

ISSN 0304-4858 | e-ISSN 2173-2302

Gaceta Médica de Bilbao

Revista Oficial de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Información para profesionales sanitarios
Bilboko Medikuzientzien Akademiaren aldizkari ofiziala. Osasun langileentzako informazioa
Official Journal of the Bilbao Academy of Medical Sciences. Information for health professionals

Vol. 120, No. 4. Octubre-Diciembre 2023
120. Libur. 4. Zenb. 2023ko Urria-Abendua
Vol. 120, No. 4. October-December 2023

Publicación incluida en:
SCOPUS, Scimago Journal &
Country Rank (SJR), NLM
(NLMUID 7505493), Excerpta
Medica Data Base (EMBASE),
Google Scholar, DIALNET,
Latindex, Inguma

Euskaraz dagoen lehen
aldizkari zientifiko biomedikoa

Decana de las revistas
médicas de España.
Fundada en 1894



www.acmbilbao.org

www.gacetamedicabilbao.eus

En buena ~ Compañía

Ayer, hoy y siempre

Con la mayor red privada
de centros, profesionales y
servicios de salud de Euskadi



900 81 81 50

Más historias en
buena compañía aquí

 **DIMQ**
Cuidamos de ti

GACETA MÉDICA DE BILBAO



BILBOKO
MEDIKU ZIENTZIEN
AKADEMIA
ACADEMIA DE
CIENCIAS MÉDICAS
DE BILBAO

Revista Oficial de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Director

Agurtzane Ortiz Jauregui

Jefe de redacción

María Elena Suárez González

Secretario de redacción

José Manuel Llamazares Medrano

Consejo de redacción

Carmelo Aguirre
Antonio del Barrio Linares
Ángel Barturen Barroso
Jacinto Bátiz Cantera
Francisco L. Dehesa Santisteban
Ana María García Arazosa
M.^a Carmen N. Espinosa Furlong
Juan I. Goiria Ormazabal

Fco. Javier Goldaracena
Adrian Aginagalde Llorente
Juan Carlos Ibáñez de Maeztu
José Manuel Llamazares
Arsenio Martínez Álvarez
Gabriel Martínez Compadre
Agustín Martínez Ibarгүйen
Alberto Martínez Ruiz

Julen Ocharan Corcuera
Guillermo Quindós Andrés
Alfredo Rodríguez Antigüedad
Juan José Zarranz Imirizaldu
José Luis Neyro Bilbao

Junta de Gobierno (ACMB)

Presidente

Agurtzane Ortiz Jauregui

Vicepresidente Biología

M.^a Isabel Tejada Mínguez

Vicepresidente Farmacia

Juan Uriarte García-Borreguero

Vicepresidente Medicina

Agustín Martínez Ibarгүйen

Vicepresidente Odontología

Ana María García Arazosa

Vicepresidente Veterinaria

Ramón Juste Jordán

Secretario general

M.^a Luisa Arteagoitia González

Secretario de actas

Miguel Ángel Ulibarrena Sainz

Bibliotecario

Eduardo Areitio Cebrecos

Tesorero

Víctor Echenagusia Capelastegui

Jefe de redacción

Elena Suárez González

Secretario de redacción

José Manuel Llamazares Medrano

Vocales

Beatriz Astigarraga Aguirre

Eugenio Domínguez Zapatero

Lourdes Íscar Reina

Mikel Sánchez Fernández

Elixabete Undabeitia P. de Mezquia

Marcelo Calabozo Raluy

Alejandro de la Serna Rama

Arantza Fernández Rivas

Ana Gorroñogoitia Iturbe

Expresidentes

Ricardo Franco Vicario

Juan Ignacio Goiria Ormazabal

Juan José Zarranz Imirizaldu

Contacto

© Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.
C/ Lersundi 9, 5.º. C. P. 48009 Bilbao. Bizkaia. España. Tel.: +(34) 94 423 37 68.
Web: www.acmbilbao.org. E-mail: academia@acmbilbao.org

Envío de artículos a Gaceta Médica de Bilbao: gacetamedicabilbao@acmbilbao.org
Web de la Gaceta Médica de Bilbao y normas de publicación: <http://www.gacetamedicabilbao.eus>

Comité editorial internacional

Anestesia y Reanimación

Juan Heberto Muñoz, D. F. México

Cardiología

Carlos Morillo, Canadá

Ciencias de la Alimentación

Flaminio Fidanza, Perugia, Italia

Cirugía Digestiva-Oncología

Xavier de Aretxabala, Santiago, Chile

Cirugía Vascul y Angiología

Gregorio Sicard, Washington, EE. UU.

Economía de la Salud

Victor Montori, Mayo Clinic, EE. UU.

Farmacología Clínica

Patrick du Souich, Montreal, Canadá

Gastroenterología

Henry Cohen, Montevideo, Uruguay

Hematología

Alejandro Majlis, Santiago, Chile

Hipertensión

Antonio Méndez Durán, CDMX, México

Medicina Interna

Salvador Álvarez, Mayo Clinic, EE. UU.

Medicina del Trabajo

Pierre Brochard, Burdeos, Francia

Nefrología

Ricardo Correa-Rotter, D. F. México

Neurología

F. Barinagarrementeria, México

Odontología

Enrique Bimstein, U. Florida, EE. UU.

Odontología Pediátrica

Ana B. Fucks, Univ. of Hadassa, Israel

Psiquiatría

Manuel Trujillo, Nueva York, EE. UU.

Radiodiagnóstico

Ramiro Hdez., Ann Ridor, EE. UU.

Virología

Luc Montaigner, París, Francia

Comité editorial (presidentes de las secciones)

Alergología

Pedro Gamboa Setién

Análisis Clínicos

Paloma Liendo Arenaza

Anestesia y Reanimación

Alberto Martínez Ruiz

Anatomía Patológica

Rebeca Ruiz

Biología

Nieves Zabala Arriaga

Cardiología

Alain Laskibar Asua

Cirugía General-Laparoscopia

Carlos Pérez San José

Cirugía Plástica

Francisco J. García Bernal

Cirugía Vascul y Angiología

Ángel Barba Vélez

Cuidados Paliativos

Jacinto Bátiz Cantera

Dolor (Tratamiento del)

María Luisa Franco Gay

Economía de la Salud

Joseba Vidorreta Gómez

Educación Médica

Jesús Manuel Morán Barrios

Emergencias y Medicina Crítica

Gontzal Tamayo Medel

Endocrinología

Yolanda García Álvarez

Estudiantes de Medicina

Iñigo Arroyo Pérez

Euskera y plurilingüismo

Agurtzane Ortiz Jauregi

Farmacología

Monike de Miguel

Gastroenterología

Maite Bravo Rodríguez (Gastro. Viz.)

Geriatría

Naiara Fernández Guitiérrez

Gestión y Calidad Asistencial

María Luisa Arteagoitia

Ginecología y Obstetricia

Álvaro Gorostiaga Ruiz-Garma

Hematología

José Antonio Márquez Navarro

Historia ciencias de la salud

Enrique Aramburu Araluce

Jóvenes-Residentes

Iñigo Arroyo Pérez

Medicina del Trabajo

Alberto Ojanguren

Medicina Deportiva

José Antonio Lekue Gallano

Medicina Familiar

José Manuel Llamazares Medrano

Medicina Física y Rehab.

Eva Lomas Larrumbide

Medicina Interna

Ricardo Franco Vicario

Medicina Legal y Forense

Francisco Etxeberria Gabilondo

Nefrología-Hipertensión

Rosa Inés Muñoz González

Neumología

Isabel Urrutia Landa

Neurofisiología

Silvia Taramundi Argüeso

Neurología

José María Losada Domingo

Odontología

Alberto Anta Escuredo

Oftalmología

Nerea Martínez Alday

Oncología Médica

Ramón Barceló

Otorrinolaringología

Arantza Ibargutxi Álvarez

Pediatría

Jesús Rodríguez Ortiz

Psicosomática

Isabel Usobiaga Sayés

Radiología/Diag. por la Imagen

Arsenio Martínez Álvarez

Relaciones con Hispanoamérica

José Luis Neyro Bilbao

Relaciones Internacionales

Julen Ocharan

Reumatología

Olaia Fernández Berrizbeitia

Salud Pública

Itziar Lanzeta

Salud y Medio Ambiente

Enrique García Gómez

Salud Mental

José Andrés Martín

Toxicomanías

Javier Ogando Rodríguez

Traumatología

Eduardo Álvarez Irusteta

Urgencias

Patricia Martínez Olaizola

Urología

José Gregorio Pereira Arias

Vacunas y Antimicrobianos

Lucila Madariaga Torres

Valoración del daño corporal

Fernando Loidi Yurrita

Veterinaria

Medelin Ocejo Sianturu

SUMARIO

Gaceta Médica de Bilbao



BILBOKO
MEDIKU ZIENTZIEN
AKADEMIA
ACADEMIA DE
CIENCIAS MÉDICAS
DE BILBAO

Volumen 120. Número 4. Octubre-Diciembre 2023
120. Liburukia. 4. Zenbakia. 2023ko Urria-Abendua
Volume 120. Number 4. October-December 2023

Editorial / Editorial / Editorial

Transformación del modelo de Atención Médica en la era digital
Arreta medikoaren eredua eraldatzea aro digitalean
Transformation of the Healthcare Model in the Digital Era
Suárez-González María-Elena.....167

Original / Originala / Original

La prevalencia de pacientes con anemia en mujeres embarazadas según el valor del índice de eritrocitos
Haurdun dauden emakumeen anemia duten pazienteen prebalentzia, eritrozito-indizearen balioaren arabera
The Prevalence of Anemia Patients in Pregnant Women based on Erythrocyte Index Value
Mursalim, Yaumil Fachni Tandjungbulu et al 169

Caracterización de la prescripción farmacológica en diabetes mellitus e hipertensión arterial en un sector privado de México
Mexikoko sektore pribatu bateko diabetes mellitusaren eta hipertentsio arterialaren preskripzio farmakologikoaren ezaugarriak
Characterization of the pharmacological prescription in diabetes and arterial hypertension in Mexican private sector
Méndez-Durán Antonio..... 175

Revisión / Berrikuspen / Review

Viruela del mono: una enfermedad emergente
Tximinoaren baztanga: gaixotasun emergentea
Monkeypox: an emerging disease
Madariaga-Torres Lucila y Cobo-Cabada Aitor 181

Art. Especial / Art. Berezia / Special. Art.

Renoprotección más allá del bloqueo renina angiotensina aldosterona
Errenina-angiotensinaren aldosterona blokeoaren harago babesa
Nephroprotection beyond renin angiotensin aldosterone blockade
Méndez-Durán Antonio..... 193

Aplicación de nuevos marcadores inmunológicos y genéticos asociados a infecciones causadas por Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis en el diagnóstico y control de la paratuberculosis bovina
Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis eragindako infekzioekin lotutako markatzaile immunologiko eta genetiko berriak aplikatzea behien paratuberculosisaren diagnostikoan eta kontrolean
Applying new immunological and genetic markers associated with infections caused by Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis is essential for the diagnosis and control of paratuberculosis
Canive María y Alonso-Hearn Marta 200

Actualizaciones en vacunas y vacunación. Actividad formativa de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Sección de Vacunas y Antimicrobianos y sección de Salud Pública
Txertoen eguneraketak eta txertaketa. Bilboko Medikuntza Zientzien Akademiaren prestakuntza-jarduera. Txerto eta Antimikrobianoen Atala eta Osasun Publikoko Atala
Updates on vaccines and vaccination. Training activity of the Academy of Medical Sciences of Bilbao. Vaccines and Antimicrobials Section and Public Health Section
 Sancho-Martínez Rosa, Latasa-Zamalloa Pello et al.205

¿Cómo influye la fisiología en la percepción del dolor? ¿Hay diferencias ligadas al sexo?
Ñola eragiten du fisiologiak minaren pertzepzioan? Sexuari lotutako alderik ba al dago?
How does physiology influence the perception of pain? Are there sex-related differences?
 Martín-Fontelles María-Isabel.216

In Memoriam / In Memoriam / In Memoriam

Lorenzo González: en el recuerdo
Lorenzo González: gogoan
Lorenzo González: In Memory
 Juste-Jordán Ramón.221

EDITORIAL

Gac Med Bilbao. 2023;120(4):167-168



Transformación del modelo de Atención Médica en la era digital



Figura 1. Julio Mayol durante el acto

El marco del 129.º Curso Académico de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao (ACMB) fue testigo de una llamativa reflexión por parte del director del grupo de Innovación, Cirugía, Farmacia y Neuroingeniería del Instituto de Investigación Sanitaria del

Hospital Clínico San Carlos (IdISS), Julio Mayol. En su destacada ponencia, titulada 'De la innovación a la transformación de las ciencias de la salud', el Dr. Mayol no solo evidenció los desafíos actuales en el ámbito de la atención médica, sino que también señaló la

necesidad urgente de repensar y transformar el modelo vigente para adaptarse a las crecientes demandas de la sociedad digital.

El director del grupo resaltó que el modelo actual, anclado en prácticas de producción industrial y enfoques reactivos hacia las enfermedades, ya no satisface las expectativas de la sociedad moderna. Los pacientes, según el Dr. Mayol, anhelan un acceso más rápido, transparencia, personalización y participación activa en sus decisiones médicas. Aspectos que, según su análisis, el sistema de salud actual no aborda de manera integral ni eficiente.

La transformación propuesta por el Dr. Mayol se sustenta en un enfoque tridimensional. En primer lugar, abogó por la innovación en el modelo de negocio, abriendo la puerta a sistemas que prioricen resultados positivos y una atención de calidad. En segundo lugar, destacó la importancia de fomentar una cultura de colaboración y comunicación en una red de salud integrada. Finalmente, subrayó la necesidad de implementar tecnologías avanzadas, como la automatización e inteligencia artificial, para elevar la precisión, eficiencia y personalización del cuidado.

El futuro de la atención sanitaria, según el Dr. Mayol, encuentra su esencia en el modelo '5P': predictivo, preventivo, participativo, personalizado y poblacional. Este enfoque busca utilizar datos y análisis para prevenir enfermedades antes de su manifestación, adoptar medidas proactivas, involucrar a los pacientes en la toma de decisiones, adaptar tratamientos a las necesidades individuales y aplicar estrategias de salud pública a nivel comunitario.

El Dr. Mayol identificó varios problemas significativos en la estructura actual, desde la variabilidad en la calidad del servicio hasta la falta de enfoque en la prevención y la deshumanización del cuidado. Estos desafíos, según su perspectiva, exigen una revisión profunda del paradigma actual en búsqueda de soluciones más eficaces y centradas en el paciente.

La firma de un pacto de colaboración entre representantes de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao (ACMB) y Faes Farma al concluir la ponencia resalta la importancia de la colaboración entre la Academia y la industria para impulsar la innovación y la transformación en el ámbito de la salud.

En resumen, la llamada del Dr. Mayol para transformar el modelo de atención médica resuena como un recordatorio apremiante de la necesidad de adaptarse a las demandas cambiantes de la sociedad digital. Este llamado no solo es relevante para la comunidad médica local, sino que plantea cuestionamientos cruciales para el futuro de la atención sanitaria a nivel global. La reflexión del Dr. Mayol destaca la urgencia de una atención de salud más eficiente, centrada en el paciente y orientada hacia la prevención y la colaboración interdisciplinaria, temas que sin duda marcarán el rumbo de la investigación y la práctica médica en los años venideros.

*María Elena Suárez González
Jefa de Redacción de la Gaceta Médica de Bilbao*



The Prevalence of Anemia Patients in Pregnant Women based on Erythrocyte Index Value

Mursalim^a, Yaumil Fachni Tandjungbulu^a, Syahida Djasang^a, Muhammad Nasir^a

a) Department of Medical Laboratory Technology. Makassar Health Polytechnic. Makassar, Indonesia

Recibido el 14 de noviembre de 2023; aceptado el 15 de marzo de 2023

Abstract:

Anemia is a global public health problem characterized by decreased hemoglobin levels in erythrocyte cells, leading to the absence of a person's physiological needs. The physiological needs of each person vary according to age, gender, and even during pregnancy. The value of the erythrocyte index in anemia largely determines the severity and duration of anemia in pregnant women. The study aimed to determine anemia's prevalence and hematological characteristics in pregnant women.

Materials and Methods:

This study was a descriptive laboratory observation with a total of 128 samples. The samples were used based on the cluster sampling method and by multiplying the calculation results. The prevalence of anemia in pregnant women was 77.3% (n = 99) based on hemoglobin level examination.

Results:

The results showed that the most common level of anemia was mild (64.6%; n = 64), followed by moderate (35.4%; n = 35), and, based on the erythrocyte index value, 41.4% (n = 41) of the pregnant women patients had normochromic normocytic anemia with decreased hemoglobin levels.

Conclusion:

Therefore, it is recommended that pregnant women frequently take blood-boosting vitamins and eat nutritious foods to prevent anemia.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Anemia.
Erythrocyte Index Value.
Pregnant Women.

PALABRAS CLAVE

Anemia.
Valor del índice de eritrocitos.
Mujeres embarazadas.

La prevalencia de pacientes con anemia en mujeres embarazadas según el valor del índice de eritrocitos

La anemia es un problema de salud pública mundial que se caracteriza por la disminución de los niveles de hemoglobina en las células de los eritrocitos, lo que lleva a la ausencia de las necesidades fisiológicas de una persona. Las necesidades fisiológicas de cada persona varían según la edad, el sexo e incluso durante el embarazo. El valor del índice de eritrocitos en la anemia determina en gran medida la gravedad y duración de la anemia en mujeres embarazadas. El estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia de la anemia y las características hematológicas en mujeres embarazadas.

Materiales y métodos:

Este estudio fue una observación descriptiva de laboratorio con un total de 128 muestras. Las muestras se utilizaron con base en el método de muestreo por conglomerados y multiplicando los resultados del cálculo. La prevalencia de anemia en mujeres embarazadas fue del 77,3 % (n = 99) según el examen del nivel de hemoglobina.

Resultados:

Los resultados mostraron que el nivel de anemia más común fue leve (64,6%; n = 64), seguido de moderado (35,4%; n = 35), y con base en el valor del índice eritrocitario, 41,4% (n = 41) de las pacientes gestantes presentaron anemia normocítica normocrómica con disminución de los niveles de hemoglobina.

Conclusión:

Por lo tanto, se recomienda que las mujeres embarazadas tomen con frecuencia vitaminas para aumentar la sangre y consuman alimentos nutritivos para prevenir la anemia.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

GILTZA-HITZAK

Anemia.
Eritrozitoen indizearen balioa.
Haurdun dauden emakumeak.

Haurdun dauden emakumeen anemia duten pazienteen prebalentzia, eritrozito-indizearen balioaren arabera

Anemia munduko osasun publikoko arazo bat da, eta eritrozitoetako zeluletan hemoglobina-mailak jaitsi egiten dira, eta horrek pertsona baten behar fisiologikorik eza eragiten du. Pertsona bakoitzaren behar fisiologikoak adinaren, sexuaren eta haurdunaldiaren arabekoak dira. Anemiako eritrozito-indizearen balioak erabakitzen du, neurri handi batean, haurdun dauden emakumeen anemiaren larritasuna eta iraupena. Ikerketaren helburua haurdun dauden emakumeen anemiaren prebalentzia eta ezaugarri hematologikoak zehaztea izan zen.

