltiple como forma de presentación del lupus eritematoso sistémico

Oriol Franch Ubía, Elena Riva Amarante, Patricia E. Carreira, Adolfo Jiménez Huete

## Oncología

### ARTÍCULOS

## 36\_ Inmunoterapia en el cáncer de mama

Elena López Miranda

### CASOS CLÍNICOS

## 38\_ Un enfoque multidisciplinar exitoso de la enfermedad de Cushing

Juan Carlos Percovich Hualpa, María del Carmen Caparrós Leal, Rafael García García, Juan Álvarez-Linera Prado, José Atencia Goñi, Rogelio García Centeno, Susana Monereo Megías

## 41\_ Centro de Epilepsia. Hospital Ruber Internacional

## 46\_ Comentario de portada

Paloma Torres Valcárcel



## EDITORIAL

Juan José Vidal Peláez

Tengo el honor de escribir el editorial que inaugura la primera revista del Hospital Ruber Internacional de Madrid —englobado en los hospitales del Grupo Quirónsalud—, cuyo objetivo es comunicar a los profesionales del ámbito de la Salud y a la población en general las buenas prácticas científicas profesionales, así como los continuos avances técnicos de la medicina en el tratamiento de enfermedades de todas las especialidades médicas y quirúrgicas.

Nuestro hospital lo construyó e inauguró el Gobierno alemán en 1978 y estaba en el barrio residencial de Mirasierra. Desde entonces hasta 1982 se llamó Hospital Alemán y fue el hospital de referencia de la Embajada de Alemania, de la mayoría de las embajadas europeas y de las de todo el continente americano, así como de muchos pacientes españoles. A pesar de su éxito, debido a una perfecta organización y a excelentes profesionales dirigidos por el profesor Ulrich Hinderer —de origen alemán, pero nacido en España—, que fue presidente de la Asociación Mundial de Cirugía Plástica, en 1982, de forma inesperada y por motivos políticos, el Gobierno alemán puso en venta el hospital y lo compró la empresa americana Humana, dueña de muchos hospitales en Estados Unidos, por lo que pasó a llamarse Hospital Humana. Nombraron director al estadounidense Rex Macklin, que también era un excelente profesional de la economía y la dirección de empresas. Este, con buen criterio, mantuvo los profesionales sanitarios y administrativos, por lo que el hospital siguió funcionando igual y fue adquiriendo cada vez más prestigio nacional e internacional.

Sorprendentemente y por motivos fiscales de la Hacienda norteamericana, en 1983, sin previo aviso, el hospital se cerró, se despidió a todo el personal y se puso en venta. El proceso de la venta duró varios meses y en 1984 lo adquirió un empresario español de gran prestigio y experiencia sanitaria: Francisco Bergaz, que desde 1942 era el dueño y fundador del Hospital Ruber, situado en la calle Juan Bravo y considerado el mejor hospital privado de Madrid. Para distinguirlo del Hospital Ruber de Juan Bravo, Bergaz decidió llamarlo Hospital Ruber Internacional, a fin de que continuara siendo el hospital de referencia de

las embajadas europeas y americanas. Desde 1984 y hasta finales de 2014, el hospital fue propiedad de la familia Bergaz, pero ese año fue puesto por tercera vez en venta y lo adquirió la empresa de capital riesgo CVC, que, además de los dos hospitales Ruber, compró todos los hospitales del grupo Quirón, que eran más de cincuenta.

En mi opinión, la clave del éxito del Hospital Ruber Internacional fue que, desde el principio, se jerarquizó y se crearon unidades de las diferentes especialidades, equivalentes a lo que en la medicina pública son los servicios. Al frente de cada unidad, o servicio, se designaron médicos punteros en su especialidad a tiempo completo, que elegían especialistas de su confianza y los tenían a su cargo; por otro lado, el hospital contó con médicos colaboradores que el director consideraba adecuados. A esta jerarquización novedosa en la medicina privada se añadió una exigencia de calidad asistencial para la atención al paciente, fundamental para que la relación médico-enfermo fuera plenamente satisfactoria. De esa forma, el hospital se fue llenando de pacientes, muchos de los cuales eran celebridades en el ámbito de la política, los deportes o la prensa del corazón.

Ahora, cuarenta años después, aquel espíritu se mantiene gracias a los directivos del Grupo Quirónsalud, en especial a su presidente, el doctor Víctor Madera, y a los responsables del Ruber Internacional: José María Bergaz, presidente de honor; el doctor Manuel Conde, director gerente; la doctora Mercedes Cuesta, directora médica; Amparo Francés, directora financiera, y la recientemente incorporada doctora Marta Sánchez, adjunta a la gerencia.

Para terminar, quiero decir que, aunque esta revista surja de la iniciativa del Hospital Ruber Internacional, me gustaría que en el futuro colaboraran en ella médicos de los hospitales del Grupo Quirónsalud, sea cual sea su especialidad, para que aporten sus conocimientos, su sabiduría, su experiencia y su buen hacer, a fin de conseguir una revista de referencia en el complejo mundo de la medicina. Estoy seguro de que con la colaboración de todos lo conseguiremos.

# Impacto de la edad materna y paterna en la reproducción y el embarazo

**Los cambios socioeconómicos en los países desarrollados han llevado a posponer la maternidad en los últimos decenios. Esto ha generado un aumento del número de tratamientos reproductivos y de su tasa de éxito gracias a las mejoras técnicas en los laboratorios de reproducción, a la posibilidad del estudio genético embrionario y a la valoración del factor uterino antes de la transferencia embrionaria.**

## Autores

Alejandra Rexach, Álvaro Martínez,  
Beatriz Bueno, Vega Cabezuelo, Amelia Villa

## Revisión

Elena Carrillo de Albornoz Ríaza<sup>1</sup>  
Yosu Franco Iriarte<sup>1</sup>

## Palabras clave

edad materna avanzada, euploidía,  
fragmentación ADN, fecundación *in vitro*, PGTA.

[fiv.rbi@ruberinternacional.es](mailto:fiv.rbi@ruberinternacional.es)

<https://www.ruberinter-nacional.es/es/especialidades/reproduccion-asistida>

<sup>1</sup> Unidad de Reproducción Asistida, Hospital Ruber Internacional.

## Introducción

Los cambios socioeconómicos en los países desarrollados y el avance en las técnicas de reproducción asistida (TRA) han llevado a posponer la maternidad en las últimas décadas. La edad media de la maternidad en España se situaba en 1981 en los 28,2 años, mientras que en la actualidad es de 32,6 años según los datos del 2021 del Instituto Nacional de Estadística, lo que lo sitúa como el segundo país de la Unión Europea por detrás de Irlanda. Además, es el país con más mujeres que dan a luz por encima de los 40 años, con más del 10 % de los partos anuales.

La definición de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) sobre edad materna avanzada (EMA) como mujeres embarazadas por encima de los 35 años continúa vigente a pesar del aumento de embarazos por encima de esa edad. Numerosos estudios han demostrado la asociación entre la EMA y un aumento de las complicaciones tanto en el embarazo como en el parto (1). En la actualidad, esto se hace más evidente en la edad materna muy avanzada (EMMA), que se sitúa por encima de los 45 años. Los problemas obstétricos más frecuentes asociados a la EMA son los abortos en el primer trimestre, los embarazos ectópicos, las anomalías cromosómicas en la descendencia —entre las cuales la más destacada es el síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21)—, la gemelaridad, la diabetes gestacional (aumenta

en el 50 % con la EMA) y los trastornos hipertensivos del embarazo (aumentan el 70 %). También se ve incrementada la tasa de prematuridad, cesárea, parto instrumentado, placenta previa, hemorragia periparto, bajo peso al nacer y muerte perinatal.

La mayoría de estos resultados adversos se pueden explicar a través de los cambios fisiopatológicos que ocasiona el embarazo en el aparato reproductor femenino y en la adaptación del organismo materno a los cambios cardiopulmonares ocasionados por la sobrecarga de la gestación.

Por otra parte, la asociación entre la EMA y los resultados adversos difiere dependiendo de la paridad o de si el método de concepción ha sido natural o con TRA. Todo esto se ha de tener en cuenta a la hora de dar un consejo reproductivo, sobre todo a las pacientes mayores de 45 años, para las que es aconsejable una valoración general del estado de salud antes de planificar el embarazo.

## Etiología

### ***El impacto de la edad paterna en la reproducción***

Cada vez hay más pruebas de que la edad paterna avanzada (EPA) —superior a 45 años— está relacionada con cambios en las funciones reproductivas, principalmente en tres niveles: la fertilidad, los resultados gestacionales y la salud de la descendencia.

Por lo que respecta a la fertilidad, el incremento de la edad en el varón produce una disminución de la concentración de testosterona, que condiciona cambios tanto en el nivel testicular como en el seminal; estos dan lugar a la disminución del volumen, la movilidad y la morfología espermática, y también hacen que disminuya la actividad sexual y que aparezcan disfunciones sexuales.

En cuanto a los resultados gestacionales y a la salud de la descendencia, la EPA se asocia con los siguientes hechos:

1. Aumento de la fragmentación de ADN espermático. La fragmentación aumentada puede afectar a la fecundación, el desarrollo embrionario, la evolución hacia blastocisto y la implantación, y, finalmente, aumenta el riesgo de aborto en gestaciones establecidas (figura 1).

2. Aumento de espermatozoides aneuploides. Se estima que en el varón sano el porcentaje de espermatozoides aneuploides es del 10 %, pero esa proporción se incrementa con la edad, en especial a partir de los 50 años. A partir de esta edad, aumentan los errores en la mitosis, lo que produce con cada replicación un error en la copia del ADN del espermatozoide. Por este motivo, la EPA se considera la principal causa de procesos de herencia autosómica dominante *de novo*: acondroplasia, síndrome de Apert, síndrome de Marfan, neurofibromatosis I, osteogénesis imperfecta y retinoblastoma (2).

3. Cambios epigenéticos. Se trata de modificaciones en los genes que se heredan sin que se vea modificado el ADN. Con la edad aparecen alteraciones en procesos

epigenéticos (metilación del ADN, modificación de las histonas o remodelación de la cromatina) necesarios para la correcta expresión génica (3). Este fenómeno que se da con la EPA aumenta el riesgo de que la descendencia sufra diversas enfermedades, como trastornos neurocognitivos (esquizofrenia, trastorno bipolar y autismo) y neoplasias, entre ellas, incremento del riesgo de leucemia, tumores del sistema nervioso central y de mama; también hay relación con el síndrome de Wiedemann-Beckwith (tumores embrionarios).

### El impacto de la edad materna en la reproducción

El envejecimiento natural asociado a la edad de la mujer es la causa más común de la mala calidad ovocitaria y es un hecho determinante para la disminución de la tasa de éxito de las TRA; también hace disminuir la fertilidad natural. Entendemos por calidad ovocitaria la capacidad del ovocito para completar la maduración meiótica (incluida la segregación adecuada de los cromosomas), así como para apoyar la fecundación y el desarrollo embrionario, lo que en última instancia conduce a un nacimiento vivo exitoso (4).

La competencia, o calidad, del desarrollo de los ovocitos es un factor limitante para el éxito del embarazo, ya que los ovocitos proporcionan prácticamente todos los componentes básicos celulares, incluidas las mitocondrias, que son las que aportan la energía necesaria durante la embriogénesis. La causa más común de la mala calidad de los ovocitos es el envejecimiento natural, que está fuertemente relacionado con la reducción de la eficiencia mitocondrial en los ovocitos y el aumento del estrés oxidativo. Esto, unido a la disminución de la reserva ovárica a lo largo de los años (que se puede valorar mediante el recuento de folículos antrales por ecografía y mediante la determinación de la hormona antimülleriana), da lugar a una eficiencia reproductiva menor.

No existe un punto de corte a partir del cual declina la calidad ovocitaria, si bien el descenso más significativo se da en la década de los 30 años. Parece que hay acuerdo en que en las mujeres menores de 35 años la calidad es razonable y en que a partir de los 38 años se produce una reducción significativa; es a partir de los 40-42 años cuando ese declinar es más evidente.

### Discusión

Según el último registro de la Sociedad Española de Fertilidad (2021), el retraso en la maternidad ha provocado que el uso de las TRA aumente el 33 %, por lo que ya suponen el 12,06 % de los nacimientos en España. El avance de estas técnicas permite disminuir el efecto negativo de la edad sobre la fertilidad. Aunque se

Figura 1. Visualización de la fragmentación del ADN espermático

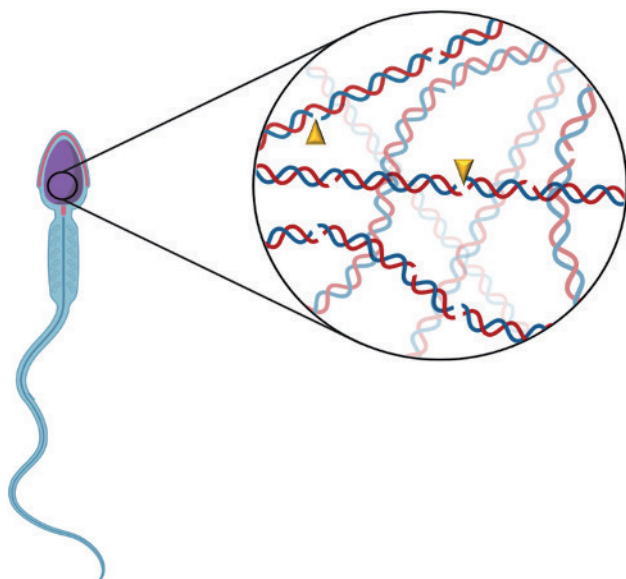


Figura 2. Técnicas de selección espermática

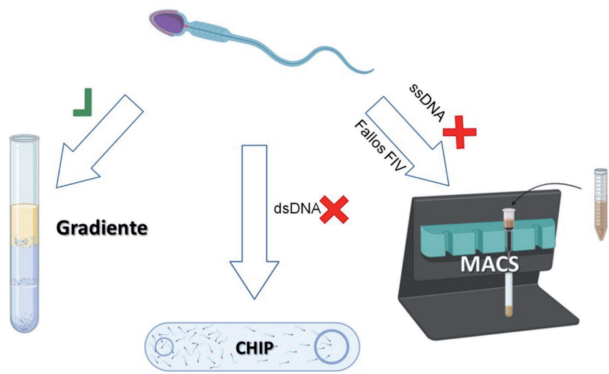
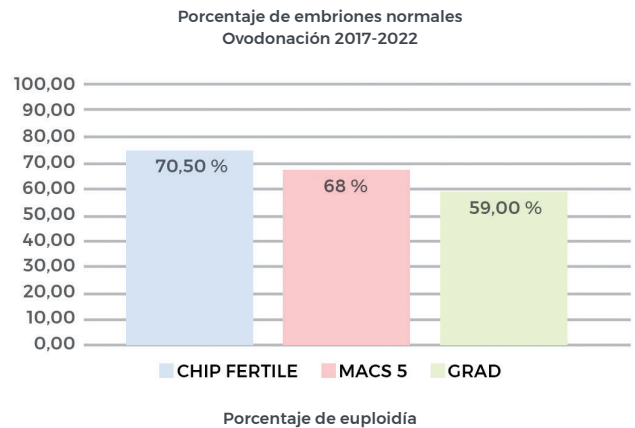


Figura 3. Resultados de euploidía en ciclos de ovodonación tras selección espermática



está investigando sobre técnicas de rejuvenecimiento ovárico, en la actualidad ninguna vía de estudio ha conseguido pruebas científicas suficientes. De lo que sí podemos informar a la mujer que quiere demorar su maternidad, por motivos sociales o personales, es de la posibilidad de vitrificar sus propios óvulos, preferiblemente antes de los 35 años, para obtener la máxima eficiencia reproductiva. Se trata de inducir uno o varios ciclos de estimulación ovárica para obtener ovocitos maduros mediante punción ovárica bajo sedación. Luego, los ovocitos se vitrifican para poder fecundarlos más adelante.

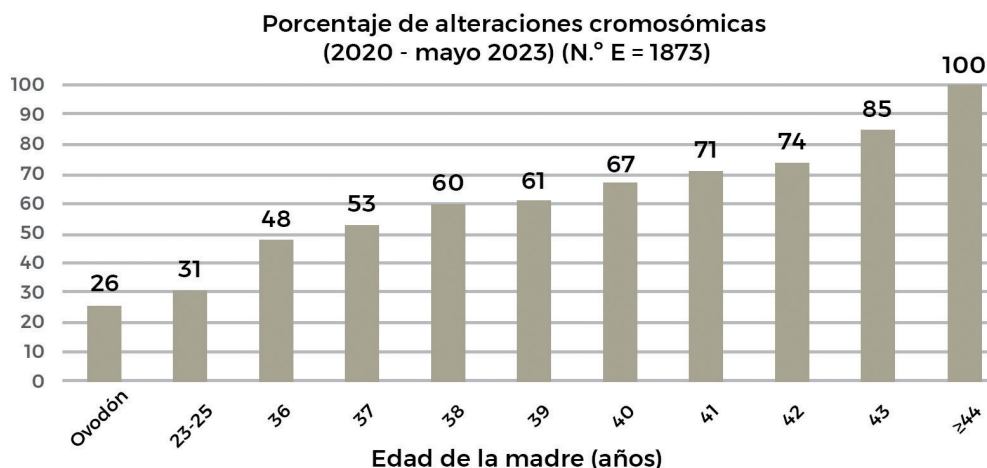
Por otra parte, hemos mencionado el aumento de la fragmentación del ADN de los espermatozoides con la EPA. Existen técnicas avanzadas de selección espermática, tales como las columnas de anexina (MACS) o las cámaras semifluidas, que permiten seleccionar espermatozoides con baja fragmentación para fecundar los ovocitos. Esto mejora la tasa de

fecundación y de embriones euploides y, por tanto, la tasa de embarazo evolutivo en un ciclo de fecundación *in vitro* (figura 2).

En ciclos de ovodonación, en los que se descarta el factor ovocitario, la selección espermática con estas técnicas parece mejorar los resultados reproductivos; así lo muestran los datos publicados por nuestro grupo, que se reflejan en la figura 3 (5).

El aumento de la edad materna ha provocado que se practique con más frecuencia el test genético preimplantacional (PGT) de los embriones generados en un ciclo de fecundación *in vitro*, lo que permite utilizar aquellos que tienen una dotación cromosómica normal para transferirlos al útero. La incidencia de embriones aneuploides es mayor con la edad de los progenitores (sobre todo con la edad materna a partir de 38 años) (figura 4). El PGT evita transferir embriones anómalos que o bien no se implantarían o bien darían

Figura 4. Efecto de la edad materna según nuestros datos tras biopsia de 1873 blastocistos



lugar a un aborto o, incluso, al embarazo evolutivo en el que el feto tendría alguna alteración cromosómica.

Por último, la ovodonación permite la maternidad en casos de mala calidad ovocitaria o de muy baja reserva ovárica, de EMA o en fracasos de ciclos previos de fecundación *in vitro*.

La investigación y los avances tecnológicos en la reproducción asistida hacen que mejore la tasa de embarazo, pero siguen siendo necesarios planes de concienciación y prevención en la población que nos ayuden a informar sobre el efecto de la edad materna y el estilo de vida, así como sobre las alternativas actuales para mejorar la tasa de fecundidad y natalidad en España.

---

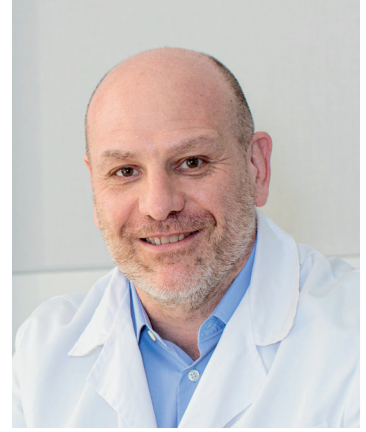
#### Bibliografía

1. Attali E, Yogev Y. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021;70:2-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.006>
  2. Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. Nat Rev Genet. 2000;1(1):40-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/35049558>
  3. Marques CJ, Carvalho F, Sousa M, Barros A. Genomic imprinting in disruptive spermatogenesis. Lancet. 2004;363(9422):1700-2. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16256-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16256-9)
  4. Homer HA. The role of oocyte quality in explaining "unexplained" infertility. Semin Reprod Med. 2020;38(1):21-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721377>
  5. Franco Y, Villa A, Orozco I, Sotos F, Carrillo de Albornoz E, Iniesta S, et al. ¿Mejoran las técnicas de selección espermática las tasas de euploidía en blastocistos? Estudio clínico retrospectivo en Hospital Ruber Internacional. Comunicación en el 33.º Congreso Nacional Sociedad Española de Fertilidad (2022) y póster en el XII Congreso ASEBIR (2023).
-



# Ginecología/Reproducción

## Diagnóstico prenatal. Estudio fetal en el primer trimestre



**El avance de la genética y la tecnología nos ha permitido en los últimos años mejorar el conocimiento del desarrollo fetal, lo cual ha cambiado radicalmente el concepto del control gestacional, poniendo en un primer plano al feto, el cual ha dejado de ser un desconocido para pasar a ser el actor principal y convertirlo realmente en nuestro paciente. El diagnóstico precoz de las distintas patologías que pueda tener se ha convertido en uno de los principales objetivos del diagnóstico prenatal, y por tanto del control gestacional, desplazando progresivamente el foco de interés de la madre al feto y del final de la gestación al primer trimestre.**

### Autores

Fermin Esteban Navarro, Ana Vegas Carrillo de Albornoz, María Soledad Quezada Rojas, Fátima Martínez Hernández

### Revisión

Elena Carrillo de Albornoz<sup>1</sup>  
Rafael Jiménez Ruiz<sup>1</sup>

### Palabras clave

cribado primer trimestre, marcadores cromosomopatía, ADN fetal en sangre materna, cribado prenatal.

<https://www.ruberinternacional.es/es/especialidades/ginecologia-obstetricia/cuadro-medico/equipo-dr-jimenez-dra-carrillo>

<sup>1</sup> Unidad de Reproducción Asistida, Hospital Ruber Internacional.

## Introducción

Se estima que el 3 % de los recién nacidos van a presentar alguna anomalía. Estas anomalías pueden tener tres tipos de origen: origen genético, ya sea por alteraciones cromosómicas, que afectan al 0,7 % de los recién nacidos, o monogénicas, que afectan al 1-1,5 % de los mismos; un origen multifactorial, que combina defectos genéticos y causas ambientales; y por último un origen ambiental teratogénico, es decir, anomalías ocasionadas por fármacos, sustancias tóxicas o infecciones maternas.

El desarrollo de la ecografía ha permitido que el conocimiento del feto en sus primeras etapas haya experimentado un gran avance, permitiéndonos el diagnóstico precoz de muchas anomalías fetales.

El objetivo del estudio fetal en el primer trimestre es la datación precisa de la edad gestacional, el diagnóstico de malformaciones mayores y el cribado de anomalías cromosómicas o genéticas, el cual nos permite establecer qué embarazos son de alto riesgo y precisan mayor atención y estudios complementarios, que en muchas ocasiones son invasivos y conllevan un cierto riesgo fetal, y cuáles son de bajo riesgo y no precisan ningún estudio añadido.

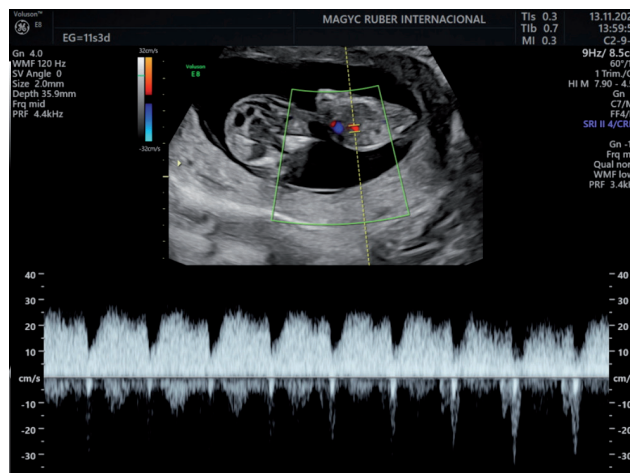
Dicho riesgo se establece mediante el estudio de marcadores, ya sean bioquímicos o ecográficos, que podemos definir como determinados parámetros cuantificables, que sin ser en sí mismos una anomalía fetal en la mayoría de los casos determinan un riesgo relativo mayor de 1 ( $RR > 1$ ) respecto a la población general, lo que nos permitirá establecer qué pacientes necesitan estudios complementarios.

## Cribado del primer trimestre

El cribado de las anomalías genéticas se inició de forma muy básica en la década de los 70 cuando se estableció la edad gestacional como un factor de riesgo para el síndrome de Down, con tasas de detección que alcanzaban el 30 % y con una tasa de falsos positivos del 5 %. Posteriormente, la aparición de los marcadores bioquímicos (1) en la década de los 80 supuso un gran avance, doblando la tasa de detección, que alcanzó el 60-70 %, permitiendo también el cribado de otras anomalías cromosómicas, como la trisomía 13 y 18, aunque con tasas de detección inferiores al síndrome de Down.

El primer marcador ecográfico (2) fue descrito por Nicolaidis y colaboradores en 1992 como un exceso de piel en los niños con síndrome de Down por

Figura 1. Marcadores ecográficos de cromosopatía



Nota. a: transluencia nucal y hueso nasal; b: de ductus venoso.

acumulación de líquido, que podía ser visto por ecografía en la semana 12 como un incremento de la transluencia nucal (TN). Esto supuso un aumento de la tasa de detección que se situó en el 90 % (3).

Posteriormente se han descrito otros marcadores ecográficos, como son la ausencia de hueso nasal (HN), el ductus venoso (DV), el reflujo tricúspideo (RT) o la presencia de onfalocelo no fisiológico, que han elevado la tasa de detección hasta el 93-96 % con una tasa de falsos positivos del 4 % (*cut-off* 420), pudiendo alcanzar una tasa de detección del 98 % con una tasa de falsos positivos del 12,2 % (*cut-off* 2,215) (tabla 1).

Por último, a partir de 2012 se desarrolla el estudio del ADN fetal libre en sangre materna (cf-ADN), el cual nos permite alcanzar tasas de detección de más del 99 % con tasas de falsos positivos menores del 0,1 % para el síndrome de Down, teniendo esta prueba como problema un coste económico que no nos permite establecerla como cribado para toda la población.

### Situación del cribado del primer trimestre en el momento actual

El cribado del primer trimestre tiene como pilar básico una ecografía realizada por personal especializado y con equipos adecuados entre la semana 11 y la 13+6 (CRL entre 44 y 83 mm). Esta ecografía tendrá como objetivos la valoración de la morfología fetal, cabeza, tórax, abdomen y extremidades, prestando especial atención a la presencia de órganos como el estómago, la vejiga y el corazón fetal, lo que nos permite descartar patologías importantes como la atresia esofágica, el síndrome de Potter o malformaciones cardíacas mayores, y el estudio de marcadores de cromosopatías como la TN, el HN (figura 1a), el DV (figura 1b) o el RT. Dichos marcadores (4) ecográficos, junto con marcadores bioquímicos (proteína A placentaria asociada al embarazo [PAPP] y coriogonadotropina  $\beta$  [ $\beta$ -HCH] libre) y determinadas características de la paciente, como la edad, la raza, el peso y la talla, permiten establecer un riesgo de cromosopatía determinado

Tabla 1. Sensibilidad y tasa de falsos positivos según marcadores utilizados

	DR 90 %		DR 95 %		DR 98 %	
	FPR %	Cut-off	FPR %	Cut-off	FPR %	Cut-off
TN y DV	4,5	260	14,2	1400	28,3	5529
TN, PAPP-A, $\beta$ -HCG libre, PIGF y AFP	2,6	150	7,1	620	17,2	2408
TN, PAPP-A y $\beta$ -HCG libre	4,3	250	11,2	920	25,5	3251
NT, DV, PAPP-A y $\beta$ -HCG libre	1,3	82	4,0	420	12,2	2215

Nota. TN: transluencia nucal; DV: ductus venoso; PAPP-A: proteína A placentaria asociada al embarazo;  $\beta$ -HCG: coriogonadotropina  $\beta$ ; PIGF: factor de crecimiento placentario; AFP: alfafetoproteína. Adaptada de Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(1):45-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.03.090>

para esa paciente en concreto, pudiendo clasificar a las pacientes como de bajo riesgo, riesgo intermedio o riesgo alto.

Las pacientes de bajo riesgo no precisarán estudios complementarios, mientras que a las pacientes con riesgo intermedio se les recomendará un estudio de ADN fetal en sangre materna (cf-DNA) y a las de alto riesgo o que presenten anomalías estructurales se les recomendará la realización de un test invasivo (amniocentesis o biopsia corial).

Estos intervalos de riesgo varían entre distintos centros. Nosotros establecemos como riesgo alto aquel mayor de 1/50, como intermedio aquel entre 1/50 y 1/1,500, y como bajo aquel menor de 1/1500.

Por otro lado, en esta ecografía se realizará una valoración de las arterias uterinas que junto con la determinación del factor de crecimiento placentario (PIGF) nos permite establecer el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo (preeclampsia) y de CIR (crecimiento intrauterino retardado).

### Papel del ADN fetal en sangre materna

La posibilidad de estudiar el ADN fetal (5) en una muestra de sangre materna nos ofrece la capacidad de realizar el cribado en el primer trimestre de distintas enfermedades fetales a escala genética y no solo como ocurría hasta ahora a nivel cromosómico, sin la necesidad de técnicas invasivas como la amniocentesis o la biopsia corial. Entre estas alteraciones cabe destacar el cribado de deleciones y duplicaciones (CNV) que afectan a más de 7 megabases, algunas

microdeleciones, principalmente el síndrome de DiGeorge, y enfermedades monogénicas, recesivas, dominantes y ligadas al sexo. No obstante, estos test presentan ciertas limitaciones, siendo una herramienta más de cribado y en ningún caso un test diagnóstico.

Entre las limitaciones de estos test hay que reseñar que dependen de la fracción fetal de ADN circulante en sangre materna, que se trata realmente de ADN de origen trofoblástico y no fetal, que su sensibilidad y valor predictivo positivo disminuye en caso de embarazos gemelares, gemelo evanescente y ovodonación, y que muchas de las enfermedades a las que va dirigida tienen una prevalencia muy baja, lo cual hace que su valor predictivo positivo sea muy bajo.

Las microdeleciones que afectan a menos de 5 megabases, aunque existe la posibilidad de estudiarlas y en algunas ocasiones son ofertadas como parte del cribado, ofrecen datos de sensibilidad y sobre todo de valor predictivo positivo muy bajos, por lo que no consideramos hoy en día adecuado su estudio salvo para el síndrome de DiGeorge (deleción 22q11.2), que es la microdeleción más frecuente, afectando de 1 de cada 2000 a 1 de cada 6000 recién nacidos vivos según los distintos estudios (tabla 2).

Por último, creemos que el estudio de enfermedades monogénicas recesivas, las cuales afectan, aproximadamente, al 1 % de los fetos (cinco veces más frecuentes que el síndrome de Down), debería ofertarse en la consulta de consejo preconcepcional o en la visita del primer trimestre. Este estudio precisa que tanto la madre como el padre se realicen un estudio en sangre conocido como «test de portadores». El 3 % de

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para aneuploidías y microdeleciones

Patología	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
<b>Trisomía 21</b>	99 % (IC 99,93-99,99)	> 99 % (IC 99,93-99,99)	95 %	> 99,99 %
<b>Trisomía 18</b>	94,1 % (IC 82,9-100)	> 99 % (IC 99,96-100)	91 %	> 99,99 %
<b>Trisomía 13</b>	> 99 % (IC 73,5-100)	> 99 % (IC 99,6-100)	68 %	> 99,99 %
<b>Monosomía X</b>	94,7 % (IC 74-99,9)	> 99 % (IC 99,7-100)	78 %	> 99,99 %
<b>Triploidía</b>	> 99 % (IC 66,4-100)	> 99 % (IC 99,5-100)	7,50 %	> 99,99 %
<b>XXX, XXY, XYY</b>	73,1 % (IC 61-85,1)	99,9 % (IC 99,90-99,99)	86,40 %	99,87 %
<b>Síndrome de deleción 22q11.2</b>	83,3 % (IC 51,6-97,9)	> 99 % (IC 99,91-99,98)	53 %	99,9 % (IC 99,9-100)
<b>Síndrome de deleción 1p36</b>	> 99 % (IC 2,5-100)	> 99 % (IC 99,1-100)	7-17 %	99,8-99,99 %
<b>Síndrome de Angelman</b>	95,5 % (IC 72,2-99,9)	> 99 % (IC 99,1-100)	10 %	> 99,99 %
<b>Síndrome Cri-du-Chat</b>	> 99 % (IC 85,8-100)	> 99 % (IC 99,1-100)	2-5 %	> 99,99 %
<b>Síndrome de Prader-Willi</b>	93,8 % (IC 66,8-99,8)	> 99 % (IC 99,1-100)	5 %	> 99,99 %

Nota. VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza. Fuente: Dar P et al. Am J Obstet Gynecol. 2022; DiNonno W et al. J Clin Med. 2019; Nicolaidis KH et al. Fetal Diagn Ther. 2014; Kantor V et al. Prenat Diagn. 2022; Martin K et al. Clin Genet. 2018; Wapner RJ et al. Am J Obstet Gynecol. 2015.

las parejas son portadoras de la misma enfermedad y precisarían la realización de un test invasivo, ya que el 25 % de estos fetos serán fetos afectados y el 50 % serán portadores de esta anomalía.

### Conclusiones

La implementación del cribado prenatal de anomalías fetales es imprescindible en nuestro medio, ya que mejora los resultados neonatales de forma significativa y se ha convertido en una demanda social. No obstante, se debe informar de forma correcta a la paciente, ya que este cribado no es diagnóstico y no garantiza en

ningún caso la ausencia de anomalías fetales, sino que establece un riesgo respecto a la población general.

La ecografía de la semana 12 es el pilar fundamental en el que se apoya el cribado del primer trimestre.

Dado que el estudio del ADN fetal en sangre materna, así como los test de portadores, son pruebas no invasivas, se debería informar sobre ellas a las gestantes, haciendo énfasis en que son test de cribado que no establecen un diagnóstico y que no descartan todas las anomalías genéticas.

---

### Bibliografía

1. Ciero S, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Nicolaides KH. Maternal serum biochemistry at 11-13+6 weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an update analysis of integrated ultrasound and biochemical screening. *Prenat Diagn.* 2005;25(11):977-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pd.1211>
  2. Chitayat D, Langlois S, Douglas Wilson R, Audibert F, Blight C, Brock J-A, et al. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(7):736-50. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)34961-1](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)34961-1)
  3. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):45-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.03.090>
  4. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(4):645-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4459-9>
  5. Ryan A, Hunkapiller N, Banjevic M, Vankayalapati N, Fong N, Jinnett KN, et al. Validation of an enhanced version of a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test for detection of fetal aneuploidies. *Fetal Diagn Ther.* 2016;40(3):219-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000442931>
-

# Ginecología/Reproducción

## Síndrome de Cowden, a propósito de un caso



**El Síndrome de Cowden es una enfermedad genética, autosómica dominante, cuyo diagnóstico precoz tiene una gran importancia, puesto que se asocia a mayor riesgo de padecer enfermedades malignas, tales como cáncer de mama, endometrio, tiroides, colon o riñón. Su prevalencia es muy baja y su diagnóstico siempre será una tarea difícil para los diferentes especialistas, en especial los ginecólogos, ya que los tumores malignos que más frecuentemente se asocian son el cáncer de mama y de endometrio en edad muy temprana.**

### Autores

Sebastián Sessa Méndez

### Revisión

Juan José Vidal Peláez <sup>1</sup>

### Palabras clave

cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, síndrome heredofamiliar, mutaciones, hamartomas, triquilemomas, cirugía mínimamente invasiva.

<https://www.ruberinternacional.es/es/especialidades/ginecologia-obstetricia/cuadro-medico/equipo-unidad-mujer>

<sup>1</sup> Servicio de la Unidad de la Mujer, Hospital Ruber Internacional.

## Introducción

El síndrome de Cowden fue descrito en 1963 en la familia Cowden. Se trata de una enfermedad genética, de herencia autosómica dominante, que da lugar a una mutación en la línea germinal del gen *PTEN* (gen supresor de tumores), cuya alteración provoca un trastorno multisistémico con crecimiento hamartomatoso de diversos tejidos y aumento del riesgo de que aparezcan varios tumores, entre los que el más frecuente es el de mama. Su incidencia es muy baja, pues se presenta en 1 de cada 200 000 - 250 000 casos, con predominio en mujeres jóvenes.

El tumor más frecuentemente asociado a este síndrome es el cáncer de mama, con un riesgo del 25-50 % a lo largo de la vida de estas pacientes y una edad media de aparición en torno a los 40 años. El análisis histológico no será característico si bien la prevalencia de tumores bilaterales será mayor que en la población general.

El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar cáncer de endometrio es también muy elevado, de alrededor del 30 %, por lo que es uno de los criterios mayores de diagnóstico. La edad media del diagnóstico es de 44 años, aunque se han descrito algunos casos en adolescentes. La característica histológica más frecuente

es el adenocarcinoma endometriode y su pronóstico no está claramente establecido por la baja incidencia.

Otras enfermedades malignas también presentan mayor incidencia. La siguiente en frecuencia es el cáncer de tiroides (riesgo a lo largo de la vida del 3-10 %, con tipo histológico folicular), seguida de otras localizaciones menos frecuentes, como los carcinomas renal, colorrectal y gástrico, y el melanoma.

Las manifestaciones no malignas serán hamartomas, lesiones mucocutáneas, lesiones mamarias y lesiones tiroideas. A su vez, se asocia con desarrollo de miomas, quistes benignos de ovario y anomalías menstruales. Destacan también las alteraciones del sistema nervioso central, con macrocefalia, retraso mental y la enfermedad de Lhermitte-Duclos (gangliocitoma displásico cerebeloso).

## Caso clínico

Mujer de 25 años, estudiada por presentar sudoración, taquicardia, nerviosismo y pérdida ponderal. Se le diagnosticó hipertiroidismo con presencia de nódulos tiroideos. Como antecedentes personales solo destaca una herniorrafia umbilical a los 12 años. Dentro de los antecedentes familiares, la madre presenta enfermedad

de Graves y al padre se le practicó una tiroidectomía total, de la que desconoce motivo.

Se hace una punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de dichos nódulos y se obtiene el diagnóstico diferencial de neoplasia tiroidea versus hiperplasia folicular, por lo que se decide practicarle una tiroidectomía total; así se llega al diagnóstico definitivo de adenoma folicular.

Meses después de la cirugía, la paciente debuta con dolor abdominal y fiebre. Se la valora en Urgencias, donde se hace una ecografía abdominal, que pone de manifiesto tumoraciones anexiales bilaterales, de 126 × 90 mm la derecha, con áreas quísticas multilobuladas y área sólida de 43 × 38 mm vascularizada, y tumoración anexial izquierda de 110 × 93 mm con área quística multitabacada y área sólida de 52 × 48 mm, también vascularizada.

Derivan a la paciente a nuestro servicio para estudiar las masas anexiales. Se hace ecografía transvaginal y TAC abdominopélvico.

En la figura 1 se ve la ecografía del ovario derecho, cuyas dimensiones son 122 × 65 × 97 mm, con un volumen de 402,8 ml. Asimismo, contiene un área sólida ampliamente vascularizada de 33 × 27 × 42 mm, con vasos con IR (índice de resistencia) 0,6. En la figura 2 se ve el ovario izquierdo, cuyas dimensiones son 75 × 70 × 69 mm, con un volumen de 189,7 ml. También contiene un área sólida ampliamente vascularizada de 40 × 39 × 25 mm, con vasos con IR 0,6.

La ecografía mostrada en la figura 3 permite visualizar un útero morfológicamente normal, regular y en anteversión, cuyas dimensiones son 62 × 30 mm. El endometrio tiene aspecto secretor y 10 mm de espesor.

Complementariamente a la ecografía ginecológica, el TAC mostrado en la figura 4 revela información más detallada. Se ven masas pélvicas solidoquísticas anexiales bilaterales, relacionadas con neoformación primaria de ovario como primera opción, que se asocian a múltiples adenopatías retroperitoneales. Indirectamente

se aprecian signos de atrapamiento ureteral derecho, que se asocia a retraso en la captación renal, sin otras alteraciones a distancia. El útero y el cérvix presentan apariencia normal.

A partir de los hallazgos obtenidos en las pruebas de imagen, se programa cirugía mínimamente invasiva. Se practica anexectomía bilateral laparoscópica, con aspirado de líquido peritoneal, omentectomía infra-mesocólica, biopsias parietocólicas y biopsia endometrial. El estudio anatomopatológico definitivo arroja el diagnóstico de adenocarcinoma endometriode G1. Asimismo, la biopsia endometrial tiene también como resultado adenocarcinoma endometriode, lo que exige el diagnóstico diferencial entre tumor primario endometrial con metástasis ováricas versus tumor sincrónico. Se completa el estudio mediante inmunohistoquímica, con el que se comprueba que hay pérdida de expresión del gen *PTEN* y, por tanto, el diagnóstico es la sospecha de síndrome de Cowden (mutación presente en hasta el 80 % de los casos).

Se lleva el caso al comité de tumores y se decide completar la cirugía con histerectomía laparoscópica y prescribir tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia.