Materialak eta metodoak:

Azterketa hau laborategiko behaketa deskriptibo bat izan zen, guztira 128 laginekin. Laginak laginketa-metodoan oinarrituta erabili ziren, konglomeratuen bidez, eta kalkuluaren emaitzak biderkatuta. Haurdun dauden emakumeen anemiaren prebalentzia % 77,3koa izan zen (k = 99) hemoglobina-mailaren azterketaren arabera.

Emaitzak:

Emaitzek erakutsi zuten anemia-maila ohikoena arina izan zela (% 64,6; n = 64), eta, ondoren, moderatua (% 35,4; n = 35), eta indize eritrozitarioaren balioan oinarrituta, paziente haurdunen % 41,4k (n = 41) hemoglobina-mailak murriztuta zituen normokritika normokromikoa izan zuten.

Ondorioa:

Beraz, haurdun dauden emakumeek maiz bitaminak hartzea gomendatzen da odola handitzeko eta elikagai nutritiboak kontsumitzea anemia prebenitzeko.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introduction

Anemia is defined as decreased number of hemoglobin in erythrocyte cells. This inadequate hemoglobin level does not suffice the needs of the body. These physiological needs differ for each person based on age, sex, height of residence from above the sea, and pregnancy¹. Anemia is currently a global public health problem² with its prevalence reaches more than 30% or about 2 billion people worldwide³. In 2013, there was a 21.7% increase of anemia cases in Indonesia². The need for oxygen is increased during pregnancy, triggering an increase in erythropoietin production. Therefore, plasma volume and erythrocytes increase to fulfill the body's needs. However, the increase in plasma volume happens in a huge number compared to the increase of erythrocytes, which causes a reduction in hemoglobin concentration due to hemodilution. The plasma volume expansion causes pregnancy-related physiological anemia, which is frequently found in medical issues⁴.

In 2018, the prevalence of anemia in pregnant women increased by 48.9%⁵. Currently, the government is focused on reducing the maternal mortality rate (MMR) caused by anemia. In Asia, 12.8% of maternal deaths during pregnancy and childbirth are due to anemia. MMR measures the health status of mothers in an area. The MMR is 359 per 100,000 live births; however, based on the Indonesian Demographic and Health Survey (2012), the target, as per the Millennium Development Goals, should be 102 per 100,000 live births. The highest percentage of maternal death is 28%. Anemia and chronic energy deficiency are significant causes of bleeding in pregnant women. Early diagnosis is needed to manage patients with anemia and monitor mortality and morbidity. Establishing an anemia diagnosis requires laboratory tests to confirm the diagnosis⁶.

Anemia can be diagnosed using anamnesis, physical examination, and laboratory testing. The laboratory testing parameters used to identify anemia patients include routine blood tests to determine hemoglobin concentration, packed cell volume (PCV), leukocytes, and thrombocytes. Also, an erythrocyte index examination using the mean cell volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)⁷. Other supporting laboratory measurements include reticulocyte, red cell distribution width (RDW), edge-blood morphology saturation, and an iron status check (iron serum, total iron binding capacity, transferrin saturation, free erythrocyte protoporphyrin (FEP), and serum ferritin).

The erythrocyte index is a hematological metric that identifies the type of anemia. Hemoglobin levels measure erythrocyte index values, the number of erythrocytes, and hematocrit. Patients with hypochromic microcytic anemia have decreased MCV, MCH, and MCHC values. The erythrocyte index increases in a patient with macrocytic anemia. For prolonged or se-

vere anemia, the new MCHC value decreases. On the other hand, if someone has macrocytic anemia, their erythrocyte index value will rise. The new MCHC value will decrease if the anemia has been ongoing or severe. The change in the erythrocyte index level is related to the severity and duration of anemia⁸. Therefore, confirming the erythrocyte index in pregnant women is necessary. This study aims to determine the prevalence of anemia in pregnant women using the erythrocyte index value.

Methodology

This study was a descriptive laboratory observation conducted from June to October 2019, with the population of pregnant women who were examined in Rumah Sakit Bersalin Ibu dan Anak Pertiwi dan Fatimah and Mamajang Health Center. The patients have agreed with the informed consent. The Ethical Review Committee of Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan, Makassar approved this study protocol (No. 380/KEPK-PTKMKS/III/2021).

The sample was taken using the cluster sampling technique with a sample size of 128 patients. This study starts with screening, which entails collecting personal information from research participants who are willing to participate by completing and signing written informed consent agreements—then by interviewing the participant by utilizing questionnaires. The erythrocyte index consists of hemoglobin levels and MCV, MCH, and MCHC values of pregnant women. This study used Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tubes, tourniquet, 70% alcohol, holders, BD Flashback, cotton dry, OK-Plash, personal protective equipment, and Sysmex XS 500i Hematology Analyzer.

A 3 ml blood sample was obtained through a vein vessel and placed into an EDTA tube. Blood sample evaluation was conducted to measure the hemoglobin levels and MCV, MCH, and MCHC values using the Sysmex XS 500i Hematology Analyzer in the Clinical Pathology Laboratory, Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan, Makassar.

Based on the hemoglobin levels in pregnant women, anemia is categorized as mild when the level is between 10 and 11.9 g/dL, moderate when it is between 7 and 9.9 g/dL, and severe when it is below 7 g/dL. The categorization of anemic patients with low erythrocyte index values in pregnant women has the average MCV values of 80–100 fL, MCH values of 26–34 pg, and MCHC values of 32–36%. Microcytic anemia is diagnosed when the hemoglobin level, MCV value, and MCH value are all low, while normocytic anemia has low hemoglobin levels and increased MCV, MCH, and MCHC values within normal limits 1. Descriptive data were presented in frequency and percentage distributions, while numerical data were presented as averages. Data analysis was performed using SPSS version²².

Tabla I
Anemia Distribution in Pregnant Women Based on Hemoglobin Levels.

Category	Frequency	(%)
Without anemia	29	22.7%
With anemia	99	77.3%
Total	128	1
Anemia Category Based on Hemoglobin Levels		
Mild anemia	64	64.6%
Moderate anemia	35	35.4%
Severe anemia	0	0
Total	99	1

*Source: Primary data, 2019

Tabla II
Anemia Classification in Pregnant Women Based on Erythrocyte Index Value.

Category	Frequency	%
Without anemia	29	22.7%
With anemia	99	77.3%
Total	128	1
Anemia Classification Based on Erythrocyte Index Value		
Normochromic normocytic anemia	41	41.4%
Hypochromic normocytic anemia	4	0,04
Normochromic microcytic anemia	20	20.2%
Hypochromic microcytic anemia	34	34.4%
Total	99	1

*Source: Primary data, 2019

Results

As shown in Table I, based on their hemoglobin levels, 29 (22.7%) pregnant women do not have anemia, and 99 (77.3%) have anemia. These expectant mothers are then categorized into three anemia levels according to their hemoglobin levels. The findings revealed that no women had severe anemia, while the majority included mild anemia with 64.6%. While table II below shows the anemia level determined by the erythrocyte index value. As shown in Table II, it is found that 29 (22.7%) pregnant women do not have anemia, and 99 (77.3%) have anemia. Normochromic normocytic anemia dominated the anemia classification based on the erythrocyte index value with 41 pregnant women.

Discussion

Hemoglobin level of below 11 g/dL causes anemia in

pregnant women, and this can occur in every pregnant woman. Pregnancy-related anemia is brought by an excessive growth in plasma volume and red blood cells, which results in hemodilution, also known as physiological anemia. Physiological anemia may lower erythrocyte, hematocrit, and hemoglobin levels⁹. Low hemoglobin and erythrocyte index (MCV, MCH, and MCHC values) might develop in pregnant women with iron deficiency anemia. Iron deficiency is a typical physiological state that occurs in pregnant women, characterized by a drop in iron concentration in the body, both in storage and circulation, as well as in the form of heme bonds, which can cause a decrease in erythrocyte concentration¹⁰. Every pregnant woman may experience anemia. It has the potential to affect the continuity of the pregnancy (immature or premature labor), the delivery process

(inertia, atony, extended work, atonic hemorrhage), disorders during the puerperium (sub involution of the uterus), and disorders of the fetus (occurrence of newborns with low birth weight (LBW), miscarriage (abortion), and perinatal mortality. Pregnant women need to recognize symptoms of anemia such as fatigue, frequent dizziness, dizzy eyes, malaise, tongue sores, decreased appetite or anorexia, concentration loss, breath shortness (in severe anemia), nausea disturbance, and vomiting^{11,12}.

This study found that from 99 pregnant mother with anemia, 64 mothers have mild anemia, and the rest of 35 mothers have moderate anemia, whereas none of the mother is included in severe anemia. This was supported by Gebre & Mulugeta¹³; Melku et al.¹⁴; and Valentri et al.¹⁵ who also found that most of the pregnant women is having mild anemia. Different anemia rates can be attributed to socioeconomic status, educational attainment, and geographic conditions in each area and nation. Different hemoglobin measurement techniques and different cut off points might also contribute to these differences¹⁶. Moreover, the highest percentage of mild anemia also seen in Mirong and Anggaraeningsih¹⁷ for 93.3% than the moderate anemia (6.7%).

This study also showed that the classification of anemia based on the erythrocyte index is dominated by normochromic normocytic anemia for 41.4%, while the lowest erythrocyte index value is in hypochromic normocytic anemia for 4%. The results supported by Sari et al.¹¹ that most pregnant mothers experienced normochromic normocytic anemia. Normochromic normocytic anemia is the reduction of the total of erythrocytes without transforming the hemoglobin concentration, form, and erythrocyte size. The color and size of erythrocyte cells are in average condition with decreased hemoglobin concentration. This condition can be caused by the initial phase of iron deficiency, anemia, kidney failure, and suppression of bone marrow due to chemotherapy. On the other hand, microcytic anemia is a condition in which the erythrocyte cell size is smaller than usual (microcytic) and the hemoglobin concentrations are fewer than usual. Microcytic anemia is often caused by the iron deficiency and chronic anemia disease, thalassemia, lead poisoning, and sideroblastic anemia¹⁸.

The most common type of anemia in pregnant women causes iron deficiency²¹. During pregnancy, the total iron demand is much higher than in non-pregnant women²².

This is due to a rise in plasma volume in pregnant women, which seeks to fulfill the demands of the mother and the baby, however this increased plasma volume will result in an increase in the pregnant woman's need for iron. This study found that 61.5% of pregnant women have low levels of iron levels in the Public Health Center, Manado, Indonesia. This finding is similar to research in Malaysia, where 81.3%

of pregnant women have anemia. Pregnant women need high iron nutrition (1000 mg iron) for the daily need of mothers and babies. The need for iron during pregnancy is 1000-1200mg^{23,24}. However, the iron content of diet is insufficient to meet the demands of a pregnant woman with anemia²⁵. Iron supplements are crucial for pregnant women²⁶. If the pregnant woman's body does not have enough iron levels, she will show clinical symptoms of iron deficiency anemia. Moreover, iron loss during and after childbirth is a serious risk for pregnant women¹. However, taking iron supplements as a preventative strategy for pregnant women with normal iron levels will not give any positive effects on health²⁶. They can consume adequate iron through food instead. Therefore, pregnant women have a high risk of anemia if they do not fulfill their iron needs.

The study limitations are as follows: (1) pregnant anemia patients were not categorized based on the trimester of pregnancy, and (2) anemia caused by chronic disease, thalassemia, sideroblastic anemia, kidney disease, aplastic anemia, nutritional conditions, and chemotherapy were included in this study.

Conclusion

Based on hemoglobin level evaluation, mild anemia is the most common type of anemia in pregnant women, followed by moderate anemia, and mostly, pregnant women had normochromic normocytic anemia. To minimize the cases of anemia, counseling for pregnant women should be conducted by the Department of Health and Public Health Services to increase nutrition consumption awareness during pregnancy.

References

1. Wirahartari LM, Herawati S, Wandu IN. Gambaran Indeks Eritrosit Anemia pada Ibu Hamil Di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2016. *E-Jurnal Med Udayana*. 2019;8(5).
2. Sringrat GAA, Yuliyatni PCD, Ani LS. Prevalensi Anemia pada Remaja Putri Di Kota Denpasar. *E-Jurnal Med Udayana*. 2019;8(2).
3. Chairunnisa O, Nuryanto N, Probosari E. Perbedaan Kadar Hemoglobin pada Santriwati dengan Puasa Daud, Ngrowot, dan Tidak Berpuasa Di Pondok Pesantren Temanggung Jawa Tengah. *J Nutr Coll*. 2019;8(2):58-64.
4. Sikoway S, Mewo Y, Assa Y. Gambaran Kadar Hemoglobin pada Ibu Hamil Trimester III di Rumah Sakit Robert Wolter Mongisidi Manado. *Med Scope J*. 2020;1(2). doi:10.35790/msj.1.2.2020.28004
5. Risesdas. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
6. Anggraini DD, Purnomo W, Trijanto B. Interaksi Ibu Hamil dengan Tenaga Kesehatan dan Pengaruhnya Terhadap Kepatuhan Ibu Hamil Mengon-

- sumsi Tablet Besi (Fe) dan Anemia Di Puskesmas Kota Wilayah Selatan Kota Kediri. *Bul Penelit Sist Kesehat*. 2018;21(2):82-89. doi:10.22435/hsr.v21i2.346.82-89
7. Amalia A, Tjiptaningrum A. Diagnosis dan Tatalaksana Anemia Defisiensi Besi. *Major J*. 2016;5(5):166-169.
 8. Ikawati K, Rokhana R. Pengaruh Buah Bit (Beta Vulgaris) terhadap Indek Eritrosit pada Remaja Putri dengan Anemia. *J Nurs Public Heal*. 2018;6(2):60-66. doi:10.37676/jnph.v6i2.659
 9. Vricella LK. Emerging understanding and measurement of plasma volume expansion in pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Supplement 6):1620S-1625S. doi:10.3945/ajcn.117.155903
 10. Istiqomah N, Umarghanies SS, Fatmawati A, et al. Polimorfisme gen ferroportin (FPN)-1355 G/C sebagai faktor risiko anemia defisiensi besi pada ibu hamil. *J Gizi Klin Indones*. 2013;9(4):162-169.
 11. Sari BK, Sasongkowati R, Anggraini AD. Insidensi Anemia pada Ibu Hamil Di Puskesmas Bangilan Kabupaten Tuban. *E-Journal Anal Kesehat Sains*. 2019;8(1):683-690.
 12. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-1843. doi:10.1056/NEJMra1401038
 13. Gebre A, Mulugeta A. Prevalence of Anemia and Associated Factors among Pregnant Women in North Western Zone of Tigray, Northern Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *J Nutr Metab*. 2015;2015:1-7. doi:10.1155/2015/165430
 14. Melku M, Addis Z, Alem M, Enawgaw B. Prevalence and Predictors of Maternal Anemia during Pregnancy in Gondar, Northwest Ethiopia: An Institutional Based Cross-Sectional Study. *Anemia*. 2014;2014(2):1-9. doi:10.1155/2014/108593
 15. Valentri R, Hertati D, Angelina NK. Karakteristik ibu hamil dengan anemia di puskesmas Panarung Kota Palangkaraya. *Akad Kebidanan Betang Asi Raya*. 2015;1:1-10.
 16. Noronha JA, Khasawneh E Al, Seshan V, Ramasubramaniam S, Raman S. Anemia in Pregnancy—Consequences and Challenges: A Review of Literature. *J South Asian Fed Obstet Gynaecol*. 2012;4(1):64-70. doi:10.5005/jp-journals-10006-1177
 17. Mironing ID, Anggaraeningsih NLMDP. Hubungan Anemia Pada Ibu Hamil Aterm Dengan Berat Lahir Plasenta Dan Berat Lahir Bayi Di Rsu Kota Kupang Tahun 2014. *Midwifery Med J*. 2014;1(1):8-14.
 18. Muncie JR HL, Campbell JS. Alpha and Beta Thalassemia. *Am Fam Physician*. 2009;80(4):339-344.
 19. Bain BJ. *Buku Hematologi Kurikulum Inti*. Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2014.
 20. Saputra L. *Buku Saku Harrison Hematologi Dan Onkologi*. Karisma Publishing Group; 2013.
 21. Garzon S, Cacciato PM, Certelli C, Salvaggio C, Magliarditi M, Rizzo G. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Med J*. 2020;35(5):e166. doi:10.5001/omj.2020.108
 22. Parisi F, Berti C, Mandò C, Martinelli A, Mazzali C, Cetin I. Effects of different regimens of iron prophylaxis on maternal iron status and pregnancy outcome: a randomized control trial. *J Matern Neonatal Med*. 2017;30(15):1787-1792. doi:10.1080/14767058.2016.1224841
 23. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Supplement 6):1567S-1574S. doi:10.3945/ajcn.117.155812
 24. Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Supplement 6):1655S-1662S. doi:10.3945/ajcn.117.156000
 25. Hidayatunnikmah N. Level of education, knowledge of pregnant women regarding iron tablets to compliance with their consumption. *J Kesehat LLDikti Wil 1*. 2021;1(1):15-21.
 26. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7). doi:10.1002/14651858.CD004736.pub5.



Caracterización de la prescripción farmacológica en diabetes mellitus e hipertensión arterial en un sector privado de México

Méndez-Durán Antonio^a

a) Instituto Mexicano del Seguro Social de México. Unidad de Planeación e Innovación en Salud. Coordinador de Programas Médicos. Ciudad de México, México

Recibido el 3 de mayo de 2023; aceptado el 10 de agosto de 2023

Resumen:

Los avances en la terapéutica evitan complicaciones y reducen la mortalidad, sobre todo en enfermedades crónicas de alta prevalencia como son diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA). Esta investigación identifica la frecuencia de prescripción de medicamentos antidiabéticos y antihipertensivos en pacientes de un sector privado de México.

Material y Métodos:

Cohorte retrospectiva de mundo real, realizado de enero a diciembre de 2022. Incluye pacientes de 18 años y más, identifica el médico prescriptor, número y nombre de fármacos, los cuales se agrupan por clase terapéutica. Estudio sin riesgo.

Resultados:

852 pacientes, 429 (50,3%) con DM y 423 (49,7%) con HTA; 482 femeninos (56,5%) y 370 masculinos (43,5%), de 63,8 años de edad promedio (rng: 18 a 84), fueron atendidos por 81 médicos (56 Médicos de primer contacto, 69% y 25 especialistas, 31%). Se incluyeron 1.115 prescripciones para HTA (promedio: 2,6, rng: 1 a 4) y 715 con DM (promedio 1,6, rng: 1 a 3). La prescripción antidiabética fue con inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 (18,9%), insulinas 170 (23,8%) y metformina 200 (27,9%); En HTA los bloqueadores de receptores de angiotensina 440 (39,5%), diuréticos 240 (21,5%) y calcioantagonistas 260 (23,3%). En DM las terapias duales se encontraron en 405 pacientes (57%) y en HTA en 920 (83%).