Paralelamente, en la exploración mamaria, se identifica una tumoración en el cuadrante superointerno de la mama izquierda. Se hace una biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por ecografía y se llega al diagnóstico de papiloma intraductal, por lo que se programa una tumorectomía guiada por arpón de la mama izquierda.

## Discusión

Este caso clínico presenta la dificultad de un diagnóstico simultáneo de cáncer de ovario tipo endometriode junto con cáncer endometrial del mismo tipo histológico, por lo que es importante determinar si se trata de tumores primarios sincrónicos o de un tumor metastásico. Al ser una paciente joven, los trastornos genéticos serían la primera opción que descartar y,

Figura 1. Ovario derecho

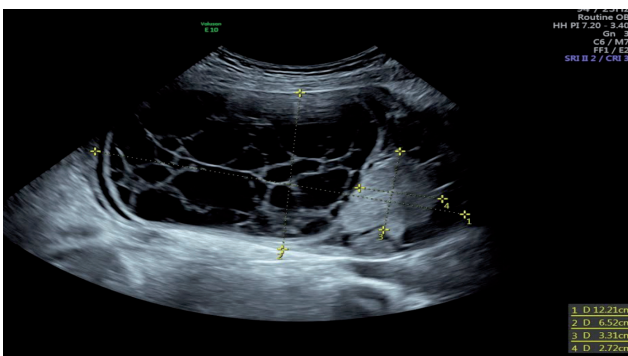


Figura 2. Ovario izquierdo

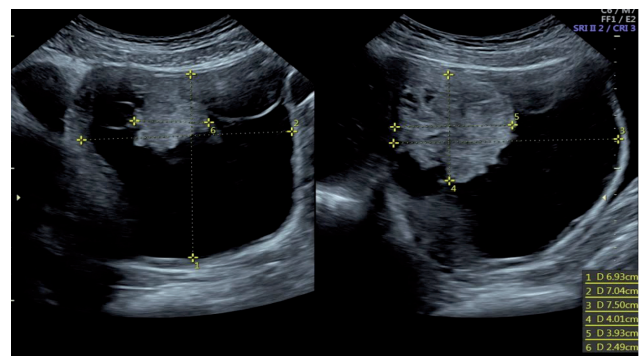


Figura 3. Útero regular en anteflexión

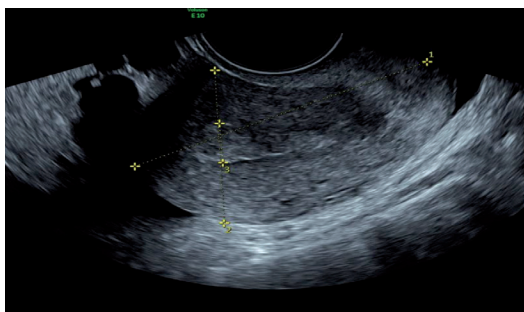
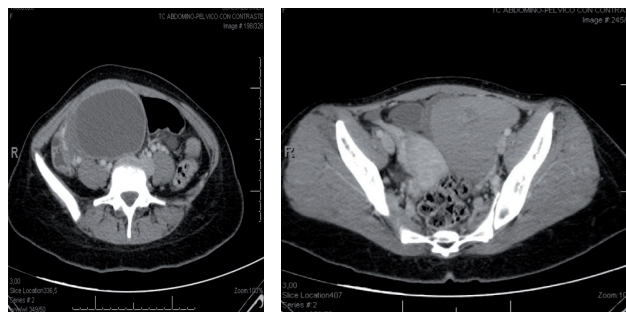


Figura 4. TAC abdominal (20/01/2017)



dentro de ellos, el diagnóstico diferencial se establecería entre las opciones siguientes:

- Síndrome de Lynch tipo II. El cáncer de endometrio es el segundo tumor más frecuentemente asociado a este síndrome (tras el colorrectal) y con frecuencia existen tumores sincrónicos de ovario asociados.
- Mutaciones en el gen *BRCA*. Tras el cáncer de mama, el cáncer de ovario es el tumor más frecuentemente asociado; de los posibles, el que se asocia más a menudo es el seroso.
- Otros (síndrome de Cowden). Se trata de la primera opción diagnóstica por las alteraciones inmunohistoquímicas; no obstante, en esta paciente no hay constancia de lesiones mucocutáneas ni de otras alteraciones patognomónicas.

El diagnóstico del síndrome de Cowden se establece basándonos en criterios patognomónicos, tales como lesiones mucocutáneas (triquilemomas, queratosis acra,

pápulas verrucosas o papulomas) o enfermedad de Lhermitte-Duclos; también se usan criterios mayores, como macrocefalia, cáncer de mama o de endometrio y cáncer no medular de tiroides; y criterios menores, como lipomas, fibromas, mastopatía fibroquística, lesiones tiroideas estructurales benignas, malformaciones u otras tumoraciones genitourinarias y retraso mental. Estos criterios clínicos se respaldan mediante técnicas inmunohistoquímicas que identifican las mutaciones del gen *PTEN* (cromosoma 10) presentes en la inmensa mayoría de los pacientes con el síndrome.

### Conclusión

Este caso clínico refleja la gran dificultad que supone el diagnóstico de enfermedades malignas en mujeres jóvenes, enfermedades que, a su vez, se suelen englobar en síndromes genéticos, por lo que el abordaje multidisciplinar y la anamnesis exhaustiva de los familiares nos permitirán llegar a un diagnóstico correcto, imprescindible para aplicar el tratamiento óptimo para estas pacientes.

### Bibliografía de consulta

- Baker WD, Soisson AP, Dodson MK. Endometrial cancer in a 14-year-old girl with Cowden syndrome: a case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(4):876-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.02052.x>
- DeLair DF, Soslow RA. Gynecologic manifestations of less commonly encountered hereditary syndromes. *Surg Pathol Clin.* 2016;9(2):269-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.path.2016.01.008>
- Elnaggar AC, Spunt SL, Smith W, Depas M, Santoso JT. Endometrial cancer in a 15-year-old girl: A complication of Cowden Syndrome. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2012;3:18-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gynor.2012.10.006>
- Neto N, Cunha TM. Do hereditary syndrome-related gynecologic cancer have any specific features? *Insights Imaging.* 2015;6(5):545-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13244-015-0425-x>
- Wong A, Ngeow J. Hereditary syndromes manifesting as endometrial carcinoma: How can pathological features aid risk assessment? *BioMed Res Int.* 2015;2015:219012. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/219012>



## Dermatología

# Nuevos tratamientos en dermatología pediátrica

**El desarrollo de nuevas terapias biológicas y de pequeñas moléculas está revolucionando el tratamiento de niños y adolescentes con enfermedades cutáneas graves inmunomediadas de difícil control con los fármacos convencionales.**

### Autores

Diana Camacho García, Pedro Rodríguez Jiménez, Ricardo Ruiz Rodríguez, Luis Pastor Llord, Elena Tévar Valiente

### Revisión

José Casas Rivero<sup>1</sup>

### Palabras clave

dermatitis atópica, alopecia areata, fármacos biológicos, fármacos inhibidores de JAK.

<https://www.ruberinternacional.es/es/cuadro-medico/equipos/equipo-clinica-dermatologica-internacional>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Ruber Internacional.

## Introducción

En los últimos años, se han logrado grandes avances terapéuticos en la dermatología pediátrica. En este artículo haremos un breve repaso de los agentes biológicos y los fármacos inhibidores de la Janus cinasa (iJAK) que han sido aprobados recientemente o están en fase de ensayo clínico para el tratamiento de pacientes con formas graves o moderadas de dermatitis atópica y de alopecia areata grave. Estos fármacos ofrecen nuevas opciones de tratamiento para los pacientes en este grupo de edad con una tasa de eficacia superior a la de las terapias convencionales y con muy buenos perfiles de seguridad.

## Nuevos fármacos para el tratamiento de la dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa con brotes de duración e intensidad variable y periodos de remisión aunque, en algunos casos, los síntomas pueden ser continuos. Los pacientes tienen lesiones cutáneas eritematosas que generan intenso picor, erosión por rascado y áreas liquenificadas (figura 1). Es una de las enfermedades cutáneas más frecuentes, con una prevalencia estimada en niños superior al 20 %. Las formas graves de DA producen alteraciones del sueño, así como problemas psicológicos y sociales que generan un gran impacto en la calidad de vida de los niños y de sus padres.

La DA se caracteriza por anomalías en la barrera cutánea con una respuesta inmune polarizada con predominio de la citocina Th2 en su fase aguda. La

vía Janus cinasa y transductores de la señal y activadores de la transcripción (JAK/STAT) desempeña un papel esencial en la desregulación de la respuesta inmunitaria en la DA, incluyendo la sobrerregulación de la respuesta Th2. Las citocinas de tipo 2 promueven el reclutamiento de eosinófilos, la sensación de picor provocada por la histamina, el engrosamiento de la piel y la propensión a padecer infecciones. Las interleucinas 13 y 14 (IL-4 e IL-13) desempeñan un papel clave en la patogénesis de esta entidad. Estas citocinas, a través de un receptor heterodímero de IL-4  $\alpha$  (IL-4R $\alpha$ ) / IL-13  $\alpha$ 1 (IL-13R $\alpha$ 1), activan la cascada de señalización STAT6/JAK1 y son responsables de estimular la diferenciación de células Th2 y la producción secundaria de IL-4 e IL-13, promotores a su vez de la producción de inmunoglobulina E (IgE) por los linfocitos B. También se ha demostrado que valores elevados de IL-4 en la piel afectada por DA actúan como inhibidores tanto de la diferenciación epidérmica como de la producción de péptidos antimicrobianos.

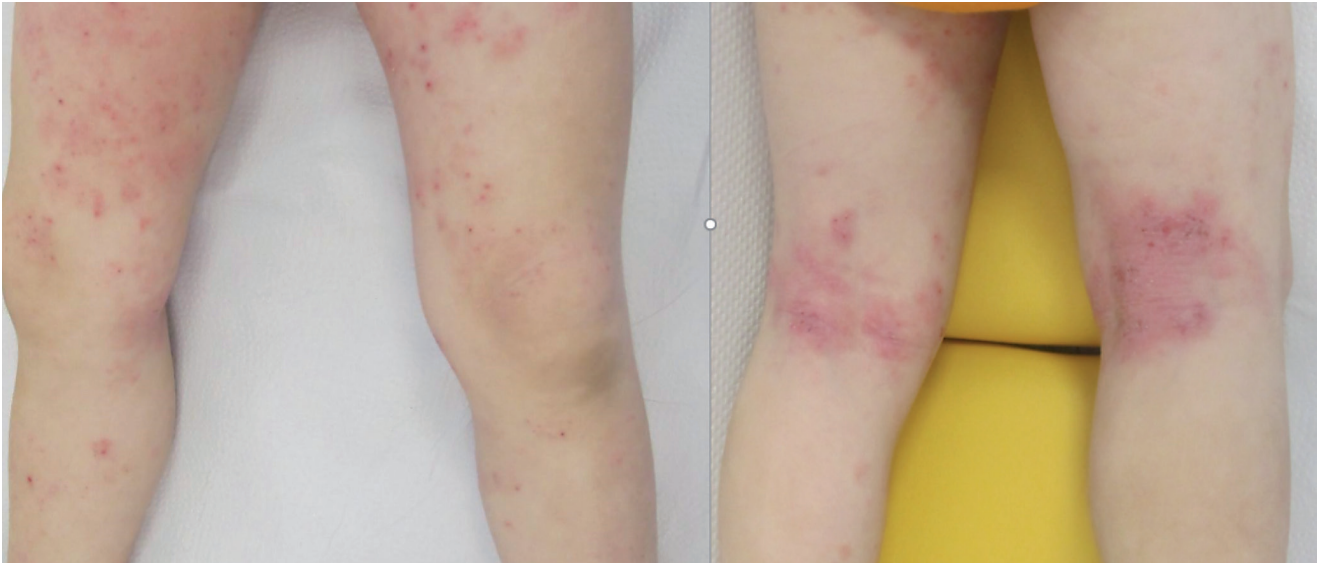
## Fármacos biológicos

Los fármacos biológicos disponibles para el tratamiento de la DA son dupilumab y tralokinumab. Los fármacos se administran de forma subcutánea, con la ventaja de que no se requieren pruebas de laboratorio ni monitorización especial durante el tratamiento salvo las revisiones clínicas rutinarias.

El dupilumab es un anticuerpo completamente humano que bloquea la señalización tanto de la IL-4 como de la IL-13. Está autorizado para el tratamiento



Figura 1. Placas eritematosas, liquenificadas y excoriadas de un niño con dermatitis atópica grave



de la DA de moderada a grave desde los 6 meses de edad. Para su aprobación en la edad pediátrica, el dupilumab demostró eficacia con respecto a un placebo en el ensayo fase 3 que se hizo en niños de edad de entre 6 meses y 6 años. En la semana 16, el 53 % de los pacientes del grupo del dupilumab experimentaron una mejoría en el índice de gravedad del eczema de, al menos, el 75 % (EASI-75); eso contrasta con el 11 % que presentó mejoría en el grupo tratado con placebo. La prevalencia general de acontecimientos adversos fue similar en ambos grupos. Los efectos adversos más frecuentes son la conjuntivitis y las reacciones en el punto de inyección. No hubo acontecimientos adversos graves relacionados con el dupilumab ni otros que llevaran a la interrupción del tratamiento.

El tralokinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une específicamente a la IL-13 y está aprobado para el tratamiento de la DA moderada a grave a partir de los 12 años. En los ensayos de fase 3, al menos el 30 % de los pacientes tratados con tralokinumab lograron una mejoría en el índice de gravedad del eczema en al menos el 75 % (EASI-75) frente al 6 % de los pacientes en el grupo placebo en la semana 16 y/o una mejora igual o superior a 4 puntos del prurito más intenso diario. Aproximadamente la mitad de los pacientes que obtuvieron dicha respuesta la mantuvieron hasta la semana 52. El uso de corticoides tópicos, cuando sea apropiado, podría proporcionar un efecto adicional a la eficacia general del tralokinumab. En cuanto a los efectos adversos, la mayoría de ellos fueron leves o moderados y no hubo que suspender el tratamiento por ninguno.

Además, recientemente, la Comisión Europea ha aceptado el uso de lebrikizumab para el tratamiento de la DA moderada a grave a partir de los 12 años. El lebrikizumab

es un anticuerpo monoclonal que se une a la IL-13 con gran afinidad. Es un fármaco que ha demostrado eficacia clínica a corto y largo plazo con el mantenimiento de respuesta clínica hasta los 2 años, tanto en monoterapia como en combinación con corticoesteroides tópicos. La aprobación de este fármaco se basa en tres estudios pivotaes de fase 3 en los que demostró una eficacia clínica a corto plazo en monoterapia en la semana 16 reduciendo la extensión y la gravedad de la enfermedad en al menos el 75 % (EASI-75) en casi 6 de cada 10 pacientes. En combinación con corticoesteroides tópicos, estos resultados se lograron en casi 7 de cada 10 pacientes. Casi el 80 % de los pacientes que respondieron al tratamiento en la semana 16 y continuaron el tratamiento tanto en monoterapia como en combinación con corticoesteroides tópicos durante dos años experimentaron un aclaramiento de la piel sostenido, alivio del picor y reducción de la gravedad de la enfermedad. La mayoría de los acontecimientos adversos en todos los estudios fueron de intensidad leve o moderada y no condujeron a la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes fueron conjuntivitis y reacciones en el lugar de inyección.

### Fármacos iJAK

En cuanto a los fármacos iJAK, los tres fármacos autorizados para tratar la DA en pacientes adultos son baricitinib, upadacitinib y abrocitinib. Sin embargo, el único que está aprobado para el tratamiento de niños de 12 años en adelante es el upadacitinib. Los iJAK son fármacos orales que tienen un inicio de acción muy rápido. En comparación con los fármacos biológicos, son más rápidos en obtener mejoría clínica evidente si bien posteriormente esa mejoría se iguala a medida que se continúa con el tratamiento. En cuanto a los efectos adversos, son más amplios

y variables según el fármaco que se utiliza. Los más frecuentes son infecciones de las vías respiratorias altas. En concreto, con el upadacitinib, pueden aparecer reacciones acneiformes que, habitualmente, se controlan con tratamiento tópico. No se ha observado que aumenten los eventos cardiovasculares graves en pacientes con DA tratados con iJAK. Antes de prescribir tratamientos con estos fármacos, se debe descartar que haya infección tuberculosa latente y debemos solicitar serologías para virus de la hepatitis B y C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Durante el tratamiento, hay que hacer revisiones periódicas y análisis cada 3 meses.

### Nuevos fármacos para el tratamiento de la alopecia areata grave

La alopecia areata (AA) es un trastorno que provoca pérdida de cabello, con recaídas y remisiones, y produce un significativo deterioro psicológico y socioeconómico (figura 2). La mayoría de los casos son leves y remiten de forma espontánea, pero los que no remiten siguen a menudo un curso clínico prolongado. Los casos más graves pueden dar lugar a alopecia total (pérdida de todo el pelo del cuero cabelludo) o alopecia universal (pérdida del pelo de toda la superficie corporal).

En la fisiopatología de la AA están implicados los linfocitos T CD8+, el interferón  $\gamma$ , la interleucina 15 y la vía de señalización de la JAK.

El baricitinib es un inhibidor reversible de la JAK1 y la JAK2 aprobado para el tratamiento de la AA grave en adultos. Aunque aún no está autorizado su uso en la infancia, ya hay ensayos en fase 3 para pacientes de 6 a 18 años y existe cierta evidencia científica que avala la seguridad del uso de este fármaco para el tratamiento de la AA grave en menores de 18 años con una tasa de eficacia superior a la de los tratamientos clásicos. Además, se ha observado que los fármacos iJAK son menos eficaces cuanto mayor es el tiempo de evolución de la AA; por tanto, se aconseja no demorar el tratamiento con estos fármacos más de 2 años tras el inicio de la enfermedad.

Además, recientemente se ha aprobado el fármaco ritlecitinib para tratar la AA grave en mayores de 12 años. Es el primer fármaco que inhibe selectivamente la

Figura 2. Placas alopécicas de diversos tamaños salpicadas por el cuero cabelludo en un adolescente con alopecia areata



JAK3. Los ensayos clínicos mostraron que el 13,4 % de los adultos y adolescentes tratados con ritlecitinib tuvieron una repoblación del 90 % o más del cuero cabelludo tras 24 semanas de tratamiento, frente al 1,5 % de los tratados con placebo.

Otros fármacos iJAK, como el tofacitinib, se han empleado en la edad pediátrica fuera de ficha técnica con buenos resultados y buena tolerancia al tratamiento.

En general, los iJAK son tratamientos que se deben usar a largo plazo en el tratamiento de la AA grave, ya que son frecuentes las recaídas al bajar la dosis o suspender el tratamiento. Pese a ello, se ha observado que los pacientes vuelven a responder de forma adecuada al reintroducir el tratamiento.

### Conclusiones

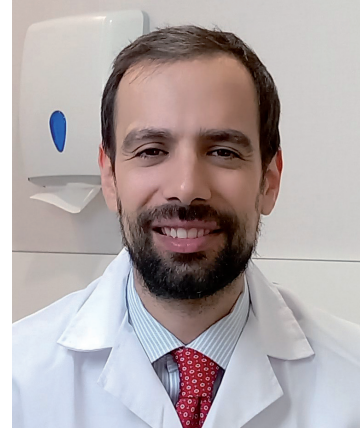
La aprobación de nuevos fármacos biológicos y fármacos iJAK abre una nueva ventana terapéutica a pacientes en edad pediátrica con formas graves de DA y AA con mejoría de la calidad de vida de los niños y de su familia. Al ser fármacos de reciente introducción, faltan estudios que avalen la seguridad a largo plazo en este grupo de población.

#### Bibliografía de consulta

- Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151-68. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00588-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00588-2)
- King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1687-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110343>
- Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10356):908-19. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01539-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01539-2)

Dermatología

# Por qué la cirugía de Mohs es el mejor tratamiento del cáncer de piel



**La cirugía de Mohs permite extirpar tumores cutáneos con un margen estrecho mediante un corte biselado que permite el análisis *in situ* total del borde quirúrgico. Por tanto, el mismo día de la operación tenemos la seguridad de que hemos eliminado el tumor y, a largo plazo, mayor tranquilidad, ya que la tasa de recidiva es menor. Además, el margen estrecho permite un ahorro de tejido sano inicial, lo que aumenta la posibilidad de que el resultado estético sea mejor.**

## Autores

Pedro Rodríguez-Jiménez,  
Diana Camacho García,  
Luis Pastor-Llord

## Revisión

César Casado Sánchez<sup>1</sup>

## Palabras clave

cirugía de Mohs, carcinoma basocelular, cáncer de piel.

<https://www.ruberinternacional.es/es/cuadro-medico/equipos/equipo-clinica-dermatologica-internacional>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía Plástica. Hospital Ruber Internacional.

## Introducción

La cirugía micrográfica de Mohs (MMS) es una técnica quirúrgica especializada para extirpar cánceres cutáneos localmente invasivos y de alto riesgo. La MMS proporciona una tasa de curación elevada con la preservación máxima del tejido no afectado. A diferencia de la extirpación estándar, en la que solo se evalúa una pequeña porción de los márgenes, en la MMS las muestras se cortan en secciones horizontales, que permiten la evaluación de todos los márgenes periféricos y profundos del tumor.

## Revisión

La cirugía la lleva a cabo bajo anestesia local un cirujano dermatológico formalmente capacitado en dermatología y con entrenamiento en MMS, oncología cutánea y cirugía dermatológica. El tumor se extirpa en ángulo oblicuo. Por su parte, la muestra biselada se mapea para su orientación histológica, se secciona y se procesa en secciones horizontales congeladas para, a partir de estas, evaluar microscópicamente todos los márgenes periféricos y profundos del tumor.

Para tumores superficiales, la exéresis inicial es superficial, mientras que, para los cánceres con infiltración profunda, la profundidad de la exéresis se puede extender hasta el tejido subcutáneo. Antes de retirar

el tejido, se practican cortes de referencia que se extienden desde el tejido hasta los bordes de la herida (por ejemplo, en las posiciones de las 12, 3, 6 y 9 en punto) para mantener una orientación anatómica precisa. Se crea un diagrama o mapa de Mohs del defecto quirúrgico con puntos de referencia anatómicos y la ubicación de los cortes de referencia.

El tejido extirpado y el mapa de Mohs se transfieren al laboratorio de anatomía patológica para que se procese el tejido congelado con cuidado de preservar su orientación. La herida quirúrgica se cubre y el paciente espera los resultados del examen de márgenes.

El tumor residual identificado en el examen histológico se marca en un diagrama o mapa para guiar la extirpación en etapas subsiguientes hasta lograr márgenes negativos.

En el laboratorio, el tejido se subdivide en piezas más pequeñas según sea necesario para adaptarlas a un portamuestras de criostato y una lámina de microscopio. Las piezas se numeran secuencialmente y los bordes cortados se codifican con dos o más tintes para que la orientación y la identificación sean precisas. La subdivisión, numeración y patrón de tinción se registran cuidadosamente en el mapa de Mohs.

Para permitir el examen completo de los márgenes quirúrgicos periféricos y profundos, se aplana el borde de la piel inclinado, y el tejido se invierte y se orienta de manera que el margen profundo y el borde de la piel estén alineados en un plano horizontal. El tejido se corta en un criostato en el plano horizontal en secciones congeladas de 5 a 7 µm de grosor. El tejido seccionado se fija y se tiñe con hematoxilina y eosina, o bien azul de toluidina, procesado de manera estándar.

El patólogo y el cirujano evalúan los márgenes de las secciones congeladas en busca de cáncer de piel residual y marcan las extensiones tumorales subclínicas en el mapa. Se extirpa un segundo nivel de tejido de la herida en la ubicación exacta del tumor residual con preservación de tejido no afectado. Este proceso se repite hasta que no se logre un plano libre de tumor.

Los tipos de malignidades más comúnmente tratados con la MMS son el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma de células escamosas (CCE). Presentamos 10 razones por las que la MMS es mejor que la escisión simple convencional:

1. Es la técnica con menor tasa de recurrencia para los carcinomas. Cuando operamos a un paciente es de máximo interés que el tumor no vuelva y, al seguir a los pacientes durante varios años, sabemos que la probabilidad de que el tumor recurra es mucho más baja con esta técnica.

2. Ahorra tejido en zonas sensibles. Con esta técnica conseguimos sacrificar menos piel sana y es más fácil evitar desfiguramientos o, incluso, amputaciones.

3. Es la técnica preferente para tumores localmente invasivos. Hay tumores altamente invasivos, como el sarcoma cutáneo, difíciles de tratar incluso cuando se usan márgenes muy amplios. Se ha visto que con la cirugía de Mohs en su variante en diferido la tasa de reaparición de esos tumores tan agresivos es más baja.

4. Tumores raros. Hay tumores muy poco frecuentes, para cuyo tratamiento no tenemos pruebas científicas suficientes. En estos casos, la cirugía de Mohs les ofrece tranquilidad al paciente y al médico.

5. Evita sorpresas. A veces, al practicar la cirugía de Mohs, encontramos un defecto quirúrgico mucho más grande de lo esperado. En esos casos, si hubiéramos hecho una cirugía normal, seguramente nos hubiéramos dejado tumor, lo que hubiera sido un problema importante para el paciente.

6. Permite cierres complejos. Al tener los márgenes libres, podemos hacer la reconstrucción más adecuada sin miedo a que esta tenga algún impacto oncológico.

Figura 1. Resumen del procedimiento de cirugía de Mohs

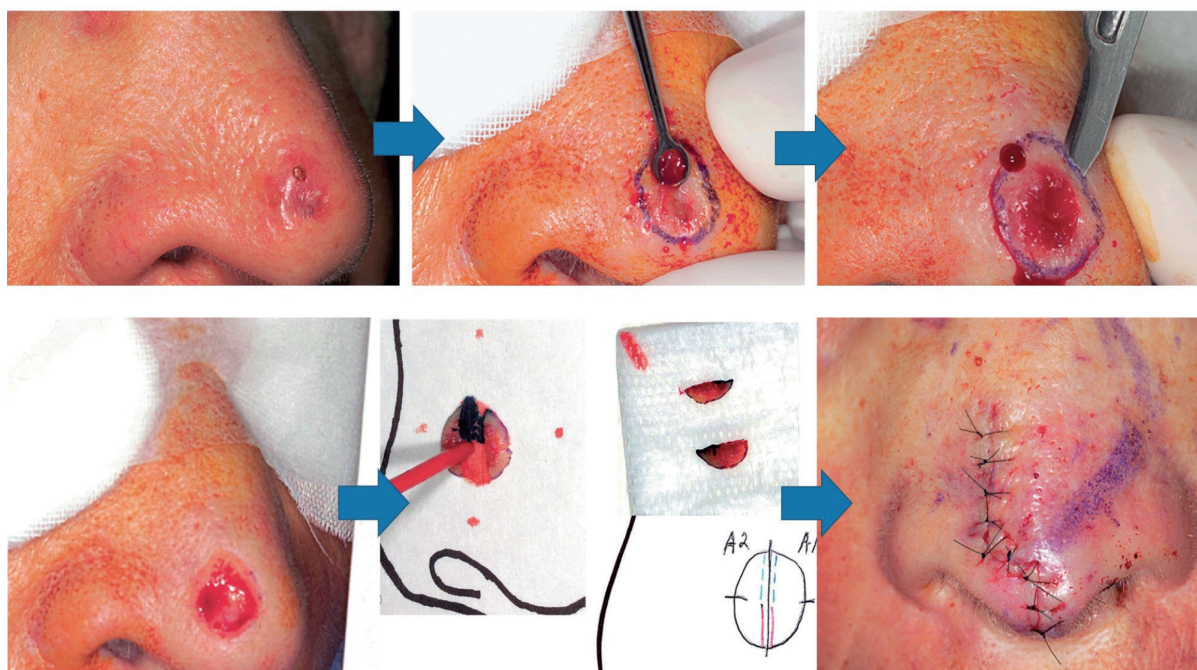
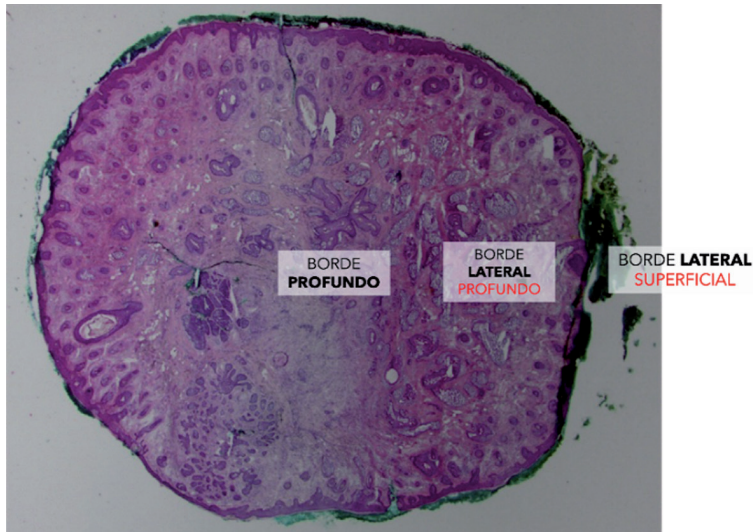


Figura 2. Corte histológico horizontal de un primer pase de cirugía de Mohs



7. Menos desgaste. Según un estudio de 2021 hecho en Estados Unidos, los cirujanos que practican la técnica de Mohs tienen más resiliencia y se adaptan mejor a las situaciones de estrés. Eso es positivo para los pacientes.

8. Es costoefectiva. Se ha demostrado que, aunque sea una cirugía de coste más elevado que la simple, sale a cuenta tanto para el paciente individual como para el sistema sanitario porque evita tratamientos y consultas futuras.

9. Se complementa muy bien. La cirugía de Mohs evoluciona y se adapta a técnicas novedosas, como la dermatoscopia, la microscopía confocal o la realidad aumentada, con lo que su eficiencia mejora cada vez más.

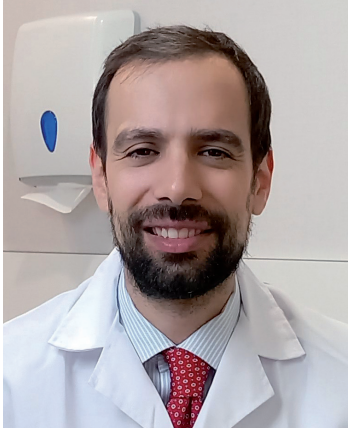
10. Satisface más al paciente. En virtud de las razones anteriores, se ha demostrado que, en general, el paciente está más satisfecho, ya que obtiene el resultado inmediatamente y es consciente del ahorro de tejido sano circundante.

### Conclusión

Con la cirugía de Mohs conseguimos un margen estrecho inicial y, por tanto, mejor resultado cosmético. Además, evaluamos totalmente los bordes, por lo que el mismo día de la operación tenemos la seguridad de que hemos eliminado el tumor y, a largo plazo, mayor tranquilidad, ya que la probabilidad de que reaparezca es menor.

### Bibliografía de consulta

- Ad Hoc Task Force, Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, Fazio MJ, Storrs PA, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):531-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.06.009>
- Mosterd K, Krekels GAM, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BAB, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol*. 2008;9(12):1149-56. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70260-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70260-2)
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15(4):424-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1989.tb03249.x>



## Dermatología

# Baricitinib en el tratamiento de alopecia areata total

**El baricitinib es un principio activo (de administración por vía oral) inhibidor de la vía de la cinasa Janus indicado para la alopecia areata extensa. Se trata de una molécula pequeña que modula de forma eficaz el sistema inmunitario y reduce la actividad inflamatoria sobre el folículo piloso, lo que permite recuperar parcial o totalmente el pelo en un porcentaje significativo de pacientes. Los ensayos clínicos realizados con este principio han mostrado resultados favorables de efectividad y seguridad, lo cual ha ocasionado que sea el primer tratamiento sistémico que ha recibido la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la Food and Drug Administration (FDA) para la alopecia areata.**

### Autores

Pedro Rodríguez-Jiménez,  
Elena Tévar Valiente,  
Diana Camacho García

### Revisión

Andrés González Sánchez<sup>1</sup>

### Palabras clave

iJAK, baricitinib, alopecia areata, enfermedades autoinmunes.

<https://www.ruberinternacional.es/es/cuadro-medico/equipos/equipo-clinica-dermatologica-internacional>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Ruber Internacional.

## Introducción

La alopecia areata (AA) es una forma no cicatricial de pérdida de cabello caracterizada por parches bien definidos de alopecia, que afecta al cuero cabelludo y, menos comúnmente, provoca la pérdida de cabello casi completa o total en el cuero cabelludo y en el cuerpo. En un modelo murino de AA, la sobreexpresión de interleucina 15 en los folículos pilosos lleva al reclutamiento y activación de células T CD8, que, a su vez, producen interferón  $\gamma$ , lo que activa aún más las células epiteliales de los folículos pilosos. La señalización celular a través de interferón  $\gamma$  e interleucina 15 ocurre a través de la familia de enzimas Janus cinasa (JAK) y se ha descubierto que los inhibidores de JAK revierten la enfermedad. En particular, el inhibidor de JAK1/2, ruxolitinib, se ha mostrado hasta el momento como el tratamiento más eficaz.

## Caso clínico

Un varón de 43 años con una historia de alopecia areata total acudió a consulta tras haber seguido el tratamiento con corticoesteroides locales (tópicos e

infiltrados). Tras valorar las alternativas terapéuticas, se recomendó iniciar el tratamiento con baricitinib en dosis de 4 mg/día con una repoblación completa en 12 meses.

La utilización de baricitinib en el tratamiento de la alopecia areata ha generado un interés considerable, ya que es un iJAK selectivo y parece que tiene un beneficio potencial en la restauración del crecimiento capilar. Los estudios preliminares sobre fármacos iJAK, que podrían modular la respuesta inmunitaria asociada a la alopecia areata, llevaron al diseño de un ensayo en fase III de una enfermedad autoinmune. Este ensayo ha llevado a la aprobación de baricitinib para su uso en los casos de alopecia areata grave.

Uno de los principales beneficios observados en el uso de baricitinib es la mejora significativa en pacientes con alopecia areata, con una tasa de respuesta completa esperada de, aproximadamente, el 40 %.

No obstante, es fundamental considerar los riesgos asociados al uso de baricitinib. Como agente inmunomodulador, existe la posibilidad de que tenga efectos

Figura 1. Imágenes basales pretratamiento



Figura 2. Imágenes basales postratamiento



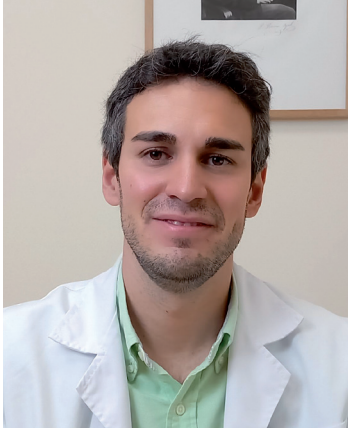
adversos, entre ellos, infecciones oportunistas y cambios en las células sanguíneas. La administración a largo plazo podría aumentar el riesgo de eventos adversos, lo que destaca la importancia de una monitorización constante durante el tratamiento. Además, el perfil de seguridad a largo plazo de baricitinib en el contexto específico de alopecia areata aún no está completamente establecido. La necesidad de un tratamiento continuo para mantener los beneficios observados plantea interrogantes sobre la duración óptima del uso y sus posibles implicaciones a largo plazo.

### Conclusión

En definitiva, aunque baricitinib muestra muy buenos resultados en el tratamiento de la alopecia areata al estimular el crecimiento capilar, los riesgos asociados con su uso, especialmente a largo plazo, deben evaluarse con rigor. La toma de decisiones clínicas debe basarse en un equilibrio cuidadoso entre los beneficios observados y los riesgos potenciales asociados al enfoque terapéutico.

### Bibliografía de consulta

- King B, Mostaghimi A, Shimomura Y, Zlotogorski A, Choi G-S, Blume-Peytavi U, et al. Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from two randomized clinical trials. *Br J Dermatol*. 2023;188(2):218-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljac059>
- King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1687-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110343>
- Moussa A, Eisman S, Kazmi A, Poa J, Chitreddy V, Rathnayake D, et al. Treatment of moderate-to-severe alopecia areata in adolescents with baricitinib: A retrospective review of 29 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(5):1194-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.12.03>



## Neurología

# Lecanemab y Donanemab en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

**No existe en la actualidad un tratamiento que modifique el curso de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, lecanemab y donanemab son las sustancias que han demostrado enlentecer entre el 22 y el 35 % la progresión de la enfermedad en fases iniciales actuando sobre el  $\beta$ -amiloide cerebral.**

### Autores

Víctor Antonio Blanco Palmero

### Revisión

Alberto Rodríguez López<sup>1</sup>

### Palabras clave

enfermedad de Alzheimer, lecanemab, donanemab,  $\beta$ -amiloide.

<https://www.ruberinternacional.es/es/especialidades/neurologia/cuadro-medico/servicio-neurologia>

<sup>1</sup> Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional.

## Introducción

En el momento actual solo disponemos de tratamientos sintomáticos para la enfermedad de Alzheimer. No obstante, en los últimos años se han encontrado pruebas que indican que la eliminación del  $\beta$ -amiloide cerebral puede alterar el curso de la enfermedad y enlentecer su progresión.

Según la hipótesis de la cascada amiloide, el depósito de  $\beta$ -amiloide en el cerebro es un suceso precoz en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Este depósito conduciría a la agregación de la proteína tau en forma de ovillos neurofibrilares y a otros signos característicos de la enfermedad que, a su vez, conducirían a la degeneración neuronal y a la aparición de los síntomas clínicos.

Lecanemab y donanemab son dos anticuerpos monoclonales humanizados de clase IgG1 dirigidos contra distintos epítomos de la proteína  $\beta$ -amiloide cuyo objetivo es reducir los depósitos cerebrales de esta proteína. En el año 2023 se han presentado los resultados de dos ensayos clínicos de fase 3 con esos fármacos: Clarity AD con lecanemab (1) y TRAILBLAZER-ALZ 2 con donanemab (2). Dichos resultados indican que a los 18 meses de seguimiento ambos fármacos son eficaces para disminuir la carga de  $\beta$ -amiloide y para enlentecer la progresión de varias medidas cognitivas y funcionales.

## Material y métodos

Clarity AD fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Su objetivo principal fue valorar la eficacia del lecanemab para producir un cambio en la escala Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SB) tras 18 meses de seguimiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer en fases iniciales. De todos los pacientes, a 898 se les administró lecanemab, y a 897, placebo.

La escala CDR-SB recoge información cognitiva y funcional, y se ha usado habitualmente como la variable respuesta en otros ensayos clínicos similares. Su rango oscila entre 0 y 18, y la puntuación entre 0,5 y 6 indica enfermedad de Alzheimer en fases iniciales.

Dentro de los objetivos secundarios, se analizó el cambio en la carga de  $\beta$ -amiloide cerebral medido por tomografía por emisión de positrones (PET), en la puntuación de la 14-item Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog14) y en la escala de funcionalidad Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment (ADCS-MCI-ADL), entre otros. En un subgrupo de pacientes también se analizaron cambios en distintos biomarcadores, tanto en plasma como en líquido cefalorraquídeo.



Por su parte, TRAILBLAZER-ALZ 2 fue un ensayo similar que valoró la eficacia del donanemab utilizando la Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS) como objetivo primario. De forma análoga a la escala CDR-SB, captura aspectos cognitivos y funcionales. Tiene un rango entre 0 y 144 y puntuaciones más bajas indican un mayor deterioro. De todos los pacientes, a 860 se les administró donanemab, y a 876, placebo.

La principal diferencia en el diseño con respecto al de Clarity AD consiste en que en este ensayo se requería la presencia de patología tau medida por PET (<sup>18</sup>F-flortaucipir). Esto permitió estratificar la aleatorización en función de la carga de tau y, por tanto, no permite una comparación directa de la eficacia de ambos anticuerpos. Otras características relevantes del diseño se resumen en la tabla 1.

## Resultados

En el ensayo Clarity AD, la puntuación en la escala CDR-SB al inicio era de 3,2 en ambos grupos. A los

18 meses, el cambio observado fue de 1,21 en el grupo tratado con lecanemab y de 1,66 en el grupo placebo (diferencia: -0,45; IC 95 %: -0,67 a -0,23), lo que supone el 27 % menos de declive en el grupo experimental.

Los resultados obtenidos en los objetivos secundarios estuvieron en la misma línea. Se identificó una reducción consistente en la carga de  $\beta$ -amiloide cerebral (-59,12 centiloide; IC 95 %: -62,6 a -55,6), de forma que la carga media al final del estudio en el grupo tratado fue inferior a 30 centiloide (umbral habitual de positividad). En las escalas cognitivas y funcionales secundarias, el grupo que recibió lecanemab empeoró entre el 23 y el 36 % menos. Los análisis de biomarcadores plasmáticos y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) también mejoraron en el grupo tratado, salvo los neurofilamentos ligeros del LCR.