Conclusiones:

La DM e HTA son problemas de salud factibles de ser abordadas por todo médico, por lo que fortalecer competencias en estos aspectos es fundamental. La frecuencia de prescripción mostró adherencia a las recomendaciones internacionales para el manejo de estas dos enfermedades.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

PALABRAS CLAVE

Antihipertensivos.
Diabetes mellitus.
Prescripción.

GILTZA-HITZAK

Antihipertentsiboak.
Diabetes mellitusa.
Preskripzioa.

Mexikoko sektore pribatu bateko diabetes mellitusaren eta hipertentsio arterialaren preskripzio farmakologikoaren ezaugarriak

Terapeutikako aurrerapenek konplikazioak saihesten dituzte eta heriotza-tasa murrizten dute, batez ere prebalentzia handiko gaixotasun kronikoetan, hala nola diabetes mellitusa (DM) eta hipertentsio arteriala (HTA). Ikerketa honek Mexikoko sektore pribatu bateko pazienteen medikamentu antidiabetiko eta hipertentsiboen preskripzio-maiztasuna identifikatzen du.

Materiala eta Metodoak:

Mundu errealeko atzera begirako kohortea, 2022ko urtarriletik abendura egina. 18 urte eta gehiagoko pazienteak barne, mediku agindu-emailea, farmakoen kopurua eta izena identifikatzen ditu, eta horiek klase terapeutikoaren arabera multzokatzen dira. Arriskurik gabeko azterketa.

Emaitzak:

852 paziente (% 50.3) DMrekin eta 423 (% 49,7) HTArekin; 482 emakumezko (% 56.5) eta 370 gizonezko (% 43.5), batez besteko 63,8 urtekoak (% 18tik 84ra bitartekoak), 81 medikuk artatu zituzten (lehen kontaktuko 56 mediku, % 69 eta 25 espezialista, % 31). HTAra 1,115 preskripzio sartu ziren (batez bestekoa: 2,6, rng: 1etik 4ra) eta 715 DMrekin (batez bestekoa 1,6, rng: 1etik 3ra). Idiabetikaren aurkako preskripzioa izan zen dipeptidilpeptidasa 4ko inhidiboreekin (% 18,9), 170 intsulinekin (% 23,8) eta 200 metforminarekin (% 27.9); HTAn, angiotensina 440ko hartzaileen blokeatzaileekin (% 39,5), 240 diuretikoekin (% 21,5) eta 260 kaltzioantagonistekin (% 23,3). DMn, terapia dualak 405 pazienteetan (% 57) eta HTAn 920tan (% 83) aurkitu ziren.

Ondorioak:

DM eta HTA osasun-arazoak dira, mediku guztiek azter ditzaketenak, eta, beraz, funtsezkoa da alderdi horietan gaitasunak indartzea. Preskripzio-maiztasunak bi gaixotasun horiek maneiatzeko nazioarteko gomendioekiko atxikimendua erakutsi zuen.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

KEYWORDS

Antihypertensive.
Diabetes mellitus,
Hypertension arterial.
Prescription.

Characterization of the pharmacological prescription in diabetes and arterial hypertension in Mexican private sector

Advances in therapy prevent complications and reduce mortality, especially in highly prevalent chronic diseases such as diabetes mellitus (DM) and arterial hypertension (HTA). This research identifies the frequency of prescription of antidiabetic and antihypertensive drugs in patients from a private sector in Mexico.

Material and Methods:

Real world retrospective cohort, conducted from January to December 2022. Includes patients 18 years of age and older, identifies the prescribing physician, number and name of drugs, which are grouped by therapeutic class. Study without risk.

Results:

852 patients, 429 (50.3%) with DM and 423 (49.7%) with HTA; 482 women (56.5%) and 370 men (43.5%), with an average age of 57 (range: 18 to 84), were attended by 81 physicians (56 primary contact physicians, 69%, and 25 specialists, 31%). A total of 1,115 prescriptions for HTA (average: 2.6, range: 1 to 4) and 715 with DM (average: 1.6, range: 1 to 3) were included. The prescription antidiabetic was with dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor 135 (18.9%), insulins 170 (23.8%) and metformin 200 (27.9%); In HTA, angiotensin receptor blockers 440 (39.5%), diuretics 240 (21.5%) and calcium antagonists 260 (23.3%). In diabetes, dual therapies were found in 405 patients (57%) and in arterial hypertension in 920 (83%).

Conclusions:

DM and HTA are health problems that can be addressed by every doctor, so strengthening skills in these aspects is essential. The frequency of prescription showed adherence to international recommendations for the management of these two diseases.

2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años han surgido diversas fuentes de información relacionadas al tratamiento farmacológico de las enfermedades crónicas, entre ellas guías internacionales, protocolos de atención integral, consensos regionales y algoritmos de tratamiento elaborados de manera de competencia local y sectorial; los cuales además de otorgar información vigente y estandarizada potencialmente pueden confundir al prescriptor y convertirse en una debilidad para el clínico ante la toma de decisión, al vulnerar la capacidad de revisar toda la información disponible e inclusive puede favorecer la inercia terapéutica^{1,2}.

En México las enfermedades crónicas han alcanzado una incidencia y prevalencia de grandes dimensiones, así también otros trastornos metabólicos que de manera independiente también conducen a desarrollar desenlaces cardiovasculares fatales y no fatales; los cuales afectan por igual a hombres y mujeres, tanto de las zonas rurales como urbanas.

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición publicada en 2020, estimó 12 personas con Diabetes mellitus (DM) por cada 100 habitantes mayores de 20 años de edad y 1 de 4 con hipertensión arterial (HTA)³.

Diversos estudios han identificado el patrón de prescripción en diversas enfermedades, lo cual permite visualizar de manera más objetiva lo que sucede en el mundo de la práctica real y compararse con lo establecido en referencias internacionales⁴. Esta investigación trata de caracterizar el comportamiento de la prescripción en pacientes con DM e HTA en un sector de atención médica privada de México.

Material y métodos

Tipo de estudio y sede

Estudio retrospectivo de mundo real, realizado del 1 de enero al 31 de diciembre de 2022. Llevado a cabo a través de una invitación abierta a médicos del medio privado que atienden pacientes adultos, tanto de atención primaria como especialistas, ubicados en la ciudad de México para colaborar de manera voluntaria en la identificación de las prescripciones realizadas para el tratamiento de Diabetes mellitus e Hipertensión arterial bajo los criterios establecidos. Se obtuvo una copia fotostática de la prescripción para su concentración, revisión y análisis de los datos.

Criterios de inclusión

Prescripciones médicas para el tratamiento antidiabético o antihipertensivo generadas en el medio privado por médicos de primer contacto o especialistas, otorgadas a pacientes mayores de 18 años de edad.

Criterios de no inclusión

Prescripciones médicas otorgadas a pacientes del sector público, recetas no legibles, recetas generadas fuera del periodo de estudio.

Variables

Médico prescriptor: médico de primer contacto (Médico General Médico Familiar) y Médico Especialista.

Prescripción: uso en monoterapia y terapia combinada, número de fármacos por paciente. La frecuencia de prescripciones se agrupan por clase terapéutica, los antidiabéticos orales en iSGLT-2 (Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2), iDPP4, (inhibidor de la dipeptidilpeptidasa4), insulinas, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinedionas); los antihipertensivos en calcioantagonistas, IECA (Inhibidores de enzima convertora de angiotensina), diuréticos, BRA (Bloqueadores de receptores de angiotensina), beta bloqueadores y alfa bloqueadores.

Pacientes: género y edad.

Análisis de los datos: se obtienen frecuencias por género y edad, se identifican las moléculas de manera individual y se agrupan por clase terapéutica, se cuantifican el número de prescripciones por tipo de médico prescriptor y de manera específicas las correspondientes al tratamiento de DM o HTA.

Consentimiento informado

La revisión de las prescripciones se mantiene bajo confidencialidad, no requirió firma de consentimiento informado, esta actividad no representó ningún tipo de riesgo para pacientes o médicos participantes. En este estudio no aparecen nombres de pacientes, los médicos participan de manera voluntaria sin retribución económica.

Resultados

852 pacientes, 429 (50%) con DM y 423 (50%) con HTA; 482 femeninos (57%) y 370 masculinos (43%), de 63.8 años de edad promedio (rng: 18 a 84), fueron atendidos por 81 médicos, 56 de primer contacto (16 Médicos Familiares, 20% y 40 Médicos Generales, 49%); y 25 especialistas (Nefrólogo 4, Cardiólogo 6, Endocrinólogo 6, Internista 5, Pediatra 2 y Ortopedista 2; 31%). Se revisaron 4, 257 prescripciones (promedio: 5 fármacos/paciente), de las cuales 1,830 cumplieron con criterios de inclusión. 1,115 prescripciones correspondieron a pacientes tratados por HTA (promedio: 2,6, rng: 1 a 4) y 715 con DM (promedio 1,6, rng: 1 a 3). Los antidiabéticos prescritos por clase terapéutica fueron los iDPP4 135 (18,9%), insulinas 170 (23,8%), biguanidas-metformina 200 (28%), iSGLT-2 165 (23,1%), sulfonilureas 35 (4,9%) y tiazolidinedionas-pioglitazona 10 (1,4%).

Los iDPP4 más prescritos fueron alogliptina 10 (7,4%), linagliptina 25 (18,5%), sitagliptina 90 (66,7%), vildagliptina 5 (3,7%) y saxagliptina 5 (3,7%). Los iSGLT-2 fueron empaglifozina 5 casos (3%) y dapaglifozina 160 (97%). Figura 1.

Los antihipertensivos fueron 440 bloqueadores de receptores de angiotensina (39,5%), 240 diuréticos (21,5%), 260 calcioantagonistas (23,3%), 95 beta bloqueadores (8,5%), 55 inhibidores de enzima convertora de angiotensina (4,9%) y 25 alfa bloqueadores

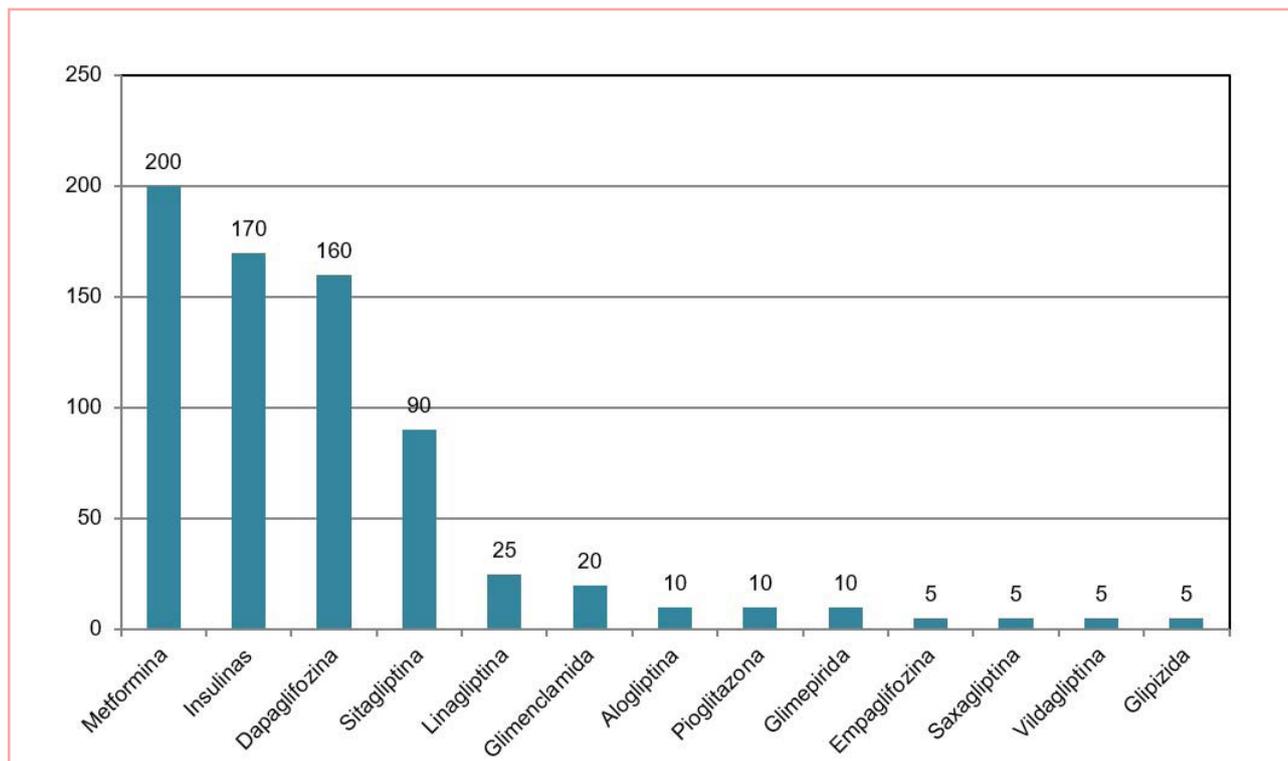


Figura 1. Frecuencia de prescripción de antidiabéticos.

(2,2%). Los bloqueadores de receptores de angiotensina más prescritos fueron candesartán 40 (9,1%), fimasartán 15 (3,4%), losartán 170 (38,6%), olmesartán 135 (30,7%), telmisartán 55 (4,9%), valsartán 10 (2,3%), irbesartán 10 (2,3%) y azilsartán 5 (1,1%). Figura 2.

Las terapias combinadas duales estuvieron presentes en 405 pacientes con DM (57%) y en 920 con HTA (83%); la metformina y la hidroclorotiazida fueron las moléculas de mayor combinación, respectivamente para DM e HTA.

Discusión y conclusión

En este estudio el mayor número de prescripciones antidiabéticas fueron a base de metformina, dapaglifozina y sitagliptina, lo cual demuestra adherencia a las recomendaciones establecidas en guías de manejo vigentes para diabetes, en donde el efecto hipoglucemiante ha dejado de ser el objetivo principal del tratamiento y la reducción del riesgo cardiovascular, cerebral y renal, de manera adicional es imperativo¹.

Las sulfonilureas y pioglitazona fueron las moléculas menos prescritas, a pesar de su efectividad antidiabética y utilidad en poblaciones con acceso económico limitado, los efectos indeseables mostrados recientemente en diversos meta análisis potencialmente constituyen un obstáculo para la prescripción adecuada². Importante es señalar que algunas clases terapéuticas novedosas no estuvieron prescritas, lo cual de manera indirecta refleja el desconocimiento de las moléculas,

la inaccesibilidad y de manera general expone la percepción del médico en su quehacer diario, en donde se desea obtener efectividad, seguridad y rapidez del efecto. Cualquiera que sea el escenario, estos datos exponen la necesidad de implementar estrategias de educación continua en todos los niveles de atención que favorezcan fortalecer el conocimiento y la utilización de las moléculas de la manera más correcta atendiendo al perfil clínico de cada paciente^{3,5}.

México cuenta con un sistema de salud constituido por medicina pública y privada, los informes de la literatura hacen referencia a una gran brecha de diferencia de los recursos destinados en cada sistema⁵ y la frecuencia de prescripción difiere ampliamente, en la institución el prescriptor se rige por un catálogo institucional en donde la inercia terapéutica juega un papel determinante en la generación de la receta; mientras que en el medio privado los obstáculos son distintos, probablemente los más importantes sean el costo y la disponibilidad de la molécula^{6,7}.

La inercia terapéutica y diagnóstica es un hallazgo común en grupos médicos o sectores de salud, múltiples factores contribuyen al respecto entre los que destacan la falta de interés por consultar la literatura médica, el analfabetismo cibernético, la preferencia por citas bibliográficas publicadas en países extranjeros sobre las nacionales, la falta de conocimiento en medicina basada en la evidencia, dificultad para interpretar las recomendaciones en algunas guías (grados, niveles de evidencia, simbología, escalas colorimé-

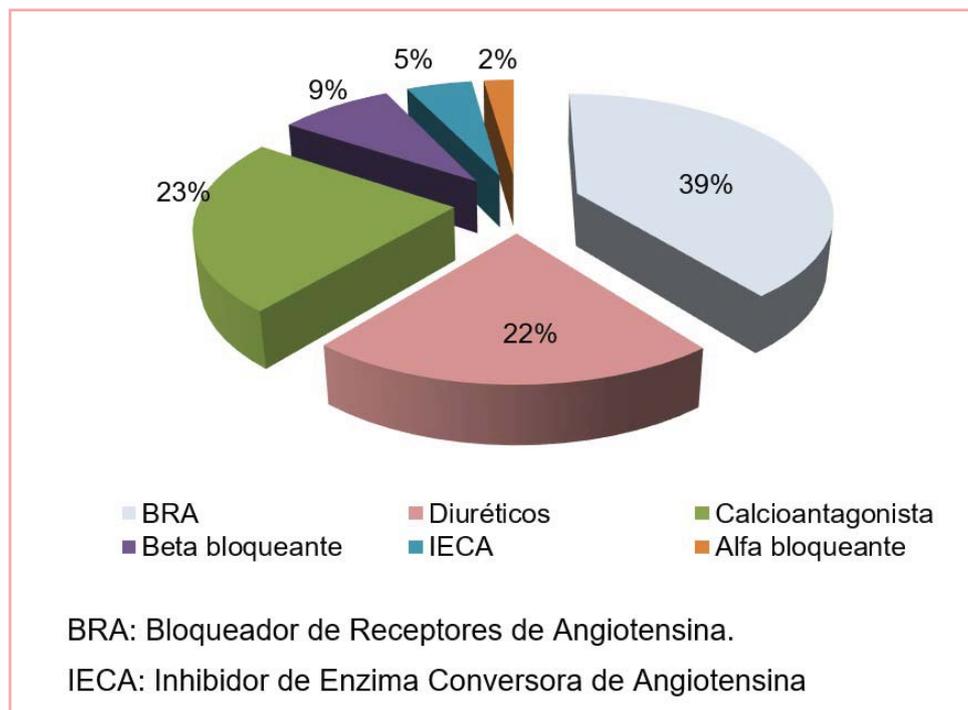


Figura 2. Frecuencia de prescripción de antihipertensivos.

tricas, otros), falta de motivación en general por la enseñanza de vanguardia, el concepto de autonomía limitada para el juicio clínico, exceso de información; todos son obstáculos en la prescripción adecuada, favorecen la inercia terapéutica y resistencia a los avances científicos; factores poco relevantes en este trabajo, al no incluir población atendida en el sector público, en donde además influye la variabilidad en la disponibilidad de los medicamentos al momento de la prescripción que favorece el intercambio.

La frecuencia de prescripción fue similar en masculinos y femeninos, basados en estos resultados puede afirmarse de manera general que predomina la prescripción racional, es decir, basada en literatura vigente, el uso de fármacos con cualidades adicionales y de terapias combinadas.