En cuanto al ensayo TRAILBLAZER-ALZ 2, el empeoramiento observado en la escala iADRS a las 76 semanas fue el 2,92 % menor en el grupo que recibió donanemab (IC 95 %: 1,51 a 4,33); es decir, resultó en

Tabla 1. Aspectos más relevantes del diseño

	Lecanemab (Clarity AD)	Donanemab (TRAILBLAZER-ALZ 2)
<b>Edad</b>	50-90 años	60-85 años
<b>Diagnóstico</b>	Deterioro cognitivo leve o demencia leve por enfermedad de Alzheimer (NIA-AA 2011)	Deterioro cognitivo leve o demencia leve por enfermedad de Alzheimer (NIA-AA 2018)
<b>Memoria</b>	Alteración objetiva (desviación $\geq$ 1 SD en WMS-IV LMII)	Cambio progresivo de la memoria reportado por el informador o paciente ( $\geq$ 6 meses)
<b>MMSE</b>	22-30	20-28
<b>Positividad de amiloide</b>	PET o CSF	PET ( $\geq$ 37 centiloide)
<b>Carga tau</b>	No requerida	PET (SUVR > 1,10)
<b>Duración</b>	78 semanas	76 semanas
<b>n</b>	1795 (898 activo vs. 897 placebo)	1736 (860 activo vs. 876 placebo)
<b>IACE, memantina</b>	Permitidos	Permitidos
<b>Posología</b>	10 mg/kg/2 semanas intravenoso	700 mg/4 semanas (3 dosis), 1400 mg/4 semanas intravenoso
<b>Objetivo principal</b>	CDR-SB	iADRS
<b>Objetivos secundarios</b>	Carga PET-amiloide, ADAS-Cog14, ADCOMS, ADCS-MCI-ADL, CSF ( $A\beta_{40}$ , $A\beta_{42}$ , t-tau, p-tau-181, neurogranina, NfL), plasma ( $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ , p-tau-181, GFAP, NfL), carga PET-tau, vMRI	CDR-SB, ADAS-Cog13, ADCS-iADL, MMSE, carga PET-amiloide, carga PET-tau, vMRI, plasma (p-tau-217)

**Nota.** ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive): escala cognitiva para la evaluación de la enfermedad de Alzheimer; ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score): puntuación compuesta de la enfermedad de Alzheimer; ADCS-iADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living inventory): estudio cooperativo de la EA - inventario instrumental de actividades diarias; ADCS-MCI-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment): estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer - escala de actividades instrumentales para su uso en deterioro cognitivo leve; PET: tomografía por emisión de positrones; CSF: líquido cefalorraquídeo; GFAP: proteína ácida fibrilar glial; IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina); MMSE (Mini-Mental State Examination): miniexamen del estado mental; NfL: neurofilamentos ligeros; NIA-AA (National Institute on Aging - Alzheimer's Association): Instituto Nacional sobre el Envejecimiento - Asociación de Alzheimer; SUVR (Standardized Uptake Value Ratio): ratio del valor de captación estandarizado; vMRI: volumetría por resonancia magnética; WMS-IV LMII (Wechsler Memory Scale Fourth Edition Logical Memory II): versión IV de la Escala de Memoria de Wechsler - Memoria lógica II; CDR-SB (Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes): valoración clínica de demencia - suma de cajas; iADRS (Alzheimer Disease Rating Scale): escala integrada de evaluación de la enfermedad de Alzheimer.

un enlentecimiento del 22,3 % con respecto al grupo placebo. El empeoramiento observado fue aún menor en el subgrupo con carga de proteína tau media/baja ( $n = 1182$ ; 588 vs. 594), en el que el enlentecimiento fue del 35,1 %. En el resto de las escalas cognitivas y funcionales, incluida la CDR-SB, la magnitud de las diferencias fue similar. La reducción absoluta de  $\beta$ -amiloide cerebral fue incluso mayor que en el estudio Clarity AD (-86,3 centiloides), de forma que más del 75 % de las personas tratadas fueron amiloide negativo al final del estudio (tabla 2).

En cuanto a las reacciones adversas, la aparición de alteraciones en la neuroimagen asociadas al amiloide (ARIA) es la más relevante y se considera una reacción adversa común a todos los anticuerpos anti-amiloide. Pueden ser de tipo inflamatorio (ARIA-E) o hemorrágico (ARIA-H);

de ambas, las primeras son más relevantes y pueden aparecer en combinación. El lecanemab produjo ARIA-E en el 12,6 % de los pacientes que recibieron el fármaco, mientras que el donanemab las produjo en el 24,0 %. En ambos ensayos, aproximadamente el 75 % de las ARIA-E fueron asintomáticas, aunque ocasionalmente (menos del 1,5 % de los pacientes de ambos grupos experimentales) aparecieron síntomas graves. Se atribuyeron al fármaco 3 muertes del grupo tratado con donanemab.

### Discusión

Los resultados de ambos ensayos demuestran que tanto el lecanemab como el donanemab son eficaces para enlentecer la progresión de la enfermedad de Alzheimer en fases iniciales tras 18 meses de tratamiento, a expensas de la disminución del valor de  $\beta$ -amiloide

Tabla 2. Resumen de resultados

	Lecanemab (Clarity AD)	Donanemab (TRAILBLAZER-ALZ 2)	
		Carga de proteína tau en PET baja/media	Total cohorte
<b>Objetivo principal</b>	<b>CDR-SB (27 %)</b> Lecanemab: 1,21 Placebo: 1,66 Diferencia: -0,45 (-0,67 a -0,23)	<b>iADRS (35 %)</b> Donanemab: -6,02 Placebo: -9,27 Diferencia: 3,25 (1,88 a 4,62)	<b>iADRS (22 %)</b> Donanemab: -10,19 Placebo: -13,11 Diferencia: 2,92 (1,51 a 4,33)
<b>Objetivos secundarios</b>	<b>ADCOMS (23 %)</b> Lecanemab: 0,164 Placebo: 0,214 Diferencia: -0,050 (-0,074 a -0,027)	<b>CDR-SB (37 %)</b> Donanemab: 1,16 Placebo: 1,84 Diferencia: -0,68 (-0,94 a -0,42)	<b>CDR-SB (29 %)</b> Donanemab: 1,66 Placebo: 2,33 Diferencia: -0,67 (-0,92 a -0,43)
	<b>ADAS-Cog14 (26 %)</b> Lecanemab: 4,14 Placebo: 5,58 Diferencia: -1,44 (-2,27 a -0,61)	<b>ADAS-Cog13 (32 %)</b> Donanemab: 3,17 Placebo: 4,69 Diferencia: -1,52 (-2,2 a -0,79)	<b>ADAS-Cog13 (20 %)</b> Donanemab: 5,46 Placebo: 6,79 Diferencia: -1,33 (-2,09 a -0,57)
	<b>ADCS-MCI-ADL (36 %)</b> Lecanemab: -3,5 Placebo: -5,5 Diferencia: 2,0 (1,2 a 2,8)	<b>ADCS-iADL (40 %)</b> Donanemab: -2,76 Placebo: -4,59 Diferencia: 1,83 (0,91 a 2,75)	<b>ADCS-iADL (28 %)</b> Donanemab: -4,42 Placebo: -6,13 Diferencia: 1,70 (0,84 a 2,57)
	<b>PET-amiloide</b> Lecanemab: -55,48 Placebo: 3,64 Diferencia: -59,12 (-62,6 a -55,6)	<b>PET-amiloide</b> Donanemab: -88,0 Placebo: 0,2 Diferencia: -88,2	<b>PET-amiloide</b> Donanemab: -87,0 Placebo: -0,7 Diferencia: -86,3
<b>Reacciones adversas</b>	<b>ARIA</b> Lecanemab: 21,5 % Placebo: 9,5 %	<b>ARIA</b> Donanemab: 36,8 % Placebo: 14,9 %	
	<b>ARIA-E</b> Lecanemab: 12,6 % (sintomáticas: 2,8 %, graves: 0,8 %) Placebo: 1,7 %	<b>ARIA-E</b> Donanemab: 24,0 % (sintomáticas: 6,1 %, graves: 1,5 %) Placebo: 2,1 %	
	<b>Reacciones infusión</b> Lecanemab: 26,4 % (graves: 1,2 %) Placebo: 7,4 %	<b>Reacciones infusión</b> Donanemab: 8,7 % (graves: 0,4 %) Placebo: 0,5 %	
	<b>Muertes</b> Lecanemab: 0,7 % Placebo: 0,8 %	<b>Muertes</b> Donanemab: 1,9 % (3 atribuidas al fármaco) Placebo: 1,1 %	

cerebral. Por ello, la Food and Drug Administration (FDA) concedió la aprobación plena del lecanemab en julio de 2023 y se espera que próximamente se pronuncie en el mismo sentido en relación con el donanemab. Ambos fármacos están también siendo evaluados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

A diferencia del aducanumab —que la FDA aprobó de forma acelerada en 2021 apoyándose en su capacidad para disminuir la carga de amiloide, pero sin demostrar una utilidad clínica clara—, se demostró que ambos fármacos producían mejorías en prácticamente todas las escalas cognitivas y funcionales contempladas en el análisis. No obstante, la magnitud del beneficio es modesta y en la actualidad se debate si los resultados observados representan o no una utilidad clínicamente relevante. Aunque, como es lógico, implica cierto grado de subjetividad, algunos estudios analizan la cuestión (3) y sitúan un cambio clínicamente significativo en torno a 1 punto en la escala CDR-SB en la fase de deterioro cognitivo leve.

Por comparativa, los estudios con donepezilo muestran un cambio en la CDR-SB similar a la objetivada con estos fármacos. No obstante, mientras que los beneficios del primero se identifican en los primeros 6 meses y tienden a desaparecer con el paso del tiempo, se espera que con las nuevas terapias (que se dirigen contra el mecanismo fisiopatológico subyacente y se les presupone, por tanto, un efecto modificador) las diferencias con respecto a los sujetos no tratados vayan siendo más apreciables con la progresión de la enfermedad. Puesto que aún no disponemos de datos a largo plazo, de momento esto queda en el terreno de la especulación.

Por último, aunque ambos fármacos hayan demostrado ser seguros y las reacciones adversas sean en general leves, en torno al 1 % de los pacientes pueden desarrollar reacciones graves, sobre todo relacionadas con las ARIA. Puesto que la frecuencia de estas es mayor entre los portadores de *APOE*  $\epsilon$ 4 y en anticoagulados, será fundamental la selección adecuada de los pacientes que recibirán estas terapias.

---

#### Bibliografía

1. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
2. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks JD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>
3. Andrews JS, Desai U, Kirson NY, Zichlin ML, Ball DE, Matthews BR. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimer's Dement (N Y)*. 2019;5(1):354-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.06.005>



## Neurología

# Actualización en el tratamiento de la migraña

**La migraña es una enfermedad frecuente en la población general y con predominio en mujeres. A pesar de que afecta de forma significativa a la calidad de vida, muchos pacientes no están diagnosticados. En el momento actual disponemos de tratamientos que disminuyen la duración, la frecuencia y la intensidad de los ataques de migraña.**

### Autores

Elena Riva Amarante,  
Oriol Franch Ubía

### Revisión

Nuria González García<sup>1</sup>

### Palabras clave

migraña, tratamiento preventivo, tratamiento sintomático, anticuerpos monoclonales anti-CGRP, gepantes.

<https://www.ruberinternacional.es/es/especialidades/neurologia/cuadro-medico/servicio-neurologia>

<sup>1</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos.

## Introducción

La migraña es una enfermedad neurológica crónica, frecuente e incapacitante, que cursa con episodios recurrentes de cefalea. Afecta al 14 % de la población mundial y en España la padecen más de 5 millones de personas, el 80 % de las cuales son mujeres. Según el Estudio Global de la Carga de Enfermedades, constituye la primera causa de discapacidad en menores de 50 años.

## Etiología

La causa exacta de la migraña es desconocida. Hay pruebas de la importancia del factor genético, ya que es frecuente que los pacientes con migraña tengan antecedentes familiares. El dolor se desencadena a través de la activación del sistema trigémino-vascular con la liberación de diversos neuropéptidos que producen vasodilatación e inflamación en los vasos meníngeos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

## Clínica

La migraña cursa con episodios recurrentes de dolor de cabeza, que duran desde horas hasta 3 días. Por lo general, es unilateral, pulsátil, de intensidad moderada a grave, que empeora con la actividad física. Se puede acompañar de náuseas, vómitos o una excesiva sensibilidad a la luz y el sonido. Suele manifestarse

por primera vez antes de los 40 años. Antes de que aparezca el dolor, en algunos pacientes se presentan síntomas premonitorios que avisan del inicio de la migraña; por otra parte, tras acabar el dolor, aparece el pospródromo, lo que comúnmente se conoce como *resaca* (figura 1).

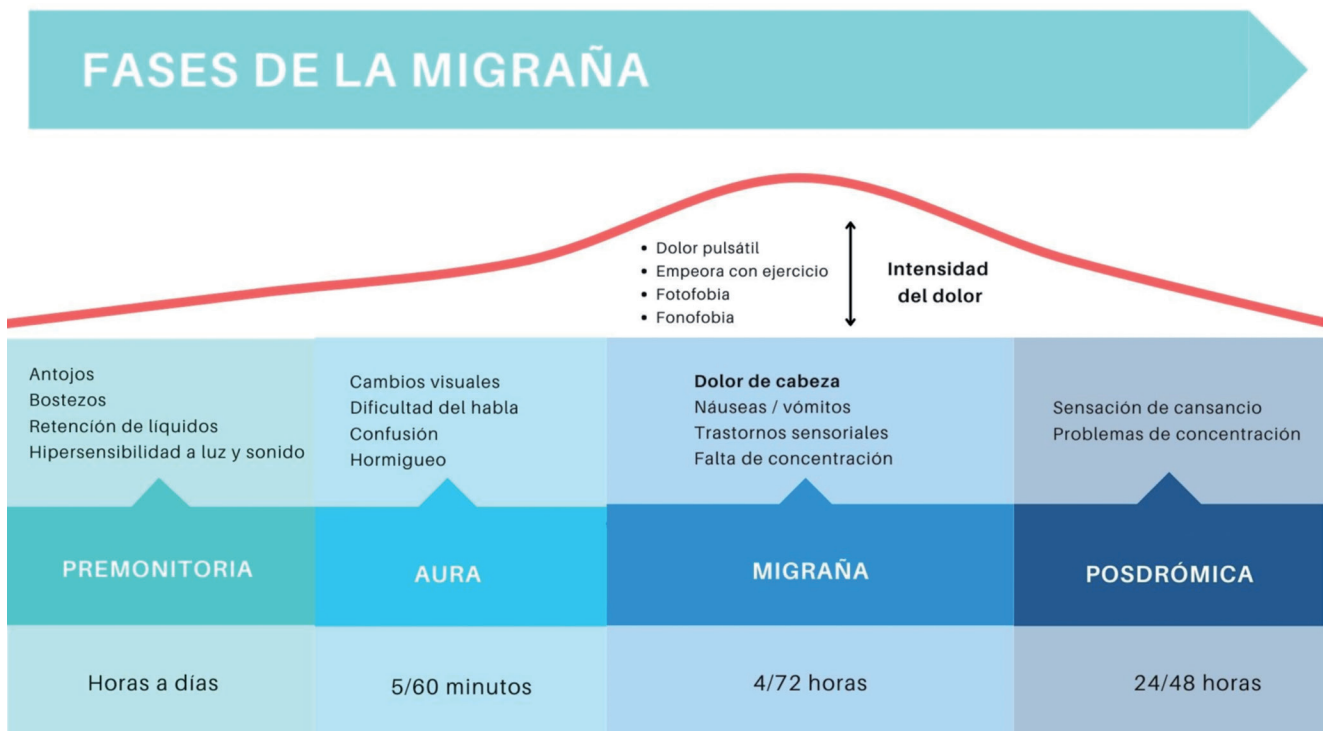
Un tercio de los pacientes tienen migraña con aura; es decir, a la cefalea la preceden o la acompañan síntomas visuales (luces, figuras en zigzag), sensitivos (hormigueo unilateral en la cara, el brazo o la pierna) o alteración del habla durante menos de una hora.

En función de la frecuencia de la cefalea, la migraña se clasifica en migraña episódica (<15 días de dolor al mes) y migraña crónica (>15 días al mes). Esta última es la que mayor discapacidad provoca y, entre los factores que favorecen su aparición, destacan el sobrepeso, los trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión), los trastornos del sueño, el mal control de los ataques de migraña y la toma excesiva de medicación analgésica (1).

## Diagnóstico

Se trata de una enfermedad infradiagnosticada. El diagnóstico es clínico, basado en los criterios establecidos por la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC, 3.ª edición) (tabla 1). Las pruebas de diagnóstico por la imagen, como la resonancia magnética craneal, están indicadas cuando en la anamnesis o en la exploración

Figura 1. Fases de la migraña



se observan síntomas o signos de alarma que hacen pensar en una causa secundaria.

## Tratamiento

En primer lugar, es necesario educar al paciente. Las expectativas poco realistas, basadas en la idea equivocada de que un tratamiento efectivo cura la migraña, son causa frecuente de insatisfacción por parte del paciente. Para evitarlo, es conveniente que sepa que el objetivo del tratamiento es reducir la duración, la

intensidad y la frecuencia de los episodios de migraña a fin de minimizar la interferencia en su vida diaria. El paciente debe familiarizarse con los síntomas, su evolución, los factores que pueden desencadenar ataques de migraña y los que facilitan la cronificación de la enfermedad. Con respecto a los factores desencadenantes, con el tiempo se ha observado que no siempre los hay y en algunas personas son difíciles de identificar; por ello su importancia es menor de lo que se pensaba. Los hábitos de vida que ayudan a controlar mejor la enfermedad son el ejercicio físico regular, una adecuada higiene de sueño y el control del estrés con técnicas de relajación y meditación.

## Tratamiento sintomático

Tiene como objetivo controlar los episodios de cefalea y los síntomas acompañantes. Se administra de forma precoz e individualizada en cada paciente y cada crisis. Se utilizan los siguientes fármacos:

1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como naproxeno sódico, ibuprofeno, diclofenaco sódico y dexketoprofeno trometamol. Indicados en crisis de intensidad leve a moderada.

2. Triptanes, como almotriptan, zolmitriptan, sumatriptan, eletriptan, rizatriptan, naratriptan y frovatriptan. Indicados en crisis de migraña de intensidad moderada a grave o cuando no hay respuesta a los AINE o el paciente es intolerante a ellos. Son fármacos específicos para la migraña

Tabla 1. Criterios diagnósticos de migraña sin aura establecidos por la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC, 3.ª edición)

<b>A</b>	Al menos 5 ataques que cumplan criterios B-D.
<b>B</b>	La cefalea dura entre 4 y 72 horas (sin tratamiento o tratamiento ineficaz).
<b>C</b>	La cefalea tiene al menos 2 de las siguientes características: 1. Localización unilateral. 2. Calidad pulsátil. 3. Intensidad moderada o importante. 4. Se agrava por actividad física o bien el paciente la evita.
<b>D</b>	Presencia durante la cefalea de, al menos, uno de los siguientes: 1. Náuseas o vómitos. 2. Fotofobia y sonofobia.
<b>E</b>	No se puede atribuir a otra enfermedad.

que actúan como agonistas de los receptores de serotonina (5-HT<sub>1B/D</sub>). Por su efecto vasoconstrictor, están contraindicados en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial no controlada, ictus, cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica. Existen distintas formulaciones, como la liofilizada, nasal y subcutánea, útiles en pacientes con náuseas o vómitos. En caso de ineficacia o recurrencia del dolor, se puede asociar la toma de un AINE.

3. Fármacos antieméticos/procinéticos (domperidona, metoclopramida) para tratamiento de las náuseas o los vómitos, asociados a los AINE o a los triptanes.

4. Lasmitidan se comercializa en España desde finales del 2023. Es un agonista de los receptores 5-HT<sub>1F</sub>. Su eficacia es comparable a la de los triptanes, pero, a diferencia de ellos, no tiene efecto vasoconstrictor, por lo que es una opción terapéutica en pacientes con enfermedad cardiovascular o cuando la respuesta a los triptanes es insuficiente. Como efecto secundario produce sedación y mareo, por lo que se desaconseja conducir hasta transcurridas 8 horas de su toma (2).

### Tratamiento preventivo

Tiene como objetivo reducir la frecuencia y la intensidad de los episodios de migraña. Está indicado en pacientes que presentan tres o más ataques al mes, crisis intensas con pobre respuesta al tratamiento sintomático o intolerancia a este. Se recomienda mantenerlo entre 6 y 12 meses.

1. Fármacos orales. Son betabloqueantes, neuromoduladores (topiramato, ácido valproico), antidepresivos (amitriptilina, venlafaxina), antihipertensivos (candesartan, lisinopril) y antagonistas del calcio (flunarizina). Todos ellos pueden tardar un mes y medio en mostrar su eficacia y con frecuencia hay que suspenderlos por los efectos secundarios.

2. Toxina botulínica. Indicada en el tratamiento de la migraña crónica. Se administra cada 3 meses, en dosis de 155 UI (protocolo PREEMPT [Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy]) o de 195 UI (protocolo ampliado). La ventaja que ofrece respecto a los tratamientos orales es la ausencia de efectos secundarios sistémicos.