Se encontró un mayor número de prescripciones antihipertensivas que antidiabéticas, lo cual podría tener una relación directa con el incremento de la población hipertensa y con la mayor detección del padecimiento por el equipo médico sin importar el nivel de atención o tipo de especialidad. La literatura reporta que hasta un 75% de los pacientes hipertensos requieren una terapia dual para obtener un control adecuado y alrededor del 14%, terapia triple; este trabajo encontró una frecuencia de prescripción de terapias combinadas en 83% de los casos^{8,9,10}.

A pesar de la vida útil prolongada de diferentes moléculas, la metformina, amlodipino y losartán se mantienen en primeros lugares de prescripción; no así moléculas novedosas que a pesar de potenciales

beneficios antihipertensivos o antidiabéticos, no han permeado importantemente en la prescripción ordinaria, como ejemplo los análogos GLP-1, de los cuales en este estudio no se encontraron prescripciones^{11,12}.

El tratamiento de la DM e HTA son determinantes en la aparición de complicaciones a corto y largo plazo, actualmente se cuenta con recursos diagnóstico y terapéuticos que dan la oportunidad de modificar el curso natural de estas dos enfermedades, retardar el daño a órganos blanco e inclusive impactar en reducir la mortalidad. Los Isglt-2 y los antagonistas de receptores de mineralocorticoides han demostrado recientemente los grandes beneficios que pueden aportar predominantemente en población diabética; sin embargo el arsenal terapéutico permite al clínico seleccionar el mejor medicamento en cada perfil de paciente^{13,14,15}.

Estos resultados han sido registrados de manera retrospectiva en un escenario de mundo real de una población urbana inmersa en un mundo globalizado y atendida por médicos de práctica privada, los datos constituyen potencialmente información útil para tomadores de decisiones de los sistemas de salud, permitieron de cierta manera identificar el patrón de prescripción que observa una población de estas características y que guarda relación estrecha con lo establecido en la literatura mundialmente aceptada.

Declaración de Conflicto de Interés.

Sin conflicto de interés.

Fuentes de financiamiento.

Sin financiación.

Riesgos.

Estudio sin riesgo, no fue necesario contar con firmas de consentimiento informado. No aparecen datos públicos de los participantes.

Bibliografía.

- American Diabetes Association. Chapter 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S125–S143. doi: [10.2337/dc22-S009](https://doi.org/10.2337/dc22-S009).
- Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015(1):43-51. doi: [10.1016/S2213-8587\(14\)70213-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70213-X).
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu Ch; et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487–493. doi: [10.2337/dci19-0066](https://doi.org/10.2337/dci19-0066).
- Filc D, Rasooly A, Davidovitch N. From public vs. private to public/private mix in healthcare: lessons from the Israeli and the Spanish cases. *Isr J Health Policy Res.* 2020;9(1):31. doi: [10.1186/s13584-020-00391-4](https://doi.org/10.1186/s13584-020-00391-4).
- Basto-Abreu AC, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, De la Cruz-Góngora VV, Rivera-Dommarco J, et al. Prevalence of diabetes and glyce-mic control in Mexico: national results from 2018 and 2020. *Salud Publica Mex.* 2021;63(6):725-733. doi: [10.21149/12842](https://doi.org/10.21149/12842).
- Quaglia NB, Nuñez MH, Marzi MM. Patrones de prescripción de medicamentos e indicadores demográficos en una población diabética de Argentina. *Farm Hosp.* 2012;36(2):92-96.
- Machado Alba JE, Moncada Escobar JC, Mesa Escobar G. Patrones de prescripción de antidiabéticos en un grupo de pacientes colombianos. *Rev Panam Salud Pública.* 2007;22(2):124–31.
- Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, Moholdt T, Simonenko M, Krankel N, et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a Consensus Document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2022;29(1):205–215. doi: [10.1093/eurjpc/zwaa141](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa141).
- Düsing R, Waeber B, Destro M, Santos M. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. *J Hum Hypertens.* 2017;31:501–510. doi: [10.1038/jhh.2017.5](https://doi.org/10.1038/jhh.2017.5)
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberg ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140:e596–e646. doi: [10.1161/CIR.0000000000000678](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678).
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4S):S1–S115. DOI:10.1016/j.kint.2020.06.019
- González JF, Inglés JJ, Aguiar LA, Pérez BG, Flores RS. Inercia terapéutica del médico familiar en pacientes con descontrol hipertensivo. *South Florida Journal of Development.* 2020;1(4):244–251. doi: [10.46932/sfjdv1n4-008](https://doi.org/10.46932/sfjdv1n4-008)
- Schmidt Insa M, Hübner S, Nadal J, Titze S, Schmid M, Bärthlein, et al. Patterns of medication use and the burden of polypharmacy in patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease study. *Clinical Kidney Journal.* 2019;12(5):663–672. doi: [10.1093/ckj/sfz046](https://doi.org/10.1093/ckj/sfz046).
- Huang K, Wang Y, Sun S, Zhu Q, Zhou W, Liu J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Dapagliflozin Plus Standard Treatment for Patients With Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease in China. *Front Public Health.* 2022;10:936703. doi: [10.3389/fpubh.2022.936703](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.936703)
- Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127. doi: [10.1056/NEJMoa2204233](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233).
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Peter Rossing, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:2219-2229. doi: [10.1056/NEJMoa2025845](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845)

REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2023;120(4):181-192



Viruela del mono: una enfermedad emergente

Madariaga-Torres Lucila ^a; Cobo-Cabada Aitor^a

a) Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea. Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología. Bizkaia. España.

Recibido el 12 de agosto de 2023; aceptado el 5 de septiembre de 2023

Resumen:

La viruela del mono es una zoonosis causada por un poxvirus aislado por primera vez en 1958, que ha sido considerada como una forma leve de viruela. Dicha enfermedad, conocida en humanos desde 1970, es endémica en varios países de África Central y Occidental, causando en estos países brotes cada vez más frecuentes que han afectado especialmente a la República Democrática del Congo (RDC). Han ocurrido también algunos brotes fuera de África, pero hasta el año 2022 siempre en relación con viajes o con contacto con animales infectados llegados de dicho continente. Esta enfermedad está considerada una enfermedad emergente.

En el año 2022 sin embargo se ha producido un extenso brote que fue controlado hacia finales de año, con miles de casos especialmente en Europa y América, y con transmisión comunitaria. La gran mayoría de los casos han afectado a hombres que han manifestado tener relaciones sexuales con otros hombres, por lo que el contacto sexual en estos grupos ha sido una de las formas fundamentales de expansión del brote.

La importancia de este extenso brote ha intensificado la investigación y el conocimiento de esta enfermedad, así como ha obligado a establecer herramientas para su control. Estas herramientas han sido fundamentalmente medidas destinadas a evitar el contacto estrecho persona a persona, tanto en las relaciones sexuales como en encuentros sociales y por otra parte la vacunación pre y pos exposición en personas especialmente en riesgo. Para dicha vacunación se han utilizado las vacunas de tercera generación contra la viruela sobre la base de la protección cruzada que pueden ofrecer.

Esta enfermedad es uno de los principales objetivos de la estrategia *One Health*, que puede rentabilizar mejor la investigación y el conocimiento para establecer medidas de control, actuando en todos los determinantes posibles del surgimiento y expansión de los brotes.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

PALABRAS CLAVE

Viruela del mono.
Viruela.
Orthopoxvirus.
Brote.
Vacuna.
Nigeria.
República Democrática del Congo.
One Health.

GILTZA-HITZAK

Tximinoaren baztanga.
Baztanga.
Orthopoxvirus.
Agerraldia.
Txertoa.
Nigeria.
Errepublika Demokratikoa
Kongokoa.
One Health.

Tximinoaren baztanga: gaixotasun emergentea

Tximinoaren baztanga 1958an lehen aldiz isolatutako poxvirus batek eragindako zoonosia da, baztanga forma arintzat hartua izan dena. Gaixotasun hori, 1970etik gizakiengan ezaguna, endemikoa da Afrika Erdialdeko eta Mendebaldeko hainbat herrialdetan, eta herrialde horietan gero eta ugariagoak diren agerraldiak eragiten ditu, bereziki Kongoko Errepublika Demokratikoari (RDC) eragin diotenak. Afrikatik kanpo ere agerraldi batzuk izan dira, baina 2022. urtera arte beti bidaiekin edo kontinente horretatik iritsitako animalia infektatuekin kontaktuan egotearekin lotuta. Gaixotasun hori gaixotasun emergentetzat hartzen da.

2022an, ordea, agerraldi zabal bat izan da, urtearen amaiera aldera kontrolatu zena, eta milaka kasu izan dira, bereziki Europan eta Amerikan, eta komunitate-transmisioarekin. Kasu gehienek beste gizon batzuekin sexu-harremanak dituztela adierazi duten gizonen eragin diete, eta, beraz, talde horietan sexu-harremana izatea izan da agerraldia hedatzeko funtsezko moduetako bat.

Agerraldi zabal horren garrantziak gaixotasun horren ikerketa eta ezagutza areagotu ditu, baita hura kontrolatzeko tresnak ezartzera behartu ere. Tresna horiek, funtsean, pertsonen arteko kontaktu estua saihesteko neurriak izan dira, bai sexu-harremanetan, bai gizarte-topaketetan, eta, bestalde, bereziki arriskuan dauden pertsonen esposizioaren aurreko eta ondorengo txertoa. Txertaketa horretarako baztangaren aurkako hirugarren belaunaldiko txertoak erabili dira, eskaini dezaketen babes gurutzatua oinarri hartuta.

Gaixotasun hau One Health estrategiaren helburu nagusietako bat da, ikerketa eta ezagutza hobeto errentagarri bihur baititzake kontrol-neurriak ezartzeko, agerraldien sorraren eta hedapenaren determinatzaile posible guztietan jardunez.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

KEYWORDS

Monkeypox.
Smallpox.
Orthopoxvirus.
Outbreak.
Vaccine.
Nigeria.
Democratic Republic of
Republic of the Congo.
One Health.

Monkeypox: an emerging disease

Monkeypox is a zoonosis caused by a poxvirus first isolated in 1958, initially considered a mild form of smallpox. This disease, known in humans since 1970, is endemic in various countries in Central and West Africa, leading to increasingly frequent outbreaks, particularly affecting the Democratic Republic of the Congo (DRC). Although some outbreaks have occurred outside of Africa, until 2022, they were always linked to travel or contact with infected animals from the continent. This disease is considered an emerging infectious disease.

However, in 2022, an extensive outbreak occurred and was brought under control by the end of the year, with thousands of cases, especially in Europe and America, including community transmission. The majority of cases affected men who reported having sexual relations with other men, making sexual contact within these groups a fundamental factor in the outbreak's spread.

The significance of this extensive outbreak has heightened research and understanding of the disease, necessitating the establishment of tools for its control. These tools primarily involve measures to prevent close person-to-person contact, both in sexual relations and social encounters. Additionally, pre- and post-exposure vaccination has been crucial, especially for individuals at high risk. Third-generation smallpox vaccines have been utilized based on the cross-protection they can offer.

This disease is a major focus of the One Health strategy, which leverages research and knowledge to establish control measures by addressing all possible determinants of the emergence and spread of outbreaks.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

Actualmente el 75% de las enfermedades infecciosas denominadas “*emergentes*” son de origen zoonótico

y las zoonosis suponen un 60% de las enfermedades que afectan al ser humano, una gran parte de las cuales tienen naturaleza vírica. Hay numerosos determi-

nantes que afectan a la interfaz animal-humano en los ecosistemas donde tanto animales como humanos nos desenvolvemos. Las concentraciones de población en grandes núcleos, los cambios en los usos de la tierra, la deforestación, el calentamiento global, el comercio y los viajes internacionales. Estos factores aumentan el riesgo de que microorganismos que permanecían relativamente confinados en reservorios animales, entren en contacto con el ser humano y produzcan la emergencia de nuevas enfermedades infecciosas como casos aislados, brotes o pandemias^{1,2}.

El ejemplo más reciente de esta amenaza ha sido el brote mundial de viruela del mono (en inglés monkeypox, actualmente mpox), ocurrido en el año 2022 y que ha determinado que la OMS declarara una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) que aún está activa³. A diferencia de situaciones anteriores y por primera vez, hemos asistido a un gran brote de viruela del mono que ha afectado a muchos países donde no estaba anteriormente presente, incluidos países de la Unión Europea, entre ellos España, con un elevado número de casos. A 12 de julio de 2023, los centros para el Control y Prevención de las Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (CDC) recogían 88.122 casos confirmados, 86.389 de los cuales en lugares donde antes nunca se había registrado esta enfermedad. Ha habido casos en 112 lugares, 105 de ellos sin antecedentes de esta enfermedad. Se habían contabilizado hasta esa fecha 148 muertes en total⁴. La letalidad global para este brote está estimada en un 0,03%^{5,6}. Aunque por lo tanto el brote ha tenido una letalidad baja, cuando ha afectado a personas en situaciones de inmunodepresión, en particular personas infectadas por VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) se han descrito formas más severas⁷. El brote se ha controlado a lo largo del año 2022, observándose tanto en América como en Europa una progresiva disminución de los casos desde el mes de agosto del 2022, si bien aún se siguen observando algunos casos⁸.

El extenso brote que ha tenido lugar durante el año 2022 ha concentrado mucho interés de nuevo en esta enfermedad y en distintas publicaciones se han puesto en evidencia diferencias respecto al conocimiento previo de la misma, que algunos denominan "*forma clásica*"⁹⁻¹³. Han aparecido características nuevas tanto en cuanto a la presentación clínica, a la transmisión, a la población afectada, al periodo de incubación y a la letalidad^{9,13}. Las personas afectadas en este brote no tenían historia de viajes a África ni ninguna otra relación epidemiológica con zonas endémicas. Si tradicionalmente la viruela del mono se describe como una erupción pustulosa monomórfica generalizada y las lesiones genitales son raras, en muchos de los casos vistos en el brote del año 2022 el exantema genital precedió al exantema pustular generalizado, que a menudo fue menor y muchas veces pleiomórfico. Esta presentación clínica ha he-

cho pensar que el área genital es el sitio de infección primaria, dando lugar a una erupción localizada, que a veces es seguida por una infección diseminada secundaria.

El brote del año 2022 ha estado impulsado por la transmisión de persona a persona a diferencia de brotes anteriores en los que la transmisión entre personas fue mucho menos frecuente. Aunque la gran mayoría de los casos (más del 90%) se han dado en hombres que manifestaron tener sexo con otros hombres (HSH), cualquier persona, más allá de su orientación sexual o identidad de género, que haya tenido contacto personal cercano con alguien que tenga viruela símica está en riesgo^{14,15}.

Se piensa que, en este brote, el virus estaría transmitiéndose a través de una erupción primaria localizada, sin el requisito de que se establezca una infección generalizada. Esto podría facilitar la evolución de variantes y también podría facilitar la co-transmisión de múltiples variantes. Podríamos estar viendo una adaptación del virus de la viruela del mono a la transmisión humana. Si así fuera, las adaptaciones deberían verse más fácilmente en los genomas que se secuencian a partir de lesiones exantemáticas primarias¹⁶. (Según un estudio realizado en Reino Unido, se requiere un periodo de aislamiento de 16 a 23 días para detectar al 95% de las personas con infección potencial¹⁷).

La viruela del mono.

El virus que causa la viruela del mono (MPXV) fue aislado por primera vez en 1958 en monos transportados desde Singapur a Dinamarca. La enfermedad de estos monos se atribuyó al principio al virus de la viruela humana pero posteriormente se aisló de los animales enfermos un virus diferente que se denominó "*monkey pox virus*"¹⁸. El primer caso de viruela del mono en humanos se diagnosticó en un bebé de nueve meses en Zaire en 1970.

Los estudios virológicos han clasificado a este virus en la familia Poxviridae, género Orthopoxvirus. A este mismo género pertenecen otros virus que afectan a los seres humanos, como el virus vaccinia, el virus del molusco contagioso y el virus de la viruela humana. La viruela del mono se ha considerado una forma más leve de viruela, aunque tras la erradicación de dicha enfermedad, este poxvirus está considerado como el de mayor trascendencia para la salud humana^{19,20}. La viruela se declaró erradicada desde 1980, tras las exhaustivas campañas de vacunación y vigilancia llevadas a cabo desde 1967. Tras dicha erradicación, la vacuna contra la viruela dejó de administrarse y por lo tanto llevamos más de 40 años sin utilizar dicha vacuna en ningún país de mundo.

La viruela del mono es endémica en algunos países africanos. Desde el punto de vista filogenético, se han distinguido clásicamente dos clados correspondientes a dos zonas geográficas en África: el clado de África Occidental y el clado de África Central, este

último considerado el más virulento. En la revisión sistemática de Bunge y cols.²¹ se recoge un 10,6% de mortalidad para el clado de África Central, un 3,6% para el clado de África Occidental.

Tanto el rango de huéspedes como la virulencia de los ortopoxvirus, se ha intentado explicar a través de estudios genéticos. El virus de la viruela tiene el genoma más pequeño de los ortopoxvirus y le faltan algunos genes accesorios que se han perdido o fragmentado. Esta pérdida de genes podría ser responsable de que este virus tenga como único huésped al hombre y su virulencia sea alta²². En comparación, el MPXV tiene un número mayor de genes accesorios y su rango de huéspedes es más amplio. En el trabajo de Kugelman y cols.²³ estudiaron los genomas de 60 cepas de MPXV aisladas entre 2005 y 2007 observándose la pérdida de genes en un 16,7% de las mismas, lo que, para estos autores, presentaba correlación con la transmisión persona-persona.

También la virulencia está probablemente en función de determinados genes que constituyen una familia de genes de virulencia ortólogos²⁴⁻²⁶. En 2005, Likos y cols. realizaron un estudio comparativo de las cepas responsables del brote en EE.UU. en 2003 con respecto a las cepas responsables de los casos en la República Democrática del Congo, confirmando diferencias clínicas, de transmisibilidad y de virulencia que consideraron atribuibles a cambios genéticos y no a la edad o estado previo de vacunación²⁶.

Hasta 2022 esta enfermedad se ha presentado en brotes relativamente reducidos y localizados, tanto en África como fuera de África²⁷. En los años 70 (s. XX) se fueron conociendo casos en humanos transmitidos desde animales y excepcionalmente se documentó transmisión entre personas²⁸.

Los casos de esta enfermedad en humanos han ido aumentando desde los años 70 (s. XX) sobre todo en África, y por tanto está considerada una zoonosis emergente. En la revisión publicada en 2018 por Sklenovská y cols. se recogen los casos sospechosos y confirmados en diferentes países del mundo hasta 2018. La República Democrática del Congo (RDC) ha sido el país africano donde se han diagnosticado más casos, incrementándose el riesgo por un factor de 20 al comparar el riesgo estimado en la década de los años 80 (s. XX) y el riesgo estimado en 2006-2007^{20,29-31}. En el brote de 2013 en el área de Bokungu se produjeron 104 casos (incremento del 600% respecto a los casos de 2011 y 2012). La tasa media de ataque secundario fue del 50% (muy superior a lo estimado en brotes anteriores)³²⁻³⁴. En la RDC, la zoonosis ha ocurrido predominantemente en niños en edad escolar en áreas rurales, que se dedican a la caza menor. Uno de los principales brotes recientes ha sido el de Nigeria en 2017^{20,32,35-39}. Este importante brote involucró predominantemente a hombres de 25 a 40 años de edad en áreas urbanas o periurbanas, sin una conexión obvia con presuntos reservorios animales³⁹.