3. Bloqueo anestésico del nervio occipital o del supraorbitario. Es útil como terapia de transición hasta que los fármacos preventivos comienzan a hacer efecto.

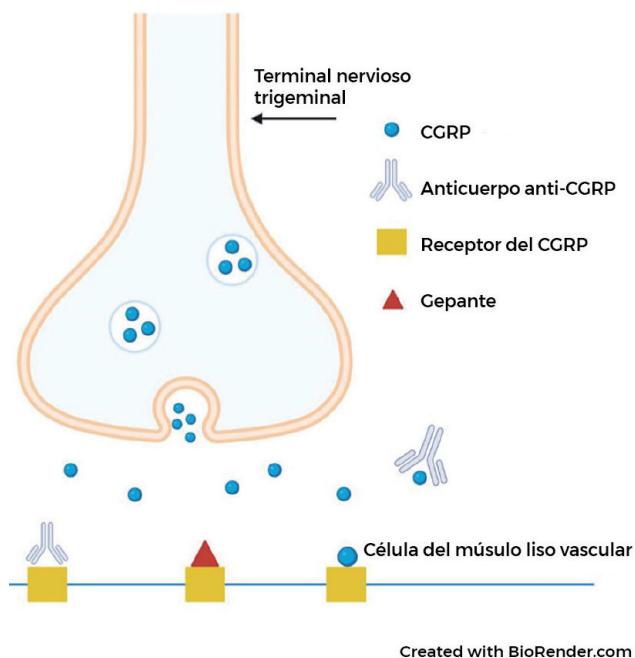
4. Anticuerpos monoclonales anti-CGRP (erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab).

Desarrollados en los últimos años gracias a un mejor conocimiento de su fisiopatología, son el primer tratamiento preventivo específico para la migraña. Bloquean la acción del CGRP uniéndose a su receptor o al ligando, de manera que disminuyen la vasodilatación y la inflamación neurógena (figura 2). La administración es mensual o trimestral, y la vía es subcutánea, salvo para el eptinezumab, que se administra intravenoso. Se debe evitar su uso en mujeres embarazadas o con deseo gestacional en los siguientes 6 meses, pacientes con enfermedad coronaria, ictus reciente, hipertensión arterial no controlada o síndrome de Raynaud. Por otra parte, el erenumab no se debe pautar a pacientes con estreñimiento grave o alergia al látex. A pesar de su elevado coste, teniendo en cuenta las tasas de respuesta, así como la rapidez con que comienza su efecto y el buen perfil de seguridad en comparación con los fármacos preventivos clásicos, es un tratamiento que se puede emplear como primera línea (3).

### Futuro

Los gepantes son moléculas que actúan bloqueando el receptor del CGRP y, a diferencia de los anticuerpos monoclonales, se administran por vía oral (figura 2). Son los únicos fármacos que han mostrado una eficacia dual, tanto en el tratamiento sintomático como

Figura 2. Mecanismo de acción de los fármacos anti-CGRP



Nota. Adaptada de de Boer I, Verhagen IE, Souza MNP, Ashina M. Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies. *Cephalalgia*. 2023;43(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1177/03331024221143773>

en el preventivo (2). En los últimos 4 años, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de tres gepantes: atogepant como tratamiento preventivo, ubrogepant en el tratamiento sintomático y rimegepant en ambos. Este último sería una opción que

considerar en pacientes con cefalea asociada al uso excesivo de analgésicos. En el momento actual no están comercializados en España, pero es previsible que en los próximos meses estén disponibles los dos últimos.

---

#### Bibliografía

1. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener H-C, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(8):501-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
2. Karsan N, Goadsby PJ. New oral drugs for migraine. *CNS Drugs*. 2022;36(9):933-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00948-8>
3. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022;23(1):67. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x>



Neurología

# Neuritis craneal múltiple como forma de presentación del lupus eritematoso sistémico

**Presentamos el caso de una paciente que consulta por síntomas neurológicos consistentes en la alteración de los nervios craneales. Los datos clínicos y los estudios de laboratorio llevaron a diagnosticar lupus eritematoso sistémico. El interés del caso radica en que las alteraciones de los nervios craneales son una manifestación muy poco frecuente en el lupus, lo que obliga a tener siempre presente esta posibilidad cuando no hay un diagnóstico claro.**

## Autores

Oriol Franch Ubía, Elena Riva Amarante, Patricia E. Carreira, Adolfo Jiménez Huete

## Revisión

Susana Gómara López<sup>1</sup>

## Palabras clave

lupus eritematoso sistémico, neuropatía, sistema nervioso, vasculitis.

<https://www.ruberinternacional.es/es/especialidades/neurologia/cuadro-medico/servicio-neurologia>

<sup>1</sup> Servicio de Neurología, Centro Médico Paseo de La Habana y Hospital Ruber Internacional.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja que se caracteriza por la afectación sistémica de presentación muy variable, en función de los órganos afectados. El sistema nervioso central puede verse afectado en el LES con una amplia variedad de síntomas, desde las manifestaciones clínicas leves e inespecíficas (cefalea, disfunción cognitiva leve o depresión) hasta cuadros neuropsiquiátricos muy graves (accidente cerebrovascular, mielitis transversa, síndrome orgánico cerebral, psicosis o crisis comiciales). Además, la prevalencia es muy variable. Probablemente, esa dispersión se debe a las diferentes definiciones utilizadas en cada estudio. Intentando homogeneizar las definiciones de la afectación neuropsiquiátrica en el LES, en 1999 se desarrolló un sistema estandarizado de nomenclatura, que presentaba la definición de 19 síndromes neuropsiquiátricos que pueden presentarse en el LES (1) (tabla 1). La afectación neuropsiquiátrica puede ser la primera manifestación de la enfermedad hasta en el 50 % de los casos (2), lo que en muchos pacientes dificulta el diagnóstico y, en consecuencia, retrasa el tratamiento. La afectación neuropsiquiátrica aumenta considerablemente la morbilidad y la mortalidad, sobre todo cuando no se trata, por lo que es esencial el reconocimiento y diagnóstico precoz.

Presentamos un caso de neuritis craneal múltiple secundaria a LES con síndrome antifosfolípido y síndrome de Sjögren secundarios.

## Caso clínico

Mujer de 76 años que acude a la consulta por visión doble de dos meses de evolución. Dos días antes le habían infiltrado toxina botulínica en la frente y en la región lateral de ambas órbitas por motivo estético. La visión doble aparecía al mirar hacia abajo y desaparecía al ocluir cualquiera de los ojos. Se acompañó de caída de ambos párpados. Se había hecho una valoración oftalmológica pensando en una paresia del músculo oblicuo mayor del ojo izquierdo relacionada con la infiltración de toxina botulínica. En las semanas previas a la consulta había mejorado. Tenía antecedentes de uveítis (2 episodios), otosclerosis intervenida quirúrgicamente, extrasístoles, hipertensión arterial, varices de miembros inferiores, lumbalgia crónica, y miomas uterinos y quistes ováricos, por lo que se le había practicado una histerectomía y una ooforectomía bilateral. Tenía dos hermanos con espondilitis anquilosante. La exploración neurológica fue normal. La resonancia magnética (RM) de la cabeza mostró pequeñas lesiones de sustancia blanca de características inespecíficas. Un mes después de la primera consulta fue revisada y se encontraba bien.



**Tabla 1. Síndromes neuropsiquiátricos observados en el lupus eritematoso sistémico**

<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>
Meningitis aséptica
Enfermedad cerebrovascular
Síndrome desmielinizante
Cefalea (incluye migraña e hipertensión intracraneal benigna)
Alteraciones del movimiento (corea)
Mielopatía
Crisis comiciales
Estado confusional agudo
Trastorno de ansiedad
Disfunción cognitiva
Trastorno del ánimo
Psicosis
<b>SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO</b>
Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré)
Trastorno autonómico
Mononeuritis única/múltiple
Miastenia gravis
Neuropatía craneal
Plexopatía
Polineuropatía

**Fuente.** ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F)

Tres meses después de la consulta inicial, empezó a tener dolor ocular y frontal izquierdo. En los días siguientes empezó a tener visión doble horizontal. Se efectuó una valoración oftalmológica y no se vieron alteraciones oculares. Tenía sensaciones desagradables al tocarse la mitad izquierda de la frente y la parte anterior del cuero cabelludo del mismo lado. También sensación de sequedad ocular, pero no sequedad de boca. Refería artralgias inflamatorias, especialmente en las manos, con rigidez matutina de alrededor de una hora, acompañada de ocasionales episodios de inflamación. En la exploración neurológica se evidenció que no podía abducir el ojo izquierdo y que había miosis izquierda e hipoestesia en la región frontal izquierda. Los datos clínicos eran

compatibles con la lesión del nervio abducens (VI nervio craneal) izquierdo, el síndrome de Horner izquierdo y la lesión de la rama oftálmica del nervio trigémino (V nervio craneal) izquierdo. El análisis de sangre mostró hemograma, bioquímica, velocidad de sedimentación globular (VSG), y valor de proteína C reactiva (PCR), hormona estimulante de la tiroides (TSH), vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y enzima convertidor de la angiotensina (ECA normales); los anticuerpos antinucleares (ANA) positivos (1/160); los anticuerpos anti-DNA 106,00 UI/ml (negativo < 23), y los anticuerpos anti-Ro y anti-La negativos. El factor reumatoide y los anticuerpos anti-CCP también fueron negativos. El anticoagulante lúpico era positivo a título moderado, con anticuerpos anticardiolipina y anti-B2 glicoproteína 1 negativos. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró citobioquímica, citología y estudio microbiológico normales. El estudio inmunológico evidenció bandas oligoclonales en el suero y LCR (patrón en espejo). La prueba de Mantoux fue positiva (20 mm). La RM de la cabeza no mostró alteraciones. La tomografía computerizada por emisión de positrones (PET-TC) corporal fluorodesoxiglucosa evidenció adenopatías mediastínicas calcificadas.

Se consideró el diagnóstico de neuritis craneal múltiple de etiología incierta en posible relación con una enfermedad inflamatoria autoinmune y también el de tuberculosis pulmonar latente. Se propuso tratamiento con esteroides más isoniazida, que fue rechazado por la paciente. En los tres meses siguientes fue mejorando espontáneamente.

Ocho meses después de la consulta inicial, empezó a tener dolor ocular y frontal derecho, visión doble al mirar hacia abajo, náuseas y somnolencia. En la exploración neurológica se evidenció visión doble vertical en la mirada hacia abajo y de prueba de Bielschowsky positiva hacia la derecha, e hipoestesia en la región frontal derecha y en la maxilar izquierda. Los datos clínicos eran compatibles con la lesión del nervio troclear (IV nervio craneal) derecho y con la lesión de las ramas oftálmica derecha y maxilar izquierda del nervio trigémino (V nervio craneal) izquierdo. El análisis de sangre mostró VSG 63 mm/h, PCR 1,36 mg/dl (0-0,5), inmunoglobulina G4 (IgG4) normal, anticoagulante lúpico positivo a título moderado, ANA positivo (1/160), anticuerpos anti-DNA 96 UI/ml (negativo < 23) y valores de complemento normales. El antígeno HLA-B27 fue negativo. El análisis de orina, incluyendo sistemático y sedimento, fue normal. La revisión oftalmológica puso de manifiesto el resultado positivo del test de Schirmer y se consideraron ojos secos. La ecografía de parótidas fue normal. La RM de la cabeza mostró pequeñas lesiones de sustancia blanca de características inespecíficas. Se hizo una biopsia de glándulas salivales labiales, cuyo estudio anatomopatológico mostró un infiltrado inflamatorio crónico compatible con el síndrome de Sjögren.

Tabla 2. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (EULAR 2019)

Criterio de entrada: ANA (+) a título 1/80 o mayor, en células HEP2 (o técnica similar)	
DOMINIOS CLÍNICOS	PESO RELATIVO
<b>Constitucional</b> Fiebre	2
<b>Hematológico</b> Leucopenia Trombopenia Hemólisis autoinmune	3 4 4
<b>Neuropsiquiátrico</b> Delirio Psicosis Crisis comiciales	2 3 5
<b>Mucocutáneo</b> Alopecia no cicatricial Úlceras orales Lupus cutáneo subagudo o lupus discoide Lupus cutáneo agudo	2 2 4 6
<b>Seroso</b> Derrame pleural o pericárdico Pericarditis aguda	5 6
<b>Musculoesquelética</b> Afectación articular	6
<b>Renal</b> Proteinuria > 0,5 g/24 h Biopsia renal: glomerulonefritis lúpica II o V Biopsia renal: glomerulonefritis lúpica III o IV	4 8 10
DOMINIOS INMUNOLÓGICOS	PESO RELATIVO
<b>Anticuerpos antifosfolípidos</b> Anticuerpos anticardiolipina o anti-B2 glicoproteína 1 o anticoagulante lúpico	2
<b>Proteínas del complemento</b> C3 bajo o C4 bajo C3 bajo y C4 bajo	3 4
<b>Anticuerpos específicos de LES</b> Anticuerpos anti-DNA o anti-Smith	6
Un paciente se clasifica como LES si, además del criterio de entrada, tiene una puntuación igual o superior a 10.	

Fuente. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/art.40930>

Con los datos clínicos, serológicos y anatomopatológicos, la paciente cumplía los criterios de clasificación de LES (3) (tabla 2) y, además, presentaba síndrome antifosfolípido y síndrome de Sjögren secundarios. Se inició tratamiento con prednisona (60 mg/24 h), omeprazol (20 mg/24 h), isoniácida (600 mg/24 h) y piridoxina (100 mg/24 h). En las semanas siguientes evolucionó favorablemente, por lo que se fue disminuyendo la dosis de prednisona hasta 2,5 mg/24 h. Por las artralgias inflamatorias se añadió el tratamiento con hidroxiclороquina (400 mg/24 h).

Dos años y medio después fue revisada en la consulta y refirió que persistía la sensación de acorchamiento en la mitad izquierda de la cara sin otros síntomas. Recibía tratamiento crónico con hidroxiclороquina y esteroides. La analítica era normal, el anticoagulante lúpico era negativo y el anti-DNA seguía siendo positivo a título bajo.

## Discusión

En el LES pueden aparecer manifestaciones neuropsiquiátricas que pueden estar relacionadas con la afectación del sistema nervioso periférico y central (tabla 1). Las manifestaciones neuropsiquiátricas tienen una prevalencia variable, entre el 10 y el 95 % según las definiciones empleadas (2, 3). El diagnóstico de la afectación neuropsiquiátrica en el LES supone un importante reto para los clínicos, ya que no hay una prueba única que permita determinar con seguridad si la afectación es secundaria al LES o no (4). El diagnóstico se basa en la presencia de un cuadro clínico y en los resultados de las pruebas de laboratorio, después de excluir otras causas, como alteraciones metabólicas, infecciones o trastornos vasculares.

Nuestra paciente presentaba neuritis craneal múltiple, que se ha descrito excepcionalmente en los

pacientes con LES. Los nervios craneales que se ven afectados con mayor frecuencia son el facial (VII), el trigémino (V) y los nervios motores oculares (III, IV y VI). La afectación de estos nervios causa, respectivamente, parálisis facial, parestesias y sensación de acorchamiento en la cara, y diplopía.

Aunque el tratamiento para las manifestaciones neuropsiquiátricas no está estandarizado, dada la naturaleza inflamatoria del proceso, las recomendaciones EULAR (European League Against Rheumatism) son la utilización de glucocorticoides, antimaláricos

(hidroxicloroquina) e inmunosupresores (5). Además, es conveniente controlar a los pacientes de forma integral y multidisciplinar por parte de las especialidades de neurología o bien reumatología o bien medicina interna.

Es importante tener en cuenta que los síntomas neurológicos pueden preceder al diagnóstico de LES en casi la mitad de los casos (2, 5). Esto obliga a pensar en la posibilidad de que el paciente padezca LES si presenta un síndrome neurológico periférico o central como los que se han señalado.

---

## Bibliografía

1. ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F)
  2. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102780. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102780>
  3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/art.40930>
  4. Magro-Checa C, Ramiro S, Rúa-Figueroa I, Jimenez N, Del Campo-Pérez V, Martínez-Barrio J, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Data from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Register (RELESSER). *Semin Arthritis Rheum.* 2023;58:152121. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152121>
  5. Papachristos DA, Oon S, Hanly JG, Nikpour M. Management of inflammatory neurologic and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):49-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.12.004>
-



## Oncología

# Inmunoterapia en el cáncer de mama

**La inmunoterapia combinada con quimioterapia como tratamiento previo a la cirugía del cáncer de mama triple negativo aumenta la tasa de respuestas completas patológicas y disminuye la probabilidad de recaída de la enfermedad.**

### Autores

Elena López Miranda

### Revisión

María Ángeles Vaz Salgado<sup>1</sup>

### Palabras clave

inmunoterapia, cáncer de mama triple negativo (CMTN), tratamiento neoadyuvante

<https://www.ruberinternacional.es/es/especialidades/oncologia-medica>

<sup>1</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal.  
Servicio de Oncología Médica, Hospital Ruber Internacional.

## Introducción

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente, con unos 2,3 millones de nuevos casos diagnosticados en el 2020 en todo el mundo. Además, es la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres. Aproximadamente, entre el 15 y el 20 % de los casos de cáncer de mama corresponden al subtipo triple negativo, que se caracteriza por ser un tumor que carece de expresión del receptor de estrógeno, del receptor de progesterona y del receptor 2 para el factor epidérmico de crecimiento humano (HER2).

En comparación con otros subtipos moleculares de cáncer de mama, el cáncer de mama triple negativo (CMTN) se suele diagnosticar a edades más tempranas y, cuando hay recaída, la incidencia de metástasis viscerales es mayor y puede darse en el sistema nervioso central (SNC). Es más, dentro del cáncer de mama, la supervivencia de las mujeres con CMTN es menor: la tasa de mortalidad es del 40 % dentro de los 5 años siguientes al diagnóstico y la mediana de supervivencia global (SG) en estadio avanzado ronda los 18 meses.

Como el CMTN no responde a la terapia endocrina porque no hay expresión de estrógenos, progesterona y HER2, la quimioterapia ha sido históricamente el enfoque de tratamiento principal. Se ha demostrado que las combinaciones de quimioterapia con doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel y platinos administradas antes de la cirugía mejoran los resultados tempranos, incluida la respuesta patológica completa (RCP) y la supervivencia libre de eventos

(SLE) entre mujeres con enfermedad en estadios precoces o localmente avanzados de CMTN.

Además de para mejorar la supervivencia de las pacientes, la quimioterapia neoadyuvante se ha utilizado en casos de cáncer de mama para reducir el estadio del tumor y evaluar la eficacia de la terapia sistémica. Sin embargo, tras el ensayo CREATE-X se ha incorporado otro objetivo para su uso en los casos de CMTN, que es seleccionar las pacientes a las que pudiera beneficiar un tratamiento adyuvante en caso de que no haya RCP. En ese ensayo, el tratamiento con capecitabina adyuvante durante 6 meses en caso de enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante mejoró la SLE y la SG.

## Inmunoterapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo

Sin embargo, al aumentar el conocimiento de la biología molecular del cáncer se han desarrollado nuevas terapias dirigidas, que puedan mejorar los resultados en las pacientes con CMTN.

Son de especial interés los tratamientos con inmunoterapia que inhiben puntos de control inmunitario, como la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) o el ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1). Las células tumorales usan dichos puntos para evadir que el sistema inmunitario las reconozca y las destruya, y los tratamientos con inmunoterapia pueden restaurar la capacidad del cuerpo para atacar eficazmente las células tumorales.

En este sentido, la Food and Drug Administration (FDA) y, después, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron el uso de pembrolizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante del CMTN de alto riesgo. Inicialmente, el ensayo de fase II I-SPY2 demostró que añadir pembrolizumab a la quimioterapia basada en taxanos seguida de cuatro ciclos de adriamicina y ciclofosfamida (AC) mejoró significativamente la tasa de RCP en los casos de CMTN (60 % en el grupo de quimioinmunoterapia frente al 22 % en el grupo de quimioterapia).

Más adelante, en el ensayo fase III aleatorizado KEYNOTE-522, las pacientes con CMTN en estadio clínico o radiológico II o III (T1c N1-2 o T2-4 N1-3) se dividieron aleatoriamente en una proporción 2:1 a recibir o bien quimioterapia neoadyuvante basada en un esquema de paclitaxel y carboplatino seguido de quimioterapia con antraciclinas, asociando pembrolizumab, o bien un placebo. Después de la cirugía, las pacientes recibieron hasta nueve ciclos de pembrolizumab adyuvante o bien placebo. En este estudio no se permitía capecitabina adyuvante en las pacientes que no obtenían RCP. La adición de pembrolizumab a la quimioterapia se asoció con una tasa significativamente más alta de RCP (64,8 % en el grupo de quimioterapia más pembrolizumab versus 51,2 % en el grupo de quimioterapia sola).