El virus había causado también algunos brotes fuera de África antes del año 2022. El primero en 2003 en EE.UU. fue originado por unos perros de la pradera que se vendieron como mascotas, que resultaron infectados al haber sido almacenados durante su importación con roedores provenientes de Gana. El brote se extendió rápidamente por 6 estados y afectó a 71 personas, siendo la primera vez que se detectaba este virus en el hemisferio oeste. No se documentó transmisión humano-humano⁴⁰. Desde septiembre de 2018 a noviembre de 2021 se han producido algunos otros brotes fuera de África: 3 casos en la Unión Europea, en Reino Unido⁴¹, un caso en Israel³⁷ y otro en Singapur. Dos de los tres casos del Reino Unido tenían historia de viaje reciente a Nigeria, donde estaba ocurriendo el brote importante antes mencionado^{39,41,42}. El tercero fue un trabajador sanitario contagiado, único caso en el que se documentó transmisión persona a persona⁴³. En julio de 2021 se confirmó un caso de viruela del mono en un ciudadano estadounidense que viajó de Nigeria a los Estados Unidos y en noviembre de 2021 se presentó otro caso en otro residente estadounidense que había regresado recientemente de Nigeria a los Estados Unidos⁴⁴.

Hay todavía mucho desconocimiento sobre la historia natural de la enfermedad. No están aún bien definidos los reservorios de este virus, ni tampoco los mecanismos de transmisión entre animales y personas⁹. En 1986 pudo aislarse el virus (MPXV) de una ardilla salvaje⁴⁵; en 2012 de un mono enfermo en Costa de Marfil⁴⁶. Se han realizado algunos estudios serológicos de prevalencia en animales salvajes como el de Doty y cols.⁴⁷. En este estudio se encontraron anticuerpos frente a ortopoxvirus en algunos de los animales estudiados, sin embargo, los resultados no fueron del todo concluyentes entre otras cosas porque los anticuerpos detectados no eran específicos de virus de la viruela del mono y podían corresponder a otros poxvirus. En ningún animal se encontró genoma del virus por PCR. Actualmente los candidatos más probables para ser el reservorio son varios géneros de ardillas y ratas. Los monos, que pueden ser infectados, se consideran probables huéspedes intermediarios o accidentales⁹. Los determinantes precisos de este "derrame" (spillover) del virus desde su reservorio natural zoonótico hacia otros huéspedes, no están claros, pero se cree que se puede producir durante la caza, por mordeduras y durante el transporte, la matanza o el consumo de animales infectados.

Está establecido que el virus se transmite por contacto directo con los fluidos corporales o lesiones y por gotitas de aparato respiratorio procedentes del huésped intermediario o de un caso humano índice. El contacto directo incluye el sexo oral, anal o vaginal, tocar los genitales (pene, testículos, labios y vagina) o el ano de una persona con viruela del mono; abrazos, masajes y besos y contacto cara a cara prolonga-

do. Se considera que el riesgo de contraer la viruela del mono es bajo al tocar objetos, telas y superficies que hayan sido utilizadas por alguien con viruela del mono y que no hayan sido desinfectadas, como ropa, ropa de cama, toallas, artículos fetichistas o juguetes sexuales⁴⁸.

Como se ha dicho, durante este brote se ha observado cómo la gran mayoría de los casos se han producido en el colectivo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y la transmisión ha ocurrido probablemente durante el contacto sexual. Una de las cuestiones que se ha discutido es si debe incorporarse esta enfermedad como una ITS en determinados contextos o no^{49,50}, si bien, en la práctica, se recomienda considerarla como tal.

En los estudios realizados a raíz del brote de año 2022, se ha detectado ADN del virus mediante PCR en semen de hombres infectados, en algunos casos con capacidad de replicación viral, pero hasta la fecha no se han informado casos en los que la exposición al semen haya podido ser identificada como el único modo posible de transmisión del virus (p. ej., el uso de semen para la fecundación *in vitro*). La transmisión a través de la exposición al semen, como a través del contacto sexual receptivo anal, vaginal u oral, es particularmente difícil de evaluar, ya que dicha exposición generalmente ocurre en el contexto del sexo que incluye el contacto piel con piel. Las concentraciones de ADN viral en el semen han sido más bajas que las observadas en las lesiones cutáneas. Así pues, aunque los datos epidemiológicos indican que la exposición al semen podría transmitir la infección, en este momento los datos son insuficientes para respaldar definitivamente esta posibilidad⁵¹.

A raíz del brote ocurrido en el año 2022, se ha revisado la clasificación filogenética de este virus y se ha propuesto distinguir tres clados que se han denominado I, IIa (o clado 2) y IIb (o clado 3)^{52,53}. Dentro de este último clado se han podido distinguir varios sublinajes (A1, A2, A1.1 y B1). El clado I se corresponde con el anterior clado de África Central y los clados IIa y IIb corresponden al anterior clado de África Occidental. Estos tres clados representan una profunda diversidad del virus MPXV, acumulada durante muchos años de evolución en el reservorio animal. Los genomas muestreados entre 2017 y 2019 en Reino Unido, Israel, Nigeria y Singapur y en el brote global de 2022 se encontrarían en el clado IIb, sublinaje B1.

Dado que los virus de este clado se han estado potencialmente transmitiendo de persona a persona en docenas de países y durante varios años, se ha postulado la aparición evolutiva de una ruta de transmisión distinta que supondría un nuevo punto evolutivo de este virus, ahora humano (hMPXV1)⁵³. Se ha determinado que el MPXV 2022 difiere de los virus relacionados de 2018-2019 estudiados en una media de 50 polimorfismos de un solo nucleótido, lo que supone una diversificación acelerada⁵⁴. La hipermutación observada podría sugerir la acción poten-

cial de las enzimas tipo 3 (APOBEC3) del polipéptido catalítico que edita el ARNm de la apolipoproteína B en la edición del genoma viral⁵⁵.

Inmunidad y protección cruzada

Las respuestas defensivas contra un ortopoxvirus son capaces de actuar contra otros ortopoxvirus y dar como resultado niveles variables de protección dependiendo de cuán estrechamente relacionados estén dichos virus. Esta reactividad cruzada se atribuye principalmente a dos factores. En primer lugar, el alto grado de similitud genética entre los ortopoxvirus⁵⁶. Esto es especialmente importante porque implica a proteínas inmunológicamente relevantes lo que lleva a un gran número de epitopos inmunes compartidos^{57,58}. Se ha descrito por ejemplo un epítopo común a los ortopoxvirus situado en la envuelta que es la diana de anticuerpos neutralizantes protectores⁵⁹. Así, la protección cruzada entre poxvirus y particularmente entre el virus de la viruela y el virus de la viruela del mono está asumida.

En segundo lugar, la protección cruzada se debería a la amplitud de la respuesta humoral, con anticuerpos dirigidos contra al menos 24 proteínas estructurales y de membrana⁶⁰⁻⁶². Los anticuerpos neutralizantes se han tomado como un correlato de la protección contra la viruela en humanos y contra otros ortopoxvirus en modelos animales, si bien la protección contra estos virus no está bien aclarada aún⁶³.

En lo que respecta a las células T, aunque no son clásicamente consideradas esenciales para la protección contra la infección, sí contribuyen a la eliminación viral. De manera similar, las respuestas de las células T se activan por el reconocimiento de epitopos dentro de una amplia diversidad de proteínas virales, con células TCD4+ reconociendo preferentemente proteínas estructurales⁶¹, mientras que las células TCD8+ se dirigen contra proteínas producidas tempranamente en el ciclo de vida viral (p. ej., factores de virulencia^{64,65}).

Vacunas y vacunación

Además de otras medidas fundamentales de protección, recomendadas tanto en las relaciones sexuales como en encuentros sociales, existe consenso sobre que la vacunación es una herramienta valiosa que puede utilizarse para proteger contra esta enfermedad. Si bien no existe ninguna vacuna desarrollada específicamente contra el virus de la viruela del mono, sí existe desde hace tiempo la convicción de que la vacunación contra la viruela sirve de protección frente a ella⁶⁶. Los mecanismos de protección cruzada mencionados anteriormente son el fundamento de la utilidad de las vacunas contra la viruela para controlar los brotes de viruela del mono y existen algunos datos experimentales en esta dirección. Experimentos con macacos vacunados con la vacuna de primera generación Dryvax han mostrado que los

anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna (y no los linfocitos T) protegen a los monos frente a la viruela del mono⁶⁷. Se ha demostrado también recientemente que los anticuerpos residuales presentes en individuos nacidos antes de 1974 en Países Bajos y vacunados frente a la viruela, son capaces de neutralizar el virus de la viruela del mono⁶⁸.

Por otro lado, históricamente se han conocido más casos de viruela del mono en personas no vacunadas que vacunadas y algunos autores sugieren que el tiempo transcurrido desde el cese de la vacunación frente a la viruela humana está afectando a la epidemiología de la viruela del mono^{21,30,33,69-71}. La edad de presentación ha subido a partir de 1980 desde los 4 años de media en los setenta a los 21 años entre 2010 y 2019, y una de las explicaciones a este hecho es su posible relación con la situación de protección frente a la viruela, cada vez más débil^{21,47,72}.

Respecto al brote de Nigeria ocurrido en 2017-2020 por ejemplo, algunos autores creen que fue impulsado por una combinación de crecimiento de la población, acumulación de cohortes no vacunadas y disminución de la inmunidad a la vacuna contra la viruela⁷³. Otros autores, sin embargo, llegan a la conclusión de que no puede relacionarse hoy por hoy la epidemiología cambiante de la viruela del mono con el cese de la vacunación frente a la viruela⁷⁴.

Existen tres generaciones de vacunas contra la viruela humana. Las de primera y segunda generación (Dryvax producida en piel de animal, VAC Elstree cultivada en membrana corioalantoidea y ACAM2000 en cultivos celulares) están hechas con virus vivos (atenuados) y por lo tanto no pueden administrarse a personas con problemas de inmunosupresión. En una revisión reciente en la que se recogen datos de protección a partir de estudios de vigilancia realizados en África Central en los años 1980 y años posteriores en situaciones de brotes ocurridos en esas áreas y respaldados por estudios en animales (principalmente primates no humanos), se establece una efectividad del 85%^{75,76}. No hay que olvidar que la efectividad puede variar mucho según factores de riesgo y comorbilidades clínicas.

Las de tercera generación están hechas con el virus vaccinia Ankara modificado (Ankara-Bavarian Nordic, MVA-BN), atenuado hasta el punto de no poder replicarse en células humanas. Su eficacia se estableció en un estudio de no inferioridad en cuanto a la inducción de anticuerpos por comparación con ACAM200077. Son distribuidas con tres nombres comerciales distintos por Bavarian Nordic: Jynneos, Imvanex e Imvamune. La Agencia Europea del Medicamento recomendó el uso de Imvanex contra la viruela humana desde el 22 de julio de 2022. No están contraindicadas en pacientes inmunodeprimidos⁷⁵.

La vacunación específica contra la viruela del mono se inició en España el 13 de junio de 2022 bajo dos marcas comerciales (Imvanex® y Jynneos®). Debido a la escasa disponibilidad de las vacunas, por las dificultades en su producción y la alta demanda,

desde el Ministerio de Sanidad se implementaron unos estrictos criterios de vacunación centrados en la profilaxis preexposición y la profilaxis posexposición, con especial énfasis en las personas menores de 45 años con prácticas sexuales consideradas de alto riesgo⁷⁸.

Por ahora existen pocos datos sólidos de la efectividad de las vacunas de tercera generación frente a la viruela del mono, pero los datos que se van obteniendo indican protección. Aunque la infección puede aparecer después de una dosis de vacuna, la enfermedad se vuelve menos grave desde el punto de vista clínico y se reducen las hospitalizaciones^{13,79}. Las personas vacunadas también pueden infectarse. Recientemente está descrito un grupo de casos en Chicago, el 50% de los cuales estaban vacunados⁸⁰.

Zaack y cols. han mostrado recientemente que los anticuerpos neutralizantes del MPXV pueden detectarse después de la infección por MPXV y después de la vacunación histórica contra la viruela. Sin embargo, una serie de dos dosis de la vacuna de MVA-BN en individuos no vacunados produce niveles relativamente bajos de anticuerpos neutralizantes de MPXV. Una tercera vacunación con la misma vacuna basada en MVA aumenta significativamente la respuesta de anticuerpos. Los autores concluyen que los estudios de cohortes después de vacunados los individuos son necesarios para evaluar la eficacia de la vacuna en las poblaciones en riesgo⁶⁸.

En España se ha presentado recientemente un análisis de la efectividad de la vacuna (EV) MVA-BN frente a la infección por el virus de la viruela humana (MPOXV) entre la población que recibe profilaxis preexposición (PrEP) para prevenir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El estudio se realizó en 15 comunidades autónomas y comprende el periodo desde que se indicó la vacunación pre-exposición frente a mpox (12 de julio de 2022) en la población del estudio hasta la primera fecha de extracción de la información por parte de las comunidades autónomas participantes (12 de diciembre de 2022). Se analizaron 10.449 personas, de las que un 56% se había vacunado con al menos una dosis durante el periodo de estudio, y se registraron 431 casos de infección por mpoxv. Los resultados del análisis principal del estudio muestran una protección importante frente a la infección por mpoxv con la administración de al menos una dosis de vacuna MVA-BN. A partir del día 7 tras la vacunación, se estimó una EV del 65% (intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 23%; 88%) y, a partir del día 14, del 79% (IC95%: 33%; 100%). Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios realizados en el Reino Unido, Estados Unidos e Israel, si bien con metodologías o en grupos de población diferentes. En el grupo de personas menores de 50 años, asumiendo que no recibieron la vacunación frente a viruela en la infancia por su retirada del calendario vacunal, se estimó una EV del 72% (IC95% 21%; 94%) a partir del día 7

post-vacunación, y en 85% (IC95% 41%; 100,0%) a partir del día 14. No se registró ningún caso de infección tras la administración de la segunda dosis de vacuna, por lo no se puede evaluar la EV de la pauta de dos dosis. Debido a que la vacunación pre-exposición se inició cuando la incidencia de mpox estaba disminuyendo, la EV debe interpretarse como la protección en el periodo inmediato tras la vacunación, siendo difícil estimar la duración de la protección otorgada por una única dosis. Igualmente, no es posible extrapolar los resultados obtenidos en la población de este estudio a otros grupos, como población con diagnóstico de infección por VIH o con inmunodepresión, o en población general con un menor riesgo de infección⁸¹.

Por lo que se refiere a estudios de efectividad en zonas endémicas, se ha publicado un trabajo en la República del Congo, iniciado en 2017, para evaluar la efectividad, inoogenicidad y seguridad de la vacunación con Imvamune en los trabajadores sanitarios. Los autores destacan que con el programa de vigilancia MPX y el estudio de la vacuna Imvamune llevado a cabo, se ha creado la oportunidad de hacer un buen uso de las contramedidas médicas contra la viruela en las poblaciones que las necesitan, al mismo tiempo que se ha podido recopilar información valiosa para garantizar su uso adecuado y eficiente. Por ejemplo, se destaca que lo aprendido sobre el mantenimiento de una cadena de frío, la necesidad de mitigar la fatiga del personal y las formas de simplificar y fortalecer el proceso de consentimiento informado pueden ser valiosas para otros que se embarcan en ensayos de vacunas en investigación en zonas rurales de la República Democrática del Congo y en otras regiones afectadas por esta enfermedad⁸².

Viruela del mono en el marco One Health

One Health es un enfoque integrado y unificador que tiene como objetivo equilibrar y optimizar de manera sostenible la salud de las personas, los animales y los ecosistemas⁸³. Este enfoque reconoce que la salud de los seres humanos, los animales domésticos y salvajes, las plantas y el entorno más amplio (incluidos los ecosistemas) están estrechamente vinculados y son interdependientes. Por lo tanto, esta forma de trabajo, trata de movilizar múltiples sectores, disciplinas y comunidades en diferentes niveles de la sociedad para trabajar juntos para fomentar el bienestar y abordar las amenazas a la salud y los ecosistemas.

Como se ha dicho, las zoonosis se caracterizan porque la interfaz animal-humano cobra una relevancia especial y requiere ser bien comprendida para lograr los mejores resultados posibles en el control de estas enfermedades y prevenir brotes y pandemias. Por ello este grupo de enfermedades transmisibles es uno de los ámbitos de trabajo en los que mayores beneficios pueden obtenerse aplicando dicho marco denominado One Health⁸⁴⁻⁸⁶.

Entre las causas del aumento de casos de viruela del mono observada en África en los últimos años se

han propuesto, además de la ya comentada desaparición de la inmunidad tras el cese de la vacunación frente a la viruela, el cambio climático, la explotación de las selvas, los conflictos geopolíticos y guerras o la elevada movilidad de las personas⁷². Junto a esto, como se ha subrayado, existe aún un gran desconocimiento respecto a esta enfermedad, en cuanto a, por ejemplo, la comprensión de los huéspedes, reservorios y vectores zoonóticos, a la manera en que se produce la transmisión, a las situaciones de riesgo para dicha transmisión y a la descripción completa del espectro clínico y la historia natural de la infección, incluida una estimación de la prevalencia de anticuerpos específicos frente a este virus en las personas que viven áreas endémicas para esta enfermedad⁷². Por lo tanto, parece bastante lógico pensar que la integración y coordinación de las futuras investigaciones sobre los seres humanos, animales y sectores ambientales darán mejores frutos para finalmente proponer intervenciones efectivas para proteger la salud.

Un ejemplo concreto del enfoque One Health en el control de la viruela del simio es la colaboración de los epidemiólogos y los veterinarios en la investigación de un brote en zonas endémicas, identificando el reservorio animal de la enfermedad, junto con los ecologistas explorando el cambio ecológico o las condiciones favorables para la aparición de la misma. Las zonas endémicas de viruela del mono son a menudo rurales, y en ellas la población mantiene una estrecha relación con animales salvajes portadores y con capacidad para transmitir el virus. Los resultados de los estudios de laboratorio, encuestas de campo y experimentos naturales muestran que una gran variedad de animales puede infectarse con MPX y pueden ser competentes para transmitir el virus a los humanos. La vigilancia de la infección en dichos animales salvajes puede servir como alerta inicial para vigilar los casos humanos y el concurso de los etólogos puede ser muy necesario.

Otro aspecto destacado en los países endémicos, es que la suplementación de la dieta cotidiana con proteínas de fuentes de animales salvajes es común y nutricionalmente importante en muchas partes de África. En las zonas rurales de la República Democrática del Congo, por ejemplo, las personas que viven en áreas boscosas se encuentran rutinariamente con cadáveres de roedores, primates y otros animales. Estos a menudo se aprovechan para el consumo o se venden. Los factores que determinan estas prácticas, que pueden ser de riesgo y facilitar la aparición de brotes, deben ser estudiados y explicados, en lo que los antropólogos pueden jugar un papel relevante.

Ha sido también muy relevante del papel jugado por los veterinarios en aquellos brotes que han implicado animales en cautiverio (brotes en EE.UU. en 2003). Además, los animales en cautiverio pueden servir como centinelas para alertar a las autoridades sanitarias de la circulación de MPXV en el entorno inmediato del cautiverio o en el entorno del que proceden los animales. El brote en los Estados Unidos

precipitó la institución por parte de las autoridades de salud pública de una prohibición total de la importación de roedores africanos, vivos o muertos

En 2018, se desarrolló un proyecto conocido como AFRIPOX, apoyado por la Agencia Nacional de Investigación de Francia (ANR), entre el Institut Pasteur, el Institut Pasteur de Bangui (ambos miembros de la Red Pasteur) y el Museo Francés de Historia Natural⁶. El objetivo de AFRIPOX ha sido caracterizar los reservorios animales del virus y sus hábitats ecológicos, así como las interacciones entre estos reservorios y las poblaciones humanas, a través de investigaciones epidemiológicas y antropológicas. El proyecto se ha llevado a cabo en conjunto con el proceso de vigilancia de la viruela del simio en la República Centroafricana. El enfoque multidisciplinar adoptado tiene como objetivo objetivo a largo plazo identificar prácticas que ayuden a prevenir futuras zoonosis emergentes.

Aunque puede argumentarse que frente al brote sufrido en el año 2022 los beneficios del enfoque One Health no serían tan evidentes, dado que la transmisión fue comunitaria, es importante no perder de vista que, seguramente, con actuaciones más eficaces en los países con circulación endémica del MPXV, se habría controlado mejor la expansión del virus y probablemente evitado dicho extenso brote.

Autoría.

Lucila Madariaga concibió la revisión y la llevó a cabo. Aitor Cobo contribuyó a facilitar dicha revisión mediante la realización de su Trabajo Fin de Grado titulado: Viruela del mono (monkeypox): una emergencia de salud pública de interés internacional. Todos los autores han aprobado la versión final. Lucila Madariaga es la responsable del artículo.

Financiación.

Sin financiación.

Conflictos de intereses.

Los autores declaran no existir conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Wolfe, N., Dunavan, C., Diamond J. Origins of major human infectious diseases. *Nature*. 2007;447:279–83.
2. McArthur DB. Emerging Infectious Diseases. *Nursing Clinics of North America* [Internet]. 2019;54(2):297–311. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2019.02.006>
3. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Declaración del Director General de la OMS en la rueda de prensa celebrada tras la reunión del Comité de Emergencias del RSI sobre el brote de viruela símica en varios países - 23 de julio de 2022. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-the-press-conference-following-IHR-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox--23-july-2022>
4. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) D of HCP and P (DHCPP). Mpox. Poxvirus, [Internet]. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/index.html>
5. Pasteur Institut. Institut Pasteur. Monkeypox fact sheet. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.pasteur.fr/en/medical-center/disease-sheets/monkeypox>
6. Pasteur Network. Monkeypox: a “snapshot” of the disease. 2022; [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://pasteur-network.org/news/en/monkeypox-a-snapshot-of-the-disease/>
7. Mitjà O, Alemany A, Marks M, Lezama Mora JI, Rodríguez-Aldama JC, Torres Silva MS, et al. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. *The Lancet*. 2023;401(10380):939–49.
8. Khan MR, Hossain MJ, Roy A, Islam MR. Decreasing trend of monkeypox cases in Europe and America shows hope for the world: Evidence from the latest epidemiological data. *Health Sci Rep*. 2022;6(1):2–5.
9. Gessain A., Nakoune E. YY. Monkeypox. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022;387(19):1783–93. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra2208860>
10. Rajsri KS, Rao M. A Review of Monkeypox: The New Global Health Emergency. *Venereology*. 2022;1(2):199–211.
11. Hraib M, Jouni S, Albitar MM, Alaidi S, Alshehabi Z. The outbreak of monkeypox 2022: An overview. *Annals of Medicine and Surgery* [Internet]. 2022;79(June):104069. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104069>
12. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(8):679–91.
13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for health professionals on mpox (monkeypox) [Internet]. 2023. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals>
14. León-Figueroa DA, Barboza JJ, Garcia-Vasquez EA, Bonilla-Aldana DK, Diaz-Torres M, Saldaña-Cumpa HM, et al. Epidemiological Situation of Monkeypox Transmission by Possible Sexual Contact: A Systematic Review. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(10):1–18.
15. Kumar N, Acharya A, Gendelman HE, Byrareddy SN. The 2022 outbreak and the pathobiology of the monkeypox virus. *J Autoimmun* [In-

- ternet]. 2022;131(June):102855. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102855>
16. Ulaeto DO, Dunning J, Carroll MW. Evolutionary implications of human transmission of monkeypox: the importance of sequencing multiple lesions. *Lancet Microbe* [Internet]. 2022;3(9):e639–40. [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00194-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00194-X)
 17. Ward T, Christie R, Paton RS, Cumming F, Overton CE. Transmission dynamics of monkeypox in the United Kingdom: Contact tracing study. *The BMJ*. 2022;(May).
 18. Magnus P, Andersen EK., Petersen KB. BAA. A pox-like Disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1959;46(2):156–76.
 19. McCollum AM DI. Human monkeypox. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(2):260–7.
 20. Sklenovská N, Van Ranst M. Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. *Front Public Health*. 2018;6(September):1–12.
 21. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2022;16(2):1–20. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>
 22. Alcamí A. Was smallpox a widespread mild disease? *Science* (1979). 2020;369(6502):376–7.
 23. Kugelman JR, Johnston SC, Mulembakani PM, Kisalu N, Lee MS, Koroleva G, et al. Genomic variability of monkeypox virus among humans, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(2):232–9.
 24. Esposito JJ, Knight JC. Orthopoxvirus DNA: A comparison of restriction profiles and maps. *Virology*. 1985;143(1):230–51.
 25. Chen N, Li G, Liszewski MK, Atkinson JP, Jahrling PB, Feng Z, et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology*. 2005;340(1):46–63.
 26. Likos AM, Sammons SA, Olson VA, Frace AM, Li Y, Olsen-Rasmussen M, et al. A tale of two clades: Monkeypox viruses. *Journal of General Virology*. 2005;86(10):2661–72.
 27. World Health Organization. Fact sheet detail: mpox (monkeypox). 2022; [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
 28. Breman JG., Kalisa-Ruti, Steniowski W, Zanutto E., Gromyko AI. AI. Human monkeypox:1970-79. *Bull World Health Organization*. 1980;58(2):16–182.
 29. Rimoin AW, Kisalu N, Kebela-Ilunga B, Mukaba T, Wright LL, Formenty P, et al. Endemic Human Monkeypox, Republic of Congo, Democratic 2001–2004. *J Phys A Math Theor*. 2011;44(8):1689–99.
 30. Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd Smith JO, Kisalu NK, Kinkela TL, et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(37):16262–7.
 31. Durski KN, Mccollum AM, Nakazawa Y, Petersen BW, Reynolds MG. Emergence of monkeypox in West Africa and Central Africa, 1970–2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(11):125–32.
 32. Nolen LD, Osadebe L, Katomba J, Likofata J, Mukadi D, Monroe B, et al. Extended human-to-human transmission during a monkeypox outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(6):1014–21.
 33. Jezek Z, Grab B, Szczeniowski M V., Paluku KM, Mutombo M. Human monkeypox: secondary attack rates. *Bull World Health Organ*. 1988;66(4):465–70.
 34. Learned, L. A., Reynolds, M. G., Wassa, D. W., Li, Y., Olson, V. A., Kareem, K., Stempora, L. L., Braden, Z. H., Kline, R., Likos, A., Libama, F., Moudzeo, H., Bolanda, J. D., Tarangonia, P., Boumandoki, P., Formenty, P., Harvey, J. M., & Damon IK. Extended interhuman transmission of monkeypox in a hospital community in the Republic of the Congo, 2003. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;73(2):428.434.
 35. Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: An emerging zoonosis. *Lancet Infectious Diseases*. 2004;4(1):15–25.
 36. Reynolds MG, Doty JB, McCollum AM, Olson VA, Nakazawa Y. Monkeypox re-emergence in Africa: a call to expand the concept and practice of One Health. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2019;17(2):129–39. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1567330>
 37. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, et al. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):1027–43.
 38. Gong Q, Wang C, Chuai X, Chiu S. Monkeypox virus: a re-emergent threat to humans. *Virol Sin* [Internet]. 2022;37(4):477–82. <https://doi.org/10.1016/j.virs.2022.07.006>
 39. Alakunle E, Moens U, Nchinda G OMI. Monkeypox Virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution. *Viruses*. 12(11):1257.
 40. Reed KD, Melski JW, Graham MB, Regnery RL, Sotir MJ, Wegner MV, Kazmierczak JJ, Stratman EJ, Li Y, Fairley JA, Swain GR, Olson VA, Sargent EK, Kehl SC, Frace MA, Kline R, Foldy SL, Davis JP DI. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med*. 2004;350(4)::342–50.
 41. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Balasegaram S, Beadsworth M, Beck CR, et al. Two cases of monkeypox imported to the United Kingdom, september 2018. *Eurosurveillance* [Internet]. 2018;23(38). <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.38.1800509>

42. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):872–9.
43. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Brooks T, Chand M, Flegg P, et al. Human-to-human transmission of monkeypox virus, United Kingdom, October 2018. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(4):782–5.
44. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP). 2022. Past U.S. Cases and Outbreaks. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/outbreak/us-outbreaks.html#print>
45. L. Khodakevich, Z. Jezek KK. Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature. *The Lancet* [Internet]. 1986;327(8472):98–9. [Consultado en julio de 2023] [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90748-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90748-8).
46. Radonić A, Metzger S, Dabrowski PW, Couacy-Hymann E, Schuenadel L, Kurth A, et al. Fatal monkeypox in wild-living sooty mangabey, Côte d'Ivoire, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(6):1009–11.
47. Doty JB, Malekani JM, Kalemba LN, Stanley WT, Monroe BP, Nakazawa YU, et al. Assessing monkeypox virus prevalence in small mammals at the human–animal interface in the democratic republic of the congo. *Viruses*. 2017;9(10).
48. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) D of HCP and P (DHCPP). Mpox. How it spreads. [Internet]. 2023. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/if-sick/transmission.html>
49. Hoffmann C, Jessen H, Boesecke C. Affenpocken in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(33–34):551–7.
50. Garcia Iglesias J, Nagington M, Pickersgill M, Brady M, Dewsnap C, Highleyman L, et al. Is monkeypox an STI? The societal aspects and healthcare implications of a key question. *Wellcome Open Res*. 2022;7:252.
51. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) D of HCP and P (DHCPP). Science Brief: Detection and Transmission of Mpox (Formerly Monkeypox) Virus During the 2022 Clade IIb Outbreak [Internet]. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/about/science-behind-transmission.html>
52. Wang, L., Shang, J., Weng, S., Aliyari, S. R., Ji, C., Cheng, G., & Wu A. Genomic annotation and molecular evolution of monkeypox virus outbreak in 2022. *J Med Virol* [Internet]. 2023;95(1):e28036. <https://doi.org/10.1002/jmv.28036>
53. Happi C, Adetifa I, Mbala P, Njouom R, Nakoune E, Happi A, et al. Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus. *PLoS Biol*. 2022;20(8):1–6.
54. Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos JD, Nunes A, et al. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nat Med*. 2022;28(8):1569–72.
55. Pecori R, Di Giorgio S, Paulo Lorenzo J, Nina Papavasiliou F. Functions and consequences of AID/APOBEC-mediated DNA and RNA deamination. *Nat Rev Genet*. 2022;23(8):505–18.
56. Shchelkunov SN, Totmenin AV, Babkin IV, Safronov PF, Ryazankina OI, Petrov NA, Gutorov VV, Uvarova EA, Mikheev MV, Sisler JR, Esposito JJ, Jahrling PB, Moss B SLS. Human monkeypox and smallpox viruses: genomic comparison. *FEBS Lett*. 2001;509(1):66–70.
57. Manes NP, Estep RD, Mottaz HM, Moore RJ, Clauss TRW, Monroe ME, et al. Comparative proteomics of human monkeypox and vaccinia intracellular mature and extracellular enveloped virions. *J Proteome Res*. 2008;7(3):960–8.
58. Molero-Abraham M, Glutting JP, Flower DR, Lafuente EM, Reche PA. EPIPOX: Immunoinformatic Characterization of the Shared T-Cell Epitome between Variola Virus and Related Pathogenic Orthopoxviruses. *J Immunol Res*. 2015;2015.
59. Xu C, Meng X, Yan B, Crotty S, Deng J, Xiang Y. An epitope conserved in orthopoxvirus A13 envelope protein is the target of neutralizing and protective antibodies. *Virology* [Internet]. 2011;418(1):67–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2011.06.029>
60. Benhnia MREI, McCausland MM, Su HP, Singh K, Hoffmann J, Davies DH, et al. Redundancy and Plasticity of Neutralizing Antibody Responses Are Cornerstone Attributes of the Human Immune Response to the Smallpox Vaccine. *J Virol*. 2008;82(7):3751–68.
61. Jing L, Davies DH, Chong TM, Chun S, McClurkan CL, Huang J, et al. An Extremely Diverse CD4 Response to Vaccinia Virus in Humans Is Revealed by Proteome-Wide T-Cell Profiling. *J Virol*. 2008;82(14):7120–34.
62. Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Grill DE, Poland GA. Proteomic assessment of humoral immune responses in smallpox vaccine recipients. *Vaccine*. 2022;40(5):789–97.
63. Sarkar JK, Mitra AC, Mukherjee MK. The minimum protective level of antibodies in smallpox. *Bull World Health Organ*. 1975;52(3):307–11.
64. Jing L, Chong TM, McClurkan CL, Huang J, Story BT, Koelle DM. Diversity in the Acute CD8 T Cell Response to Vaccinia Virus in Humans . *The Journal of Immunology*. 2005;175(11):7550–9.
65. Terajima M, Orphin L, Leporati AM, Pazoles P, Cruz J, Rothman AL, et al. Vaccinia virus-specific CD8+ T-cell responses target a group of epitopes without a strong immunodominance hierarchy in humans. *Hum Immunol*. 2008;69(12):815–25.

66. Jezek Z, Marennikova SS, Mutumbo M, Nakano JH, Paluku KM, Szczeniowski M, et al. Human monkeypox: A study of 2,510 contacts of 214 patients. *Journal of Infectious Diseases*. 1986;154(4):551–5.
67. Edghill-Smith Y, Golding H, Manischewitz J, King LR, Scott D, Bray M, et al. Smallpox vaccine-induced antibodies are necessary and sufficient for protection against monkeypox virus. *Nat Med*. 2005;11(7):740–7.
68. Zaack LM, Lamers MM, Verstrepen BE, Bestebroer TM, van Royen ME, Götz H, et al. Low levels of monkeypox virus-neutralizing antibodies after MVA-BN vaccination in healthy individuals. *Nat Med*. 2023;29(1):270–8.
69. Kalthan E, Tenguere J, Ndjapou SG, Koyazengbe TA, Mbomba J, Marada RM, Rombebe P, Yangueme P, Babamingui M, Sambella A NER. Investigation of an outbreak of monkeypox in an area occupied by armed groups, Central African Republic. *Med Mal Infect*. 2018;48(4):263–8.
70. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, Graham MB, Sejvar J, Likos A, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(12):1742–51.
71. Jezek, Z., Szczeniowski, M., Paluku, K. M., & Mutumbo M. Human monkeypox: clinical features of 282 patients. *J Infect Dis*. 1987;156(2):293–8.
72. Simpson K, Heymann D, Brown CS, Edmunds WJ, Elsgaard J, Fine P, et al. Human monkeypox – After 40 years, an unintended consequence of smallpox eradication. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(33):5077–81. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.062>
73. Nguyen PY, Ajisehiri WS, Costantino V, Chughtai AA, MacIntyre CR. Reemergence of human monkeypox and declining population immunity in the context of urbanization, Nigeria, 2017–2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1007–14.
74. Mungmunpantipantip R, Wiwanitkit V. Smallpox vaccination discontinuation and monkeypox incidence in an African endemic region: a reanalysis on the relationship between the withdrawal of smallpox vaccine and subsequent morbidity. *Am J Clin Exp Immunol* [Internet]. 2022;11(5):78–83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9678744/>
75. Poland GA, Kennedy RB, Tosh PK. Prevention of monkeypox with vaccines: a rapid review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022;22(12):e349–58. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00574-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00574-6)
76. Fine PEM, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The Transmission Potential of Monkeypox Virus in Human Populations. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1988;17(3):643–50. <https://doi.org/10.1093/ije/17.3.643>
77. Pittman PR, Hahn M, Lee HS, Koca C, Samy N, Schmidt D, et al. Phase 3 Efficacy Trial of Modified Vaccinia Ankara as a Vaccine against Smallpox. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(20):1897–908.
78. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Actualización de las recomendaciones de vacunación en el brote de viruela del mono. 2022; Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/MonkeyPox/docs/Estrategia_vacunacion_Monkeypox_07122022.pdf
79. Farrar JL, Lewis NM, Houck K, Canning M, Fothergill A, Payne AB, et al. Demographic and Clinical Characteristics of Mpox in Persons Who Had Previously Received 1 Dose of JYNNEOS Vaccine and in Unvaccinated Persons - 29 U.S. Jurisdictions, May 22–September 3, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 71(5152):1610–5.
80. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) D of HCP and P (DHCPP). Mpox Infections after Vaccination [Internet]. 2023. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/your-health/vaccines/infections.html>
81. Grupo de trabajo de efectividad de la vacunación mpox. Efectividad de la vacunación pre-exposición frente a mpox en población en PrEP para VIH [Internet]. Madrid; 2023. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos-A-Z/MPOX/Publicaciones científicas relacionadas/Informe MPOX EV_mayo_2023.pdf
82. Petersen BW, Kabamba J, McCollum AM, Lushima RS, Wemakoy EO, Muyembe Tamfum JJ, et al. Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. *Antiviral Res* [Internet]. 2019;162(October 2018):171–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.11.004>
83. World Health Organization. One Health [Internet]. 2023. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: https://www.who.int/health-topics/one-health#tab=tab_1
84. Strupat C MPTCC of 29 A 2020. German Development Institute / Deutsches Institut für Entwicklungspolitik (DIE), The Current Column of 29 April 2020. 2020. Linking of human, animal and environmental health HOW “ONE HEALTH” CAN PREVENT PANDEMICS. [Consultado en julio de 2023] Disponible en: <https://www.idos-research.de/en/the-current-column/article/how-one-health-can-prevent-pandemics/>
85. Jun Chen HW, Marzo RR, Tang HC, Mawazi SM, Essar MY. One Mutation Away, the Potential Zoonotic Threat – Neocov, Planetary Health Impacts and the Call for Sustainability. *J Public Health Res*. 2021;10(1):45–8.
86. Najimudeen M, Chen HWJ, Jamaluddin NA, Myint MH, Marzo RR. Monkeypox in Pregnancy:

Susceptibility, Maternal and Fetal Outcomes,
and One Health Concept. International Journal

of Maternal and Child Health and AIDS (IJMA).
2022;11(2):1-7.