En un análisis intermedio posterior, la quimioterapia más pembrolizumab se asoció con la mejora significativa de la SLE. La SLE estimada a los 36 meses fue del 84,5 % en el grupo de quimioterapia más pembrolizumab versus 76,8 % en el grupo de quimioterapia sola (HR = 0,63; IC del 95 % = 0,48-0,82;  $p < 0,001$ ). El efecto beneficioso sobre la tasa de RCP de administrar pembrolizumab se observó en todos los subtipos analizados, incluyendo los distintos grados de expresión de PD-L1. También las pacientes que lograron RCP en ambos brazos tenían mejor tasa de SLE a los 3 años en el 94,4 % con pembrolizumab frente al 92,5 % con placebo (aumento del 1,9 %; HR = 0,73; IC del 95 % = 0,39-1,36). Por otro lado, la tasa de SLE a los 3 años para las pacientes sin RCP fue peor que en las pacientes que alcanzaban RCP, con el 67,4 % a favor del pembrolizumab y el 56,8 % con el placebo (mejoría del 10,6 %; HR = 0,70; IC del 95 % = 0,52-0,95).

Aunque el pembrolizumab es el único inhibidor de puntos de control aprobado para el tratamiento del CMTN en estadios tempranos, se han estudiado otros inhibidores de puntos de control, como durvalumab, cemiplimab y atezolizumab, en combinación con quimioterapia neoadyuvante y se ha visto que proporcionan similares resultados prometedores. En el estudio de fase III IMpassion031, añadir 840 mg de atezolizumab IV una vez cada 2 semanas a 125 mg/m<sup>2</sup> de nab-paclitaxel una vez por semana durante 12 semanas, seguido de AC en dosis densas (cada 15 días) durante 8 semanas, aumentó la tasa de RCP al 58 % en el grupo tratado con quimioterapia más inmunoterapia (CIT) frente al 41 % en el grupo de quimioterapia sola (diferencia de tasa del 17 %, IC del 95 % = 6-27,  $p$  unilateral = 0,0044). En los ensayos KEYNOTE-522 e IMpassion031, tanto las pacientes PD-L1 positivas como las PD-L1 negativas tuvieron mejor tasa de RCP cuando se añadieron inhibidores de puntos de control a la quimioterapia. Los datos de SLE del estudio IMpassion031 todavía no están disponibles. A pesar de que no se consiguió un aumento significativo en la tasa de RCP en el ensayo de fase II GeparNuevo, la adición de durvalumab a quimioterapia neoadyuvante se asoció con una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) a 3 años, supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS) y SG.

Uno de los aspectos de estos estudios que hay que debatir es que el ensayo KEYNOTE-522 utilizó carboplatino como parte del régimen, mientras que IMpassion031 y GeparNuevo no lo hicieron, lo que planteó si los carboplatinicos se pueden evitar en algunas pacientes. Además, el pembrolizumab también se utilizó posoperatoriamente en KEYNOTE-522, pero no en GeparNuevo o en los brazos de la red I-SPY. Estas diferencias pueden contribuir a la diferencia de los resultados observados entre los ensayos.

## Conclusiones

El pembrolizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante ha mostrado mejorar la RCP y la SLE, por lo que es el estándar de tratamiento neoadyuvante del CMTN en estadios II y III.

## Bibliografía de consulta

- Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent RA, McArthur HL, et al. Event-free survival by residual cancer burden after neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for early TNBC: Exploratory analysis from KEYNOTE-522. *J Clin Oncol*. 2022;40(16\_suppl):503-503. Disponible en: [https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16\\_suppl.503](https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.503)
- Schmid P. Abstract GS3-03 (San Antonio Breast Cancer Symposium 2019): Keynote-522 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by pembrolizumab vs placebo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer: Pathologic complete response in key subgroups.
- Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2112651>
- Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Abstract GS1-01 (San Antonio Breast Cancer Symposium 2021): KEYNOTE-522 study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early-stage TNBC: Event-free survival sensitivity and subgroup analyses. *Cancer Res*. 2022;82(4\_Supplement):GS1-01. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs21-gs1-01>



## Oncología

# Un enfoque multidisciplinar exitoso de la enfermedad de Cushing

**El síndrome de Cushing es una enfermedad que empeora la calidad de vida y produce consecuencias graves para la salud. Requiere un diagnóstico preciso y una selección cuidadosa del tratamiento. Por su baja prevalencia, se necesita la experiencia que otorga un grupo de expertos de diferentes especialidades.**

### Autores

Juan Carlos Percovich Hualpa,  
María del Carmen Caparrós Leal,  
Rafael García García,  
Juan Álvarez-Linera Prado,  
José Atencia Goñi,  
Rogelio García Centeno,  
Susana Monereo Megías

### Revisión

Laura González Fernández<sup>1</sup>

### Palabras clave

enfermedad de Cushing, recidiva, radiocirugía,  
resonancia magnética 3 Teslas.

<https://www.ruberinternacional.es/es/cuadro-medico/equipos/equipo-dra-susana-monereo-megias>  
<https://www.ruberinternacional.es/es/especialidades/radiodiagnostico>  
<https://www.ruberinternacional.es/es/cuadro-medico/equipos/equipo-dra-aurora-rodriguez-perez>

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

## Introducción

El síndrome de Cushing (SC) presenta una serie de signos y síntomas debidos a la exposición prolongada a una concentración elevada de glucocorticoides de origen endógeno o exógeno. Su prevalencia es de 0,7 a 2,4 casos por millón de personas y año, y es más frecuente en mujeres en la edad media de la vida. Dentro de las fuentes endógenas, la causa más común es la enfermedad de Cushing (EC), producida por un adenoma hipofisario productor de hormona adrenocorticotropa (ACTH). La primera línea de tratamiento es la cirugía transesfenoidal (TE) y, si esta no es posible o falla, existen otras opciones, como la terapia farmacológica, la radioterapia (RT) o la suprarrenalectomía bilateral.

## Caso clínico

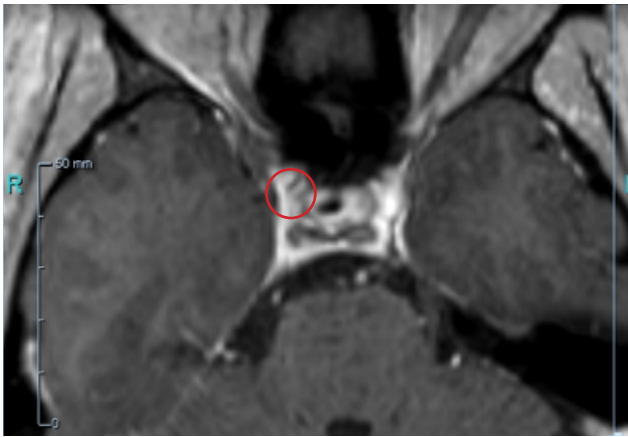
Mujer de 52 años, derivada en septiembre del año 2021 por sospecha de EC recurrente. Tiene antecedentes de EC secundaria a un microadenoma hipofisario derecho intervenido de manera exitosa en el año 2011 por vía TE, cuyo diagnóstico anatomopatológico fue un tumor de 7 mm con inmunohistoquímica positiva para ACTH.

Después de 10 años asintomática, en pocos meses la paciente fue subiendo de peso. Se constató la presencia de obesidad central, giba, cara rubicunda y redonda, estrías de color rojo vinoso y debilidad muscular. El análisis dio una concentración de cortisol libre urinario (CLU) de 290 y 892  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (4,3-176) y un test de Nugent de 17,8  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . El valor de ACTH era 75  $\text{pg}/\text{ml}$  (< 46) y el test de Liddel suprimió más del 50 %.

Ante la sospecha de EC, se hizo una resonancia magnética (RM) con gadolinio, cuyo resultado fue normal, por lo que se pidió una RM 3 Teslas (T). En esta se describió una pequeña zona hipocaptante de unos 3 mm en el lado derecho hipofisario, probablemente secundaria a la cicatriz de la cirugía previa, sin que se pudiera descartar un pequeño resto tumoral (figuras 1 y 2). Como no había una lesión clara, se practicó un cateterismo de senos petrosos inferiores (CSPI), que confirmó el origen hipofisario, pero discordante con la lateralización, ya que se situaba en el lado izquierdo.

Se indicó tratamiento con radiocirugía en mayo del 2022 (sistema CyberKnife M6) y, a partir de la información obtenida en la RM, como área que tratar se delimitó la zona de hipocaptación con un volumen de 0,04  $\text{cm}^3$ . Se administraron 20 Gy en una única

Figura 1. Corte coronal de la resonancia magnética 3T



fracción y en un tiempo de tratamiento de 26 minutos. No hubo ninguna incidencia.

Durante todo el proceso la paciente fue controlada con ketokonazol en dosis entre 200 y 600 mg, que se suspendió a los dos meses de la radiocirugía porque se había normalizado el cortisol. Entonces se inició el tratamiento con Hidroaltesona por evitar que tuviera síndrome de abstinencia y se pudo suspender a los 6 meses. Después de 19 meses del tratamiento con radiocirugía, la paciente se encuentra con parámetros clínicos y analíticos de curación (figura 3).

## Discusión

Establecer el diagnóstico del EC resulta sencillo cuando el cuadro clínico es florido y las pruebas funcionales concuerdan con la lesión mostrada por las pruebas de imagen. No obstante, esto no siempre se cumple en el SC ACTH-dependiente, lo cual dificulta el diagnóstico. Eso ocurre, sobre todo, en los casos en los que las pruebas de imagen no muestran hallazgos significativos y las pruebas funcionales aportan resultados inconsistentes.

La cirugía TE ha demostrado una tasa de curación que oscila entre el 70 y el 80 % (1). No obstante,

Figura 2. Corte sagital de la resonancia magnética 3T

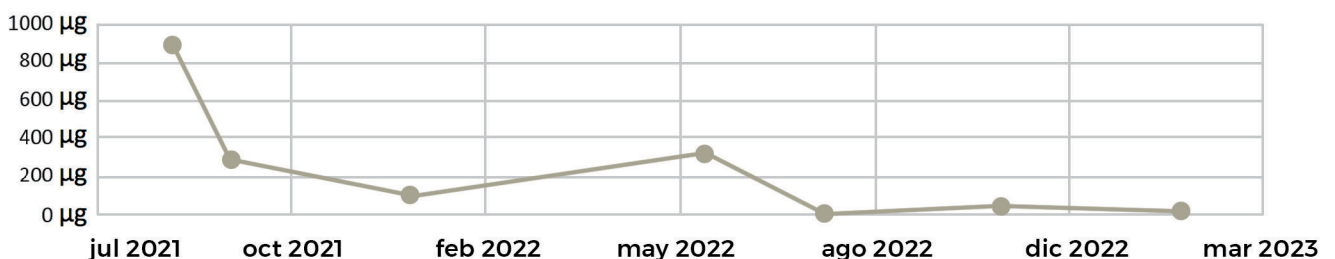


existe una posibilidad de recurrencia que va del 5 al 35 %. La mitad de esas recurrencias aparecen en los primeros 5 años tras la cirugía curativa, y la otra mitad, hasta los 10 años o, incluso, más. Por eso, es probable que los pacientes con EC tengan que ser valorados de por vida para tratar de forma oportuna el problema (2). Nuestra paciente presentó recurrencia dentro del tiempo reportado en la bibliografía.

La RM 1,5T es el método diagnóstico más utilizado, pero detecta solo el 50 % de las lesiones porque los adenomas productores de ACTH suelen ser muy pequeños. Sin embargo, la detección puede mejorar con la RM 3T, que, por tanto, se recomienda en las guías (3). Por otra parte, con el uso de diferentes técnicas asociadas (Fast Spin Eco) a la RM, las manos expertas mejoran la detección. A pesar de la mejoría de los procedimientos radiológicos, en un tercio de los pacientes no se observa la lesión. En nuestro caso se observó una zona de hipocaptación en la RM 3T que no se vio en la RM 1,5T.

Puesto que la situación planteaba una duda diagnóstica y que, en todo caso, la posible lesión era de 3 mm, estaba indicado hacer un CSPI, que en numerosas publicaciones demuestra una eficacia cercana

Figura 3. Evolución de la concentración de cortisol en orina 24 h a partir de la radiocirugía



al 100 % para diferenciar entre un tumor hipofisario y uno ectópico. No obstante, para el diagnóstico de la lateralidad (derecho/izquierdo), su eficacia promedio es del 78 %. En nuestra paciente se confirmó que se trataba de una lesión en la glándula hipofisaria. Sin embargo, la lateralidad (hemihipófisis izquierda) fue discordante con la RM (hemihipófisis derecha), lo cual daba lugar a varias posibilidades de tratamiento.

Por un lado, la cirugía TE. La tasa de remisión después de una reintervención oscila entre el 37 y el 88 % y, aunque no todos, en varios trabajos se notifican mayores complicaciones en una segunda cirugía.

El tratamiento médico era otra posibilidad de control de la enfermedad, pero no de curación. Los fármacos utilizados en la EC se dirigen a la esteroidogénesis suprarrenal, a los receptores de somatostatina y dopamina hipofisarios, y a los receptores de los glucocorticoides. Se pueden usar para tratar el hipercortisolismo en pacientes con EC persistente o recurrente, así como en aquellos que no son candidatos a la cirugía o la rechazan. Desde el inicio del diagnóstico decidimos utilizar ketokonazol, tratamiento con el que se consiguió una mejora bioquímica total y clínica parcial. En una revisión de 5 estudios con 310 pacientes tratados con una dosis media de 673,9 mg/día y seguidos durante una media de 12,6 meses, se vio que el CLU se normalizaba en el 64,3 % de los pacientes, pero en el 23 % de ellos se perdió la eficacia. La falta de control clínico y la posibilidad de brindarle a nuestra paciente un tratamiento definitivo nos llevaron a utilizarlo

únicamente para el control de la enfermedad mientras decidíamos otras opciones.

Finalmente, en un comité multidisciplinar, nos decantamos por ofrecerle la posibilidad de curarse de forma absoluta mediante RT estereotáxica (SRS). La RT sobre la glándula hipofisaria se utiliza sobre todo en pacientes que no se han curado tras la cirugía o cuando queda un resto visible en las pruebas de imagen. Se puede usar RT fraccionada (varias semanas de tratamiento) o radiocirugía (un solo día de tratamiento). Con esta última, la tasa de control volumétrico de la lesión está en torno al 85-95 % y, según los datos publicados, la tasa de control hormonal en adenomas secretores es variable entre el 50 y el 80 %; además, llega menos radiación a los tejidos neuronales y puede proporcionar un control bioquímico más rápido que la RT fraccionada. En los adenomas próximos a un quiasma o al nervio óptico, se está utilizando radiocirugía hipofraccionada (2-5 días de tratamiento) con buenos resultados y buena tolerancia.

## Conclusión

Este caso clínico expone la necesidad de monitorizar siempre a los pacientes con EC a pesar de estar curados, ya que es posible que haya recidivas. Ante la sospecha, es conveniente tener en cuenta que la RM 3T es más sensible que la RM 1,5T. El tratamiento con radiocirugía es una alternativa de tratamiento cuando la cirugía no está indicada de forma clara.

---

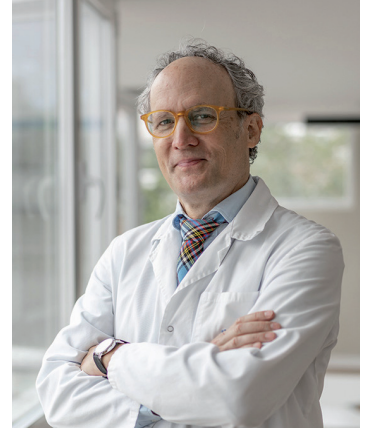
## Bibliografía

1. Guignat L, Bertherat J. Long-term follow-up and predictors of recurrence of Cushing's disease. *J Neuroendocrinology*. 2022;34(8). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jne.13186>
  2. Hinojosa-Amaya JM, Cuevas-Ramos D. The definition of remission and recurrence of Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(1):101485. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101485>
  3. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(12): 847-75. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)
-



## Historia y descripción

# Centro de Epilepsia Hospital Ruber Internacional



### Introducción

El Centro de Epilepsia, dirigido por el doctor Antonio Gil-Nagel e integrado en el Departamento de Neurología, se inauguró en 1998, a partir de la colaboración entre los doctores Oriol Franch (jefe de servicio) y Antonio Gil-Nagel (jefe de servicio asociado). Fue el primer centro en España que trató la epilepsia de forma integral y su actividad ha crecido a lo largo de los años, de manera que se ha reducido el tiempo que transcurre entre los avances científicos y técnicos y el momento en que los pacientes se benefician de tales avances.

Bajo el término *epilepsia* se agrupan las enfermedades que dan lugar a crisis epilépticas. Las causas, así como las manifestaciones clínicas de esas enfermedades, son variadas. Entre ellas, hay enfermedades frecuentes (epilepsia focal y epilepsia generalizada idiopática) y también enfermedades raras, es decir, poco frecuentes, que afectan a menos de 1 de cada 20 000 personas. La epilepsia común suele afectar a personas sin otros trastornos, que no sufren apenas consecuencias por la enfermedad y pueden hacer vida normal sin restricciones. En el 70 % de los pacientes, la epilepsia se controla con fármacos anticrisis y muchas veces se puede retirar la medicación. En el 30 % restante, la medicación es insuficiente para controlar las crisis; se habla entonces de epilepsia refractaria. Se calcula que en España la sufren 130 000 personas, aproximadamente; entre ellas hay muchas con epilepsia común, pero una gran parte padece epilepsia genética, que se engloba dentro de las enfermedades raras.

Analizado desde la otra perspectiva, cabe señalar que el 25 % de las 9000 enfermedades raras que se conocen cursan con crisis epilépticas y muchas veces se asocian con discapacidad intelectual. El manejo de estas enfermedades raras es hoy en día un desafío para todos los sistemas sanitarios. Es importante que estos trabajen conjuntamente con centros privados, como el Centro de Epilepsia del Hospital Ruber Internacional, para dar atención precoz y precisa a ese ingente número de enfermedades, cada una con sus necesidades; prueba de ello es que a lo largo de los años en nuestro

centro han sido evaluados más de 8000 pacientes y, en muchas ocasiones, esa evaluación sirve para identificar tanto las causas como tratamientos avanzados que se pueden aplicar después en la sanidad pública.

En el abordaje de la epilepsia no solo prestamos atención al control de las crisis epilépticas, sino que también se busca mejorar los problemas cognitivos, sociales y educativos, y las comorbilidades asociadas, como son la patología psiquiátrica, el déficit cognitivo, los trastornos del sueño y las alteraciones endocrinometabólicas y musculoesqueléticas, entre otras; por eso, en el manejo de esta enfermedad crónica participan numerosos especialistas a lo largo de muchos años.

Nuestro objetivo es proporcionar la mejor atención a pacientes, de todo tipo y de cualquier edad, con epilepsia, dedicar todo el tiempo y la tecnología necesarios para cada paciente y buscar la solución más adecuada para cada persona. Para ello, y considerando la diversidad de causas y manifestaciones clínicas, en el Centro de Epilepsia funcionan varias unidades integradas, que participan todas en el manejo de cada paciente y, al mismo tiempo, desarrollan su actividad clínica y científica específica.

### Unidad de Epilepsia Clínica

Dirigida por la doctora Irene García Morales, esta unidad plantea un abordaje global del paciente, que abarca aspectos clínicos, sociales, laborales y familiares. La evaluación clínica se inicia en la consulta de los especialistas en epilepsia, que sigue siendo la herramienta fundamental y la guía del proceso diagnóstico y terapéutico, por lo que se emplea todo el tiempo necesario para conocer los síntomas al detalle, lo cual es muy importante para llegar al diagnóstico adecuado. Por lo tanto, en epilepsia también se cumple el aforismo del doctor Gregorio Marañón: «La silla es el mayor avance de la medicina». Las consultas duran el tiempo necesario para elaborar una historia clínica extensa, en la que se desmenuzan los detalles de las crisis epilépticas, además de revisar los efectos adversos de la medicación, la comorbilidad psiquiátrica, la calidad de vida, el patrón de sueño, los hábitos y relaciones sociales, entre otros factores.

En la mayoría de los pacientes es necesario monitorizar mediante vídeo-electroencefalograma (V-EEG) de duración variable y con una frecuencia adaptada a la evolución de la enfermedad. Durante el ingreso que conlleva esta prueba, los pacientes y sus familiares son valorados por los neurólogos y epileptólogos y por el equipo de enfermería especializada: Elena Campos, Petra Gómez y Carlos Pinzón, entre otros. La utilidad de este ingreso, generalmente breve, va más allá de avanzar en el diagnóstico del tipo de epilepsia y la frecuencia de crisis, pues gracias a la interacción con el equipo de enfermería afloran muchos detalles clínicos que en una consulta ambulatoria pueden pasar inadvertidos.

Durante la monitorización V-EEG se hacen estudios avanzados, como análisis de fuentes bioeléctricas (ESI, por *electric source imaging*) y tareas específicas de activación EEG —todo adaptado a cada paciente—, que permiten localizar la zona epileptógena, determinar el tipo de epilepsia, cuantificar el número y la gravedad de las crisis e identificar factores que pueden facilitarlas; algunos de esos factores son la falta de sueño, el uso de tabletas, hacer tareas cognitivas-manuales, la estimulación luminosa intermitente y los patrones visuales. Mediante este procedimiento hemos identificado muchos pacientes en los que el diagnóstico de epilepsia no era correcto y otros en los que los factores causantes de crisis no se habían identificado. A partir de esta información se modifica el tratamiento y se obtiene una mejoría importante de la enfermedad y la calidad de vida. Además, la doctora García Morales es la coordinadora del proceso asistencial de la crisis epiléptica urgente de la Comunidad de Madrid, junto con el SERMAS, cuyo objetivo es mejorar y homogeneizar la atención a personas que sufren una crisis epiléptica en el ámbito extrahospitalario y en el hospital.

### Unidad de Cirugía de Epilepsia

Dirigida por los doctores Rafael Toledano (neurólogo y epileptólogo) y Marcelo Budke (neurocirujano de adultos y niños, y especialista en cirugía de epilepsia). Cuando la medicación es insuficiente (epilepsia refractaria), la cirugía puede resolver la enfermedad en muchos pacientes. La intervención quirúrgica se indica de forma sencilla y directa cuando en la resonancia magnética (RM) cerebral se identifica una lesión pequeña y localizada fuera de áreas cerebrales esenciales (córtex elocuente). Sin embargo, cuando la lesión no es visible en la RM, o es demasiado extensa o bilateral o cercana a córtex elocuente, en la mayoría de los centros se suele descartar la cirugía de epilepsia. Esta circunstancia es frecuente, por lo que hay algunas personas con epilepsia focal que pueden mejorar o, incluso, curarse con cirugía si se identifica la lesión oculta (generalmente una displasia de fondo de surco) o se identifica mejor la zona epileptógena.

Para identificar las lesiones y operar con éxito en los casos de epilepsia de alta complejidad, hemos desarrollado herramientas de inteligencia artificial y *machine learning* —algunas de ellas basadas en los proyectos Human Brain Project y Blue Brain Project—, que permiten localizar con precisión la zona epileptógena y operar a muchas personas que se habían considerado inoperables en otros centros. En general y dependiendo del tipo de lesión, tamaño o localización, se consigue el control de las crisis o una mejoría muy importante en el 50-90 % de los casos, lo que permite, además, reducir significativamente el número de medicamentos anticrisis, las dosis y los efectos adversos, es decir, mejorar la calidad de vida del paciente.

Además, buscamos que la intervención sea lo menos invasiva posible sin reducir su eficiencia. Para ello, hemos desarrollado técnicas mínimamente invasivas, como la estereoelectroencefalografía (E-EEG) con electrodos profundos y termocoagulación dirigida, el tratamiento mediante láser y radiocirugía gamma. No obstante, también se practica cirugía directa cuando

Figura 1. Ilustración de estereoelectroencefalografía

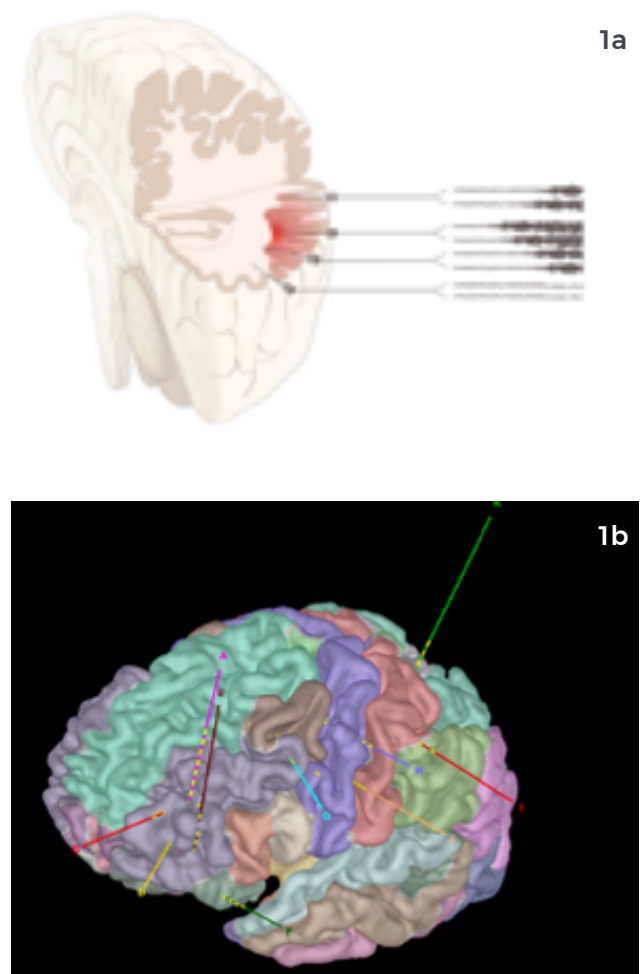
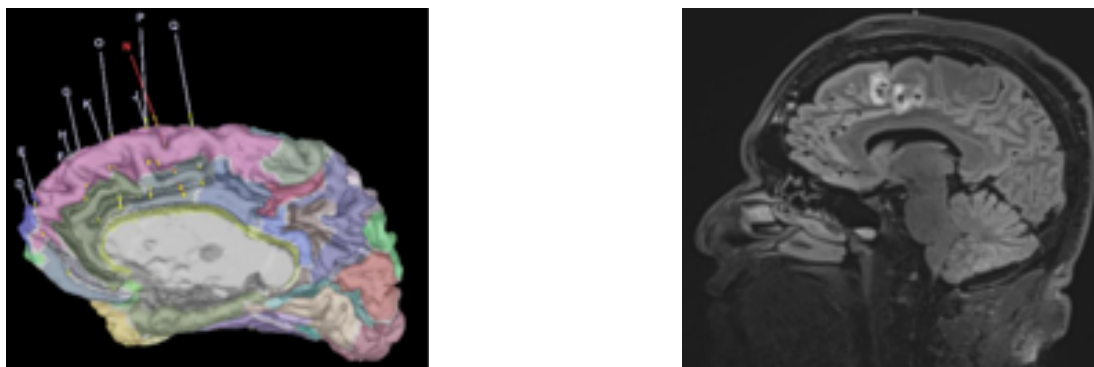


Figura 2. Modelo de planificación para posterior termocoagulación



Nota. En la figura de la derecha se muestran los resultados en la resonancia magnética cerebral de la región frontal medial del hemisferio derecho.

la lesión lo precisa por su tamaño. En la figura 1a se ve cómo empieza la crisis en el foco y se extiende a otras regiones; en la 1b se muestra la implantación de electrodos en una niña con esclerosis tuberosa.

Iniciamos el tratamiento con E-EEG y termocoagulación en el año 2010. Desde entonces se ha hecho más frecuente y actualmente hacemos alrededor de 15 intervenciones al año. Con esta técnica se han tratado más de 150 pacientes y se han implantado más de 1600 electrodos profundos, de manera que somos el centro nacional con más experiencia en este ámbito y entre los primeros de los internacionales.

Los electrodos profundos tienen un diámetro de 0,8 mm y se implantan en el quirófano con anestesia general mediante una técnica muy precisa de estereotaxia guiada por robot. Se colocan en cualquier parte del cerebro, a través de un orificio de 1 mm de diámetro, mediante una planificación adecuada para evitar el sangrado. Durante los 5-7 días siguientes, se aplica estimulación eléctrica y se registra la función de la corteza cerebral a fin de proceder a la termocoagulación del foco.

Una vez implantados los electrodos profundos, analizada la actividad epiléptica durante las crisis y mapeada la

función de la corteza cerebral, procedemos a practicar la termocoagulación por radiofrecuencia (figura 2). Esta técnica consiste en destruir la zona epileptógena mediante la aplicación de calor; se hace con precisión y sin afectar al tejido sano cercano a la lesión o en la trayectoria del electrodo. En nuestro centro se ha practicado la termocoagulación en unos 80 pacientes. Esta técnica permite asegurar que se ha localizado correctamente la lesión, pues cuando es así da lugar a una marcada mejoría en el control de las crisis. En cualquier caso, si después de un tiempo las crisis persisten o reaparecen, estamos seguros de que el foco se ha identificado bien y podemos reintervenir con confianza mediante electrodos profundos, láser, radiocirugía gamma o cirugía directa.

Entre las técnicas mínimamente invasivas destaca la terapia láser guiada por RM, que emplea un sistema de estereotaxia para colocar con precisión una sonda láser en la zona epileptógena. Permite obtener una termografía por RM cerebral con la sonda ya en su posición y, mediante el análisis de los mapas de temperatura, establecer márgenes de seguridad para proceder a destruir con la misma sonda láser la zona epileptógena sin dañar el cerebro sano. Así se reduce mucho el riesgo de sangrado, infección o daño cerebral; además, se puede dar de alta al paciente en 24 horas.

Figura 3. Imágenes de la terapia láser guiada por resonancia magnética aplicada a un caso de displasia cortical

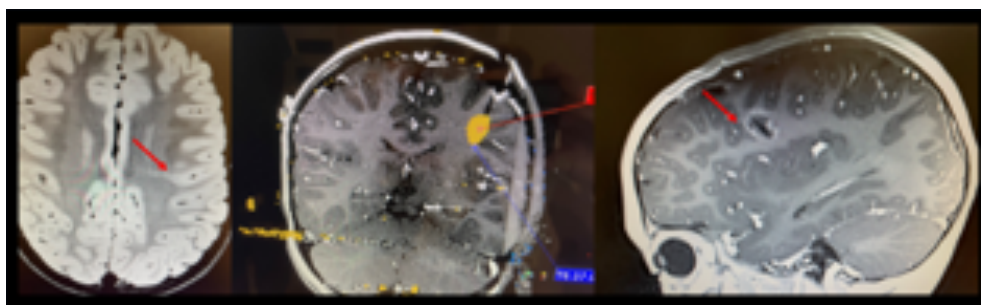
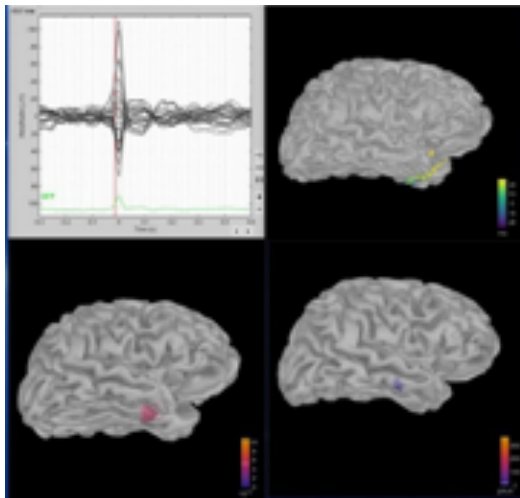


Figura 4. Análisis de fuentes bioeléctricas que localiza la zona epileptógena en la región temporal basal derecha



La terapia láser guiada por RM la aplica el doctor Marcelo Budke, quien ha tratado a más de 20 pacientes y es el neurocirujano con más experiencia en España y uno de los más activos en Europa. En la mayoría de los pacientes se ha conseguido el control completo de la epilepsia o una marcada mejoría. La técnica está indicada en el tratamiento de displasia cortical, esclerosis hipocámpal, cavernomas y hamartomas hipotalámicos, entre otras causas de epilepsia. En la figura 3 se muestran las imágenes de RM de un niño de 7 años con displasia cortical cerca de la zona motora que fue tratado con éxito con láser y recibió el alta al día siguiente.

Para el desarrollo de estas técnicas mínimamente invasivas en nuestro centro ha sido fundamental el trabajo del doctor Rafael Toledano incorporando herramientas de inteligencia artificial en RM cerebral (proyecto MELD) y técnicas de análisis de fuentes mediante ESI (figura 4) sobre imágenes de RM cerebral de alta calidad obtenidas por el doctor Juan Álvarez Linera.

### Unidad de Epilepsias Genéticas

Como se ha comentado, las variantes genéticas (mutaciones, variantes del número de copias de los cromosomas y cromosomopatías) son una causa frecuente de epilepsia, sobre todo de epilepsia asociada a discapacidad intelectual y trastornos del neurodesarrollo (encefalopatías epilépticas y del desarrollo). Entre ellas destacan el síndrome de West, los espasmos infantiles, el síndrome de Lennox-Gastaut, la punta onda continua durante el sueño (POCS), el síndrome de Dravet, la deficiencia de CDKL5 y las encefalopatías monogénicas —como STXBP1, PCDH19 y más de

otras 1000 epilepsias genéticas—. Por otra parte, los factores genéticos influyen en las epilepsias comunes, pues la combinación de variantes genéticas en una persona puede llevar a que sufra epilepsia o no, y que la epilepsia sea más o menos grave.

La Unidad de Epilepsias Genéticas, dirigida por el doctor Álvaro Beltrán Corbellini, lleva a cabo y reanaliza regularmente estudios genéticos que permiten identificar este tipo de trastorno y acercarnos a la medicina de precisión; se trata de terapias dirigidas mediante selección de fármacos en función de su mecanismo de acción, así como del reposicionamiento de fármacos usados para otras enfermedades y de los que se piensa que pueden funcionar en el tratamiento de las variantes genéticas identificadas. A través del doctor Beltrán y con la participación de la doctora Paloma Parra colaboramos con otros equipos que investigan las epilepsias genéticas, con fondos del Ministerio de Ciencia y Tecnología, del Instituto de Investigación Carlos III y del programa europeo ERA-NET Neuron. Nuestra actividad está estrechamente vinculada a las asociaciones de pacientes, muchas de las cuales participan en algunas de las investigaciones.

### Unidad de Neuropsicología de Niños y de Adultos

En estas unidades, el neuropsicólogo Antonio del Barrio elabora las evaluaciones clínicas completas de la función cognitiva para identificar síntomas, identificar efectos adversos por fármacos anticrisis, determinar la localización de áreas epileptógenas, evaluar el riesgo quirúrgico y valorar el resultado tras la cirugía de epilepsia. Las evaluaciones que se hacen en distintos momentos guían el seguimiento del paciente y las posibles intervenciones. Asimismo, se pasa el test de Wada y se interpreta el resultado para determinar la dominancia hemisférica del lenguaje y la memoria.

Por su parte, Irene Pascual hace la evaluación y establece las pautas de estimulación de los procesos cognitivos. Mediante estas pautas puede explicar y mejorar los comportamientos disfuncionales, tales como dificultad en el entorno escolar, social o familiar. Para ello utiliza baterías de tests, técnicas de realidad virtual y cuestionarios ambientales, todo ello respaldado por un enfoque científico. También participa activamente en proyectos de investigación en encefalopatías epilépticas y del desarrollo. Su información complementa otras técnicas, como la RM y el V-EEG, lo que permite conocer mejor la capacidad cognitiva y el entorno social de los niños y adolescentes con epilepsia.

En la población infantil, la epilepsia se acompaña con frecuencia de trastorno por déficit de atención sin o con hiperactividad e impulsividad (TDAH), problemas

de lectoescritura (dislexia), dificultad en el lenguaje (TEL), procesos visoespaciales, matemáticos y sociales (TANV), dificultad comunicativa social con intereses restringidos (TEA) o discapacidad global, entre otros. Estas dificultades deben ser identificadas para proporcionar la atención específica que precisa cada niño.

### **Unidad de Ensayos Clínicos**

Coordinada por Petra Gómez y los investigadores principales, Antonio Gil-Nagel y Álvaro Beltrán. Desde 1999 se han hecho más de 100 ensayos clínicos y estudios observacionales, gracias a los cuales muchos pacientes han accedido a tratamientos eficaces años antes de que estuvieran disponibles para uso médico y, con ello, han reducido las crisis epilépticas y los efectos secundarios derivados de la medicación. Entre otros, destacan los ensayos clínicos relacionados con la epilepsia focal, la encefalopatía epiléptica y del desarrollo, y la epilepsia generalizada idiopática. Gracias a ellos, el centro está capacitado para empezar próximamente la terapia génica con oligonucleótidos antisentido. Además, se aplican terapias no farmacológicas. En la actualidad, están activos ensayos clínicos sobre epilepsia focal, genética y encefalopatías del desarrollo (síndrome de Lennox Gastaut, síndrome de Dravet, trastorno por deficiencia de CDKL5, STXBPI, SN8A, esclerosis tuberosa, displasias corticales, MOGHE [malformación leve del desarrollo cortical con hiperplasia de oligodendrocitos], trastornos de la migración neuronal y POCS).

### **Servicio de Diagnóstico por Imagen**

Contamos con los doctores Juan Álvarez-Linera, José Escribano y José Boan, neurorradiólogos expertos en técnicas avanzadas de RM e imagen funcional, que nos permiten contar con una amplia gama de técnicas de análisis por la imagen del cerebro obtenidas por RM cerebral de alta definición (3 teslas) o tomografía por emisión de positrones (PET).

### **Docencia**

El Centro de Epilepsia ha formado más de 230 residentes procedentes de España, así como de diversos países de Europa e Iberoamérica, de hospitales tanto

privados como públicos. Anualmente organizamos el curso Monitorización de V-EEG Prolongada y de forma regular se imparten otros cursos en Cirugía de Epilepsia, y Genética de Epilepsia y Medicina de Precisión (EPIGENS). También, participamos como ponentes en cursos, simposios, talleres y congresos, nacionales e internacionales, de tal forma que mantenemos una interacción constante con otros especialistas, lo que facilita el acceso a información clínica que puede redundar en beneficio de nuestros pacientes.

### **Investigación y publicaciones**

La investigación es parte fundamental de nuestra actividad y nos permite incorporar nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento para aplicarlas a los pacientes y, así, reducir la carga de su enfermedad lo antes posible.

Entre nuestros proyectos destacan los dirigidos a localizar la zona epileptógena e identificar la función cerebral. Algunos de ellos los desarrollamos en colaboración con el equipo del doctor Brian Strange, del Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid. También colaboramos con el European Epilepsy Brain Bank en la identificación de trastornos de la migración neuronal, MOGHE, lesiones sutiles que no son identificables en la RM cerebral y estudios genéticos somáticos, directamente obtenidos de las células del cerebro epileptógeno.

Por último, cabe destacar que, a través de los grupos internacionales de epilepsia ERA-NET Neuron, EpiCARE, European Epilepsy Monitoring Association, E-Pilepsy y European Network on Epilepsy Research, participamos en proyectos de investigación básica y clínica. Nuestros trabajos se presentan regularmente en congresos internacionales y nacionales de organismos como American Academy of Neurology, American Epilepsy Society, European Paediatric Neurology Society, Sociedad Española de Epilepsia y Sociedad Española de Neurología, entre otros. En los últimos cinco años hemos publicado más de 115 artículos sobre estudios y resultados en revistas internacionales de alto nivel, como *New England Journal of Medicine*, *Epilepsia*, *Neurology* y *Nature Neurology*.



Una sala del hospital durante la visita del médico en jefe (1889), Luis Jiménez Aranda. © Museo Nacional del Prado

## Comentario de portada

# ***Una sala del hospital durante la visita del médico en jefe***

Luis Jiménez Aranda (1845-1928) inició su formación como pintor de la mano de su maestro y hermano mayor, José, quien le enseñó el arte del dibujo. Ingresó después en la Academia de Bellas Artes de Sevilla y viajó posteriormente a Roma, donde permaneció casi diez años. Más adelante se trasladó a París, donde se integró con gran facilidad en la sociedad parisina.

Jiménez Aranda nos plantea una escena alejada de la épica que impregnaba la pintura de historia para que contemplemos un proceso cotidiano: el médico jefe aparece oyendo directamente a la enferma, que se muestra muy debilitada. Él se acerca y los demás cogen notas, aún sin bata; no aparecerán hasta la década de 1890, con el desarrollo de la asepsia. Destaca el contraste entre la vejez masculina y la debilidad adolescente femenina, que se hace más evidente en la

obra de Jiménez Aranda, en la que solo hay hombres alrededor de una única enferma.

La pintura social valoraba una nueva temática. Jiménez Aranda acude al tema médico, que ya estaba de moda entre los artistas de la vanguardia francesa, pero aún no había llegado a España.

Esta obra, hasta hace unos años en los almacenes del Museo, puede verse ahora en las espléndidas y renovadas salas de pintura del siglo XIX del Museo Nacional del Prado, las cuales les animo a visitar porque, si la medicina es salud para el cuerpo, el arte lo es para el alma.

Paloma Torres Valcárcel  
Licenciada en Historia del Arte