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2023;120(4):193-199

Renoprotección más allá del bloqueo renina angiotensina aldosterona

Méndez-Durán Antonio^a

a) Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de Prestaciones Médicas. Coordinador de Programas Médicos de la Unidad de Planeación e Innovación en Salud. Ciudad de México, México.

Recibido el 12 de julio de 2023; aceptado el 6 de septiembre de 2023

Resumen:

El tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) constituye un desafío, esta enfermedad afecta prácticamente todos los tejidos, cada uno con manifestaciones propias, lo cual hace complejo el tratamiento y contribuye a la polifarmacia en presencia de comorbilidad, la cual es muy frecuente, ofrece adicionalmente la posibilidad de nefrotoxicidad e interacciones medicamentosas. A través de los años, gracias al mejor conocimiento de la ERC y al desarrollo de nuevas moléculas, las estrategias farmacológicas inciden en mecanismos fisiopatológicos conocidos recientemente, lo que ha resultado en grandes bondades para el riñón. La angiotensina por muchos años fue considerada el péptido responsable de fibrosis tisular, vascular y glomerular, sin embargo, la renoprotección va más allá de su bloqueo; actualmente nuevas moléculas dirigidas al control glucémico han demostrado efectos benéficos sobre la tasa de filtrado glomerular, la albuminuria y reducir la mortalidad de causas cardiovascular y renal.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Errenina-angiotensinaren aldosterona blokeoaren harago babesa

Giltzurruneko Gaixotasun Kronikoaren (GKG) tratamendua erronka bat da; gaixotasun honek ia ehun guztiei eragiten die, bakoitza bere agerpenekin, eta horrek tratamendua konplexu bihurtzen du eta polifarmazian laguntzen du komorbiditatearen aurrean, oso ohikoa dena. nefrotoxikotasuna eta droga elkarrekintzak izateko aukera. Urteen poderioz, CKD hobeto ezagutu eta molekula berrien garapenera esker, estrategia farmakologikoen duela gutxi ezagutzen diren mekanismo fisiopatologikak eragiten dituzte, eta horrek onura handiak izan ditu giltzurrunarentzat. Angiotensina urte askotan fibrosiaren, baskularren eta glomerular fibrosiaren erantzule den peptidotzat hartu zen, baina renoproteccion blokeoa baino

PALABRAS CLAVE

Prevención renal.
Hipertensión arterial.
Diabetes mellitus.
Angiotensina.

GILTZA-HITZAK

Giltzurrunen prebentzioa.
Hipertentsio arteriala.
Diabetes mellitus.
Angiotensina.

haratago doa; Gaur egun, kontrol gluzemikora zuzendutako molekula berriek filtrazio glomerular tasan, albuminuria eta kausa kardiobaskular eta giltzurrunengatiko hilkortasuna murrizten duten ondorio onuragarriak erakutsi dituzte.
© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

KEYWORDS

Renal prevention.
Arteria hypertension.
Diabetes mellitus.
Angiotensin

Nephroprotection beyond renin angiotensin aldosterone blockade

The treatment of Chronic Kidney Disease (CKD) is a challenge, this disease affects practically all tissues, each one with its own manifestations, which makes treatment complex and contributes to polypharmacy in the presence of comorbidity, which is very frequent, additionally offers the possibility of nephrotoxicity and drug interactions. Over the years, thanks to the better knowledge of CKD and the development of new molecules, pharmacological strategies affect recently known pathophysiological mechanisms, which have resulted in great benefits for the kidney. Angiotensin for many years was considered the peptide responsible for tissue, vascular and glomerular fibrosis, however renoprotection goes beyond your block; currently, new molecules aimed at glycemic control have shown beneficial effects on the glomerular filtration rate, albuminuria, and reduce mortality from cardiovascular and renal causes.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Antecedentes

Los desenlaces negativos que genera la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y su alta mortalidad global, han conducido a buscar alternativas de tratamiento que contribuyan a retardar la progresión del curso natural e inclusive a revertir el daño renal. Desde sus orígenes hacia 1850, el descubrimiento de la angiotensina (Ang) y el descrito Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) fundamentado en modelos experimentales realizados por Richard Bright y Robert Tigerstedt, explicaron los efectos deletéreos de este péptido sobre los vasos sanguíneos, sentaron las bases para explicar la vasoconstricción y la génesis de la hipertensión arterial, así como posibles consecuencias en otros tejidos; en el riñón, la ausencia de vascularidad sustituida por tejido inflamatorio y de la colágena fue descrito como “*riñón terminal de Richard Brighth*”. Este péptido vasomotor fue centro de atención por muchas décadas y hacia el año 2000 se retoman los efectos subclínicos y clínicos mediados por la Ang II en un modelo llamado continuo cardíaco, que años después fue renombrado por Dzew y Braunwald continuo cardio-renal, debido a que los mismos factores de inicio de la enfermedad cardiovascular eran los responsables de iniciar la lesión a la membrana basal glomerular^{1,2}.

El conocimiento del SRAA no se limitó a identificar los péptidos involucrados y las cadenas enzimáticas que lo activaban, mediadas por la enzima conversora de angiotensina, en 2007 se consiguió bloquear el receptor de renina y con ello se desarrolló el primer bloqueador llamado aliskirén. Más recientemente se identificaron nuevos integrantes de la familia Ang, denominados Ang I, II, III, IV, V, VI y VII, con funciones específicas renales y extrarrenales localizados de manera intracelular en cada órgano e inclusive cada te-

jido, lo cual ha permitido un mejor entendimiento de la fisiopatología e incidir con nuevas moléculas antihipertensivas que bloquean a diversas Ang logrando un control sostenido y eficiente de la hipertensión arterial, inclusive en la generación de antígenos neutralizadores de Ang, hecho que ha sentado las bases para el desarrollo de la vacuna contra la hipertensión arterial, con resultados favorables. La Ang II contribuye en 60 a 70% de la actividad antihipertensiva^{3,4}.

El mundo contemporáneo

En la terapéutica, cada descubrimiento ha causado revuelo al proponer alternativas novedosas que bloquean al SRAA, en la India se comercializó el primer bloqueador de receptores de angiotensina de vida larga, tasosartán, que permitió el suministro semanal⁵. Todos los implementos presuponían beneficios renales, sin embargo, el mayor bloqueo de dicho sistema no resultó en beneficio, sino en mayor riesgo; los estudios encontraron que al sumar dos fármacos con mecanismo de acción similar, también ocasionaba hiperkalemia, mayor frecuencia de falla renal aguda, síndrome de muerte súbita e incremento de desenlaces cardiovasculares y cerebrales⁶. El estudio ONTARGET comparó el beneficio de reducir el riesgo cardiovascular y muerte cardiovascular por desenlaces cerebrovasculares basados en monoterapia con telmisartán o combinado con ramipril, encontrando que en monoterapia las dos moléculas resultaron en efectos similares sin encontrar diferencia significativa y la terapia dual no mostró superioridad en el efecto antihipertensivo ni en disminución del riesgo cardiovascular, sin embargo los desenlaces negativos fueron mayores en la terapia dual. El estudio VALIANT que comparó valsartán y captopril en desenlaces cardiacos en 5 años de segui-

miento, tanto en monoterapia como en terapia combinada, de manera similar al ONTARGET, replicaron los hallazgos y solidificaron el concepto presupuesto y equívoco de obtener mayor beneficio cardiocerebral y renal ante un mayor bloqueo de la Ang⁷.

Por su parte, el estudio ALTITUDE, a diferencia de otros estudios que han sido detenidos por mostrar solidez en los beneficios renales y cardiovasculares, este fue cancelado por demostrar falta de eficacia e incremento del riesgo de muerte. Después de una mediana de seguimiento de 32,9 meses, el criterio principal de valoración se había producido en 783 pacientes (18,3%) asignados a aliskirén en comparación con 732 (17,1%) asignados a placebo (RR 1,08; IC 95%, 0,98 a 1,20; $p=0,12$). Los efectos sobre puntos finales renales secundarios fueron similares y la reducción promedio de la proporción albúmina:creatinina (UACR) en orina fue mayor (diferencia entre grupos, 14 puntos porcentuales; IC 95, 11 a 17). La proporción de pacientes con hiperpotasemia (≥ 6 mEq/L) fue significativamente mayor en el grupo de aliskirén (11,2% vs 7,2%)⁸.

Inhibidores de renina en desarrollo: BW- CGP 38-560175, YM 21085, ES 8891, RO 42-5892 (Remikirén), A-64662 (Enalkirén), FK-906, A-72517 (Zankirén), A-74273.

A partir de 2005, se publica una serie de estudios con moléculas antihipertensivas que combinan mecanismos de acción distintos basados en un bloqueador de IECA o Ang más un calcioantagonista, demostraron reducción del riesgo cardiovascular sin afectar la función renal; consolidando este principio en la terapéutica: *"no combinar dos fármacos con el mismo mecanismo de acción basado en el bloqueo del SRAA"*^{9,10}.

Momento actual

La renoprotección farmacológica continuaba limitada a un mecanismo de acción basado en disminuir la presión intraglomerular y la presión arterial glomerular con la consecuente antialbuminuria. Con el advenimiento de la microscopía electrónica se encontraron segmentos tubulares renales con funciones superespecializadas, en la primera porción del túbulo contorneado proximal se identificó el co-transportador de sodio y glucosa que contribuye a la absorción del 90% de la glucosa filtrada, de manera que su bloqueo resultó en glucosuria inducida y natriuria, clínicamente generando beneficios metabólicos y cardiovasculares. Rápidamente se incorporaron nuevas moléculas anti-diabéticas facilitadoras de la eliminación de glucosa a través de la orina y en 2012 se comercializan las primeras glifozinas (Canaglifozina y Dapaglifozina), que más allá del beneficio antihiperlipémico, mostraron adicionalmente reducción de desenlaces duros cardiocerebrales y renales atribuibles. Actualmente, cuentan con indicaciones extendidas a población con y sin diabetes, así como en el tratamiento adyuvante de algunas glomerulopatías de evolución crónica. La adición de un bloqueador del SRAA a la terapia antihiperlipémica convencional ofrece en términos de reducción de

albuminuria mayor protección renal; sin embargo, la adición de un iSGLT2 reduce la progresión, incide en la reversión del daño y recuperación leve y sostenida de la tasa de filtrado glomerular a corto y mediano plazo.

El estudio DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) incluyó 4.304 participantes de manera aleatoria, con una Tasa de Filtrado Glomerular estimada (TFGe) de 25 a 75 ml/min/1,73 m² de superficie corporal y un cociente UACR (g/mg) de 200 a 5.000, para recibir dapagliflozina 10 mg/día o placebo. El desenlace primario fue un compuesto sostenido de disminución del filtrado glomerular al menos 50%, enfermedad renal terminal o muerte por enfermedad renal, o causas cardiovasculares. Debido a la eficacia encontrada, el comité independiente de monitoreo de datos recomendó detener el ensayo, durante el seguimiento de 2,4 años, se produjo un evento de resultado primario en 197 de 2.152 participantes (9,2 %) del grupo de dapagliflozina y 312 de 2.152 participantes (14,5 %) del grupo placebo (RR: 61; IC 95%: 0,51 a 0,72; $p<0,001$; número necesario a tratar para prevenir un evento primario 19 (IC 95%, 15 a 27). El cociente de riesgos instantáneos para la combinación de la disminución de tasa de filtración glomerular, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales fue de 0,56 (IC del 95 %, 0,45 a 0,68; $p<0,001$), y el índice de riesgo para el compuesto de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por problemas cardíacos el fracaso fue 0,71 (IC del 95 %, 0,55 a 0,92; $p=0,009$). La muerte ocurrió en 101 participantes (4,7%) del grupo dapagliflozina y 146 (6,8%) del grupo placebo (RR: 0,69; IC del 95%, 0,53 a 0,88; $p=0,004$). Los efectos de dapagliflozina fueron similares en participantes con diabetes tipo 2 y sin diabetes¹¹.

El estudio EMPAKIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin) asignó aleatoriamente 6,609 participantes con TFGe ≥ 20 a <45 ml/minuto/1,73 m²; o ≥ 45 a <90 ml/minuto/1,73 m² con un UACR ≥ 200 mg/g y empagliflozina 10 mg/día vs placebo. El resultado primario fue un compuesto de progresión de enfermedad renal (enfermedad renal en etapa terminal, TFGe sostenida <10 ml/minuto/1,73 m², disminución sostenida de TFGe ≥ 40 % o muerte renal) o muerte por causas cardiovasculares. Durante una mediana de 2 años de seguimiento se produjo un evento de resultado primario en 432 de 3.304 pacientes (13,1%) en el grupo empagliflozina y en 558 de 3.305 pacientes (16,9%) en el grupo placebo (RR 0,72; IC del 95%: 0,64 a 0,82; $p<0,001$). Los resultados fueron uniformes en personas con o sin diabetes y todo rango de TFGe estudiado; y menor hospitalización por cualquier causa en el grupo empagliflozina (RR 0,86; IC: 0,78 a 0,95, $p=0,003$) sin diferencia estadística¹².

El estudio CREDENCE fue un ensayo aleatorizado, doble ciego que asignó pacientes con DM2 y ERC albuminúrica para recibir canagliflozina 100 mg diarios o placebo. Todos los pacientes tenían TFGe de 30 a <90 ml/min/1,73 m² de superficie corporal, relación UACR

>300 a 5.000 mg/g, y estaban tratados con bloqueo del SRAA. El resultado primario fue un compuesto de enfermedad renal en etapa terminal (diálisis, trasplante o una TFGe sostenida de <15 ml por minuto por 1,73 m²), una duplicación del nivel de creatinina sérica o muerte por causas renales o cardiovasculares. El ensayo se tuvo temprano después de un análisis intermedio planificado por recomendación del comité de monitoreo de datos y seguridad. En ese momento 4.401 pacientes habían sido aleatorizados, con una mediana de seguimiento de 2,62 años. El riesgo relativo del resultado primario fue 30% más bajo en el grupo canagliflozina que en el grupo placebo, con tasas de eventos de 43,2 y 61,2 por 1.000 años-paciente, respectivamente (RR 0,70; IC 95%, 0,59 a 0,82; p=0,00001). El riesgo relativo del compuesto renal específico de enfermedad renal en etapa terminal, una duplicación del nivel de creatinina o muerte por causas renales fue un 34% más bajo (RR 0,66; IC del 95%, 0,53 a 0,81; p<0,001) y el RR de ERC etapa terminal fue menor en 32% (RR 0,68; IC 95%: 0,54 a 0,86; p=0,002). El grupo de canagliflozina también tuvo un menor riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (RR 0,80; IC 95%, 0,67 a 0,95; p=0,01) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR 0,61; IC 95%, 0,47 a 0,80; p<0,001). No hubo diferencia significativa en tasas de amputación o fractura¹³.

El estudio VERTIS CV (eValuation of Ertugliflozin Efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial) incluyó 8.246 pacientes con DM2 y enfermedad aterosclerótica establecida para recibir ertugliflozin 5 mg o 15 mg o placebo, adicional al tratamiento existente, en un período de 3,5 años. El resultado renal compuesto fue determinado por el tiempo hasta el primer evento de duplicación de creatinina sérica desde el inicio, diálisis/trasplante renal o muerte renal. El resultado compuesto exploratorio pre especificado reemplazó la duplicación de la creatinina sérica con una disminución sostenida del 40% desde el inicio en la TFGe. También evaluó el impacto del tratamiento en la UACR y TFGe a lo largo del tiempo. El resultado compuesto exploratorio de riñón fue la reducción sostenida del 40% desde el inicio en la TFGe, diálisis/trasplante renal o muerte renal, se produjo con una tasa de eventos más baja (eventos por 1.000 años-persona) en el grupo de ertugliflozina que en grupo placebo (6,0 vs 9,0; HR 0,66, IC 95% 0,50 a 0,88). A los 60 meses, en el grupo ertugliflozina, los cambios corregidos con placebo desde el inicio (IC 95%, para UACR y TFGe fueron -16,2% (-23,9, -7,6) y 2,6 ml/min/1,73 m² (1,5 y 3,6, respectivamente). Ertugliflozina se asoció con una disminución constante de la UACR y reducción de disminución de la TFGe en los subgrupos, con un efecto mayor observado en los subgrupos de alto y muy alto riesgo de macroalbuminuria¹⁴.

De manera general, estas moléculas ofrecen un panorama favorable que está transformando el rumbo natural de la ERC al disminuir la progresión natural de la enfermedad a etapas finales y reducir la mortalidad. Po-

dríamos afirmar que sus mecanismos de acción suman beneficios de manera adicional a lo generado por el bloqueo del SRAA, confirmando mayor renoprotección, en la terapéutica son complementarias no sustitutos.

En 2021, la Food and Drug Administration aprueba el primer bloqueador selectivo no esteroideo, Finerenona, el cual en estudios a gran escala ha demostrado reducción de la progresión de ERC, así como de la mortalidad de causa cardiovascular y renal, sin incrementar significativamente los valores de potasio sérico^{11,12}. Sus beneficios están dados por el bloqueo del receptor mineralocorticoide que, a diferencia de otras moléculas de su clase (espironolactona y eplerenona), carece de efecto esteroideo, con ello no genera los efectos adversos relacionados; más aún, adiciona los beneficios de dejar sin efecto la acción de la aldosterona, destacando la acción antiinflamatoria y reducción de fibrosis glomerular. El análisis de datos agrupados pre especificados por el estudio FIDELITY de FIDELIO-DKD (Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease) y FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease) excluyó pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. De 13.026 pacientes con 64,8 años de edad promedio, TFGe promedio 57,6 ml/min/1,73m², 99,8% tomaba inhibidores del SRAA, finerenona redujo la incidencia de mortalidad cardiovascular y por todas las causas frente a placebo (8,5% vs 9,4% y 4,9% vs 5,6%, respectivamente), también demostró reducciones significativas durante el tratamiento (HR 0,82; IC 95% 0,70-0,96; p=0,014 y HR 0,82; IC del 95%, 0,67-0,99; p=0,040, respectivamente). Adicionalmente, se encontró una reducción de la incidencia de muerte súbita frente a placebo (1,3%, tasa de incidencia 0,44/100 años-paciente vs 1,8%. 0,58/100 años-paciente, respectivamente; p=0,046). La probabilidad de eventos a los 4 años fue consistente independientemente de la relación basal de albúmina a creatinina en orina y más pronunciada en pacientes con TFGe mayor. En FIDELITY (Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney Disease), redujo significativamente el riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en comparación con el placebo en pacientes con DM2 en un amplio espectro de estadios de la ERC, así como de muerte cardíaca súbita en población por intención de tratar. Este fármaco ha sido aprobado recientemente con indicación para retrasar la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no letal, accidente cerebrovascular no letal) y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con ERC y DM². Debido a su naturaleza no esteroidea, no incide en efectos colaterales como ginecomastia o trastornos sexuales y no afecta los valores de presión arterial. Esta molécula no compite con otras clases terapéuticas como los iSGLT-2 o arGLP-1, debido a su mecanismo de acción distinto

su implementación suma y completa el beneficio de una gran cascada fisiopatológica generadora de daño renal^{15, 16, 17}.

La búsqueda del conocimiento es un hecho perenne que continua con el desarrollo de nuevos fármacos que inciden en diferentes rutas fisiopatológicas del daño renal mediado por glucotoxicidad, a nivel enzimático, peptídico y metabolómico; y que están dirigidas al control de diabetes. Los análogos del péptido GLP-1 (liraglutide y semaglutide) muestran sólida evidencia en reducir el peso corporal, disminuir la inflamación sistémica y reducir la excreción de albuminuria en presencia de diabetes y daño renal sin diabetes¹⁸. Más recientemente un estudio que incluyó 1.961 adultos con un índice de masa corporal >30 o ≥27 en personas con ≥1 afección coexistente relacionada con el peso, sin diabetes, que fueron asignados al azar, en una proporción de 2:1, en 68 semanas de tratamiento con semaglutida 2,4 mg/semana subcutánea o placebo, más intervención en el estilo de vida, exploró los puntos finales primarios: cambio porcentual en peso y reducción de peso de al menos un 5%. Encontró reducción de peso en 14,9 % en el grupo de semaglutida

en comparación con -2,4% con placebo (IC 95%, -13,4 a -11,5; p<0,001). Al término del seguimiento, más participantes del grupo semaglutida que del grupo placebo lograron reducciones de peso del 5, 10 y 15% (p<0,001 para las tres comparaciones de probabilidades). Siendo la obesidad un factor de riesgo para el desarrollo de ERC, esta molécula viene a sumar sus beneficios al arsenal ya existente¹⁹. El desenlace renal encontrado con semaglutida en un estudio multicéntrico de mundo real con seguimiento de 12 meses además de encontrar mejoría de los parámetros glucémicos y reducción de peso, disminuyó 51% la UACR en sujetos con macroalbuminuria (<300 mg) y de manera significativa las cifras de presión arterial sistólica y diastólica²⁰.

Nuevas expectativas

El desafío a la ciencia aporta cada día nuevas herramientas terapéuticas que el clínico deberá analizar minuciosamente para ofrecer de entre todos ellos, la mejor opción en cada paciente, que, en nuestro caso, contribuyan con el objetivo de mejorar la función renal y evitar llegar al daño terminal del riñón. Tabla I.

Tabla I
Manejo renoprotector farmacológico integral

Clase terapéutica	Efectos demostrados
IECA / BRA	<ul style="list-style-type: none"> · Disminución del riesgo cardiovascular · Disminución de mortalidad · Efectivo en insuficiencia cardiaca
iSGLT-2	<ul style="list-style-type: none"> · Natriuresis: disminución de volumen plasmático y reducción suave de la presión arterial, mejoría de la falla cardíaca. · Glucosuria: menor glucotoxicidad, mejor control glicémico. · Antialbuminuria · Disminución de inflamación sistémica · Disminución de la mortalidad de origen cardiovascular y renal
ArGLP-1	<ul style="list-style-type: none"> · Reducción de peso corporal · Disminución de la excreción de albuminuria · Disminución de la mortalidad de causa cardiovascular · Disminución de inflamación sistémica
ASRM	<ul style="list-style-type: none"> · Reducción de mortalidad de causa cardiovascular y renal · Reducción de fibrosis renal

iSGLT-2: Inhibidor del co-transportador de Sodio-Glucosa tipo 2.

ASRM: Antagonista Selectivo del Receptor Mineralocorticoideo.

IECA/BRA: Inhibidor de Enzima Conversora de Angiotensina/ Bloqueador de Receptores de Angiotensina.

ArGLP-1: Análogo del receptor del Péptido Liberador de Glucagon tipo 1.

Actualmente se estudian moléculas inhibitoras de vasopectidasas y de endotelinas, las diferentes líneas de investigación, por demás, avanzadas resultan prometedoras en el control hipertensivo, disminución de la aterosclerosis, síndrome metabólico y en mejora de la función renal. Inhibidores de vasopectidasas en estudio: Sampratilat, MDL 100,240, Gemopatrilat, Fasidotril, Mixanpril, 13752A 24-26.

Inhibidores de endotelina en estudio: Endotelina A: BQ-123, BQ-610, FR-139317, IPI-725, A-127722.5, LU-135252 (Darusentán), PD155080, PD156707, BMS-182874, TBC11251 (sitaxentán). Endotelina B: BQ-788, RES-701-1, RO-468443. Endotelina A y B: TAK-044, Bosentán, PD145065, L-744,453, L-751-281, L-754,142, SB209670, SB217242 (Enrasentán)^{21, 22, 23, 24}. Tabla II.

Tabla II
Funciones de la endotelina a nivel renal

Efectos de la Endotelina		
Sustrato	Efectos	Desenlaces
Todas las células	· Agregación leucocitaria	Procoagulación
	· Atracción monocitaria	Activación tumoral
	· Resistencia periférica a la insulina	Diabetes
	· Generación de especies reactivas de oxígeno	
Vasos sanguíneos	· Vasoconstricción	Aterosclerosis
	· Procoagulación	Hipertensión arterial
	· Activación plaquetaria	Daño renal
	· Disfunción endotelial	
Podocitos	· Fusión pedicelar	
	· Albuminuria	Daño renal
	· Daño por remodelación	
Túbulos renales	· Disfunción de nefrinas	
	· Fibrosis tubular e intersticial	Daño renal
Mesangio	· Hipertrofia celular	
	· Glomeruloesclerosis	Daño renal
	· Depósitos en la matriz extracelular	

El tratamiento del ERC no solo se centra al control hipertensivo, glucémico o metabólico, mantener un estado nutricional adecuado, control de la anemia, atender el trastorno óseo mineral y brindar apoyo psicoemocional, son pilares fundamentales en el manejo integral que inciden en mejoraría de la calidad de vida y la supervivencia. No hay duda que el advenimiento de nuevas moléculas renoprotectoras complementan el bloqueo fisiopatológico de la enfermedad renal disponible en al momento actual, ofrecen la posibilidad de modificar positivamente el curso de la enfermedad renal e ir más allá del control farmacológico a través del bloqueo de la angiotensina.

Bibliografía

1. Cherne N, Young P. Historia del sistema renina angiotensina: grandes hombres, un gran descubrimiento. *Rev Med Chile*. 2014;142:1210-1216.
2. Mancia CG, Kreutz CR, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Online ahead of print.
3. Morales-Olivas FJ, Estañ-Yago L. Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina. *Hipertens riesgo vascular*. 2010;27(5):211-217.
4. Ferrario CM, Groban L, Wang H, Sun X, VonCannon JL, Wright KN, et al. The renin-angiotensin system biomolecular cascade: a 2022 update of newer in-

- sights and concepts. *Kidney International Supplements*. 2020;12 (1):36-47.
5. Elokda H, Friedrichs GS, Chai SY, Harrison BL, Primeau J, Chlenov M, et al. Novel human metabolites of the angiotensin-II antagonist tasosartan and their pharmacological effects. *Bioorg Med Chem Lett*. 2002;12(15):1967-71.
 6. Yusuf S, Phil D, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *Engl J Med*. 2008;358(15):1547-1559.
 7. Pfeffer MA, McMurray J, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. For the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-1906.
 8. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, Zeeuw D, Haffner SM, Salomon SD, et al. For the ALTITUDE Investigators. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-2213.
 9. Messerli FH. The sudden demise of dual renin-angiotensin system blockade or the soft science of the surrogate end point. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(6):468-70.
 10. Ravandi A, Teo KK. Blocking the renin-angiotensin system: dual- versus mono-therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(6):667-74.
 11. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. For the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-1446.
 12. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127.
 13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al. For the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380 (24):2295-2306.
 14. Dagogo-Jack S, McGuire DK, Pratley R, Shih WJ, Frederick R, Maldonado M, et al. On behalf of the VERTIS CV Investigators. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetología*. 2021;64:1256-1267.
 15. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. For the FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-2229.
 16. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-484.
 17. DeFronzo RA, Bakris GL. Modifying chronic kidney disease progression with the mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(7):1197-1205.
 18. Heerspink HJ, Apperloo E, Davies M, Dicker D, Kandler K, Rosenstock J, et al. Effects of Semaglutide on Albuminuria and Kidney Function in People With Overweight or Obesity With or Without Type 2 Diabetes: Exploratory Analysis From the STEP 1, 2, and 3 Trials. *Diabetes Care*. 2023;46(4):801-810.
 19. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. For the STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.
 20. Avilés Bueno B, Soler MJ, Perez-Belmonte L, Jimenez Millan A, Rivas Ruiz F, Garcia de Lucas MD. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression-real-world clinical practice. *Clin Kidney J*. 2022;11;15(8):1593-1600.
 21. Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sorstadius E, et al. Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther*. 2022;39:193-220.
 22. Kohan DE. Endothelin, hypertension and chronic kidney disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(2):134-9.
 23. Vollmer Barbosa C, Lang H, Melk A, Schmidt BMW. Renal events in patients receiving neprilysin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(12):2418-2428.
 24. Panchal J, Panchal A, Jain S, Jain PK, Dwivedi J, Sharma S. Comprehensive Update on Synthetic Aspects of Bosentan Derivatives. *Mini Rev Med Chem*. 2022. doi: 10.2174/1389557522666220510113702.

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2023;120(4):200-204

Aplicación de nuevos marcadores inmunológicos y genéticos asociados a infecciones causadas por *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* en el diagnóstico y control de la paratuberculosis bovina

Canive María^a, Alonso-Hearn Marta^a

a) NEIKER-Instituto Vasco de Investigación y Desarrollo Agrario. Basque Research and Technology Alliance. Departamento de Sanidad Animal. Bizkaia, España

Recibido el 23 de junio de 2023; aceptado el 27 de junio de 2023

PALABRAS CLAVE

Paratuberculosis.
Biomarcadores.
Inmunología.
Genética.
Programas de selección.

Resumen:

En este trabajo se describen los avances más significativos obtenidos en el marco de la tesis doctoral titulada "*Marcadores inmunológicos y genéticos asociados a infecciones causadas por Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis en ganado bovino*" que fue realizada por Maria Canive en el departamento de Sanidad Animal de NEIKER bajo la supervisión de la Dra. Marta Alonso-Hearn y defendida el 25 de marzo de 2022 en la Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad del País Vasco, programa Doctorado en Inmunología, Microbiología y Parasitología. La Tesis Doctoral obtuvo la calificación de Sobresaliente cum laude y ha sido recientemente galardonada con un accésit del Premio Syva a la mejor Tesis Doctoral defendida en España, México y Portugal en el año 2022. En la Tesis, se ha utilizado una aproximación multidisciplinar empleando metodologías microbiológicas, inmunológicas, genéticas, "ómicas", y bioinformáticas. Es este enfoque innovador y original de las técnicas utilizadas lo que ha sido valorado muy positivamente por el Tribunal de la empresa farmacéutica SYVA.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis eragindako infekzioekin lotutako markatzaile inmunologiko eta genetiko berriak aplikatzea behien paratuberculosisaren diagnostikoan eta kontrolean

Lan honetan, "*Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis behi-aziendak eragindako infekzioei lotutako markatzaile inmunologikoak eta genetikoak*" izeneko doktoretza-tesiaren esparruan lortutako aurrerapen esanguratsuenak deskribatzen dira. Maria Canivek egin zuen tesia NEIKEReko Animalien Osasun Sailean, Marta Alonso-Hearn doktorearen ikuskaritzapean, eta 2022ko martxoaren 25ean defendatu zen Euskal Herriko Unibertsitateko Medikuntza eta Erizaintza Fakultatean, Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologiako Doktoretza Programan. Doktorego Tesiak Bikain cum laude kalifikazioa lortu zuen eta berriki Espainian, Mexikon eta Portugalen defendatutako Doktorego Tesi Onenaren Syva Sariko akzesit bat jaso du 2022an. Tesian, diziplina anitzeko hurbilketa bat erabili da metodologia mikrobiologikoak, immunologikoak, genetikoak, "omikoak" eta bioinformatikoak erabiliz. Erabilitako tekniken ikuspegi berritzaile eta original hori oso positibotzat jo du SYVA enpresa farmazeutikoaren Auzitegiak.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Applying new immunological and genetic markers associated with infections caused by *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* is essential for the diagnosis and control of paratuberculosis

In this work, the most significant advances achieved within the framework of the doctoral thesis titled "Immunological and genetic markers associated with infections caused by *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* in cattle" are described. The thesis was conducted by Maria Canive in the Department of Animal Health at NEIKER under the supervision of Dr. Marta Alonso-Hearn. It was defended on March 25, 2022, at the Faculty of Medicine and Nursing of the University of the Basque Country, as part of the Ph.D. program in Immunology, Microbiology, and Parasitology. The doctoral thesis received the qualification of Outstanding cum laude and was recently honored with a mention of the Syva Award for the best doctoral thesis defended in Spain, Mexico, and Portugal in 2022. The thesis employed a multidisciplinary approach, utilizing microbiological, immunological, genetic, "omics," and bioinformatics methodologies. The innovative and original nature of the techniques used in this approach was highly appreciated by the Tribunal of the pharmaceutical company SYVA.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Paratuberculosis.
Biomarkatzaileak.
Immunologia.
Genetika.
Hautaketa-programak.

KEYWORDS

Paratuberculosis.
Biomarkers.
Immunology.
Genetics.
Selection programs.

Introducción

Uno de los principales problemas sanitarios del ganado vacuno lechero que condiciona la fertilidad, la producción lechera y la longevidad de los animales es la paratuberculosis (PTB). La PTB es una enteritis granulomatosa crónica causada por *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* (MAP) que supone un importante problema económico y social por las pérdidas económicas tan importantes que genera en las explotaciones de vacuno de leche a nivel mundial. Se ha calculado que más del 50% de las explotaciones de vacuno de leche en Europa están infectadas. La ingestión de MAP a través de la comida, leche o agua contaminada con las heces de los animales infectados constituye la principal vía de transmisión de MAP. La PTB es un proceso de curso predominantemente subclínico, estimándose que por cada animal que presenta clínica en el rebaño, al menos otros 25 animales podrían estar

infectados y son en muchos casos difícilmente detectables por las técnicas de diagnóstico tradicionales. La infección por MAP afecta principalmente a los últimos tramos del intestino delgado, yeyuno e íleon, y a los linfonodos mesentéricos asociados. Los signos clínicos en el ganado vacuno se caracterizan por un lento y progresivo deterioro y adelgazamiento del animal, con disminución de la producción láctea y diarrea, en un principio intermitente pero que se hace constante y severa en los estados más avanzados de la enfermedad. Estos signos se van agravando y conducen a un estado de malnutrición, debilitamiento y, por último, a la muerte del animal.

Importancia económica y social de la paratuberculosis

Por tratarse de una infección intestinal crónica es fácil comprender que tendrá una repercusión en la ca-

pacidad productiva del animal, con pérdidas de producción de leche que se han estimado entre los 500 y 3.000 Kg por lactación, y con una disminución significativa de la longevidad. También se ha documentado una mayor incidencia de mamitis y de otras enfermedades y pérdidas de fertilidad en las vacas infectadas. Por todo ello, la paratuberculosis es una enfermedad que preocupa tanto a ganaderos como a los veterinarios. De singular importancia es la asociación de MAP con la enfermedad de Crohn y otras enfermedades gastrointestinales y autoinmunes en los humanos y la sospecha de que MAP pueda transmitirse al ser humano fundamentalmente a través del agua y leche contaminadas. La enfermedad de Crohn es una afección inflamatoria intestinal, crónica, que presenta características clínicas y patológicas muy similares a la paratuberculosis. MAP ha sido encontrada en muestras de enfermos de Crohn, aunque no en todos, por lo que es un tema objeto de controversia en la comunidad científica internacional¹. El impacto sanitario y socio-económico de la paratuberculosis ha sido reconocido por la Organización Internacional de Sanidad Animal que la incluye en la lista del Código Sanitario para los Animales Terrestres estableciendo la obligatoriedad de su notificación.

Diagnóstico y control de la paratuberculosis bovina

No existe un tratamiento eficaz para esta enfermedad y la vacunación está prohibida en la mayoría de países debido a su interferencia con el diagnóstico de la tuberculosis bovina. Por ello, en la actualidad el control de la paratuberculosis bovina se lleva a cabo mediante la instauración de medidas higiénico-sanitarias y de bioseguridad en las explotaciones ganaderas, dirigidas a evitar que los animales más susceptibles, generalmente los menores de un año, entren en contacto con las heces de los animales infectados y mediante la detección y eliminación de animales positivos a las técnicas de diagnóstico. Las técnicas laboratoriales más comúnmente utilizadas son el ELISA para la detección de anticuerpos anti-MAP en el suero de los animales infectados y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de DNA de MAP en heces. Uno de los problemas de los programas de control de MAP basados en el saneamiento de los animales infectados es que las técnicas de diagnóstico actuales no son suficientemente sensibles para detectar animales que no muestran signos de enfermedad y en los que la carga bacteriana y los niveles de anticuerpos producidos están por debajo de los niveles de sensibilidad de las técnicas de diagnóstico actuales. El método diagnóstico ideal tendría que ser rápido y sensible de tal forma que permitiese a los ganaderos detectar de manera rápida a los animales que están excretando la micobacteria y asegurarse de que los animales que compra estén libres de infección.

Nuevas estrategias para el diagnóstico y control de la paratuberculosis basadas en biomarcadores inmunológicos y genéticos

Los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral han dado lugar a cinco publicaciones^{2, 3, 4, 5, 6} que proporcionan información nueva y global acerca de los mecanis-

mos moleculares subyacentes a la susceptibilidad a la infección por MAP y a la tolerancia a la PTB con aplicaciones en el diagnóstico y control de la enfermedad. En cuanto a las metodologías empleadas, en esta Tesis Doctoral se ha empleado secuenciación masiva de RNA (RNA-Seq) para la detección de biomarcadores dirigidos al diagnóstico temprano de la infección causada por MAP en vacas de la raza Holstein² y se han identificado marcadores genéticos asociados a la susceptibilidad y tolerancia a la paratuberculosis (PTB) mediante estudios de asociación a genoma completo (genome-wide association studies, GWAS^{4, 5, 6}). Algunos de los biomarcadores identificados mediante la tecnología de RNA-Seq, como el transportador ABCA13 y la intelectina, han permitido desarrollar nuevos métodos de diagnóstico para la detección de animales subclínicos difícilmente detectables con las técnicas tradicionales de diagnóstico.

¿Es posible seleccionar animales menos susceptibles y más tolerantes a la PTB bovina? ¿Y a otras enfermedades?

La genética específica de cada animal es uno de los factores más importantes implicados en la susceptibilidad/tolerancia/resistencia a la infección por MAP por lo que una de las estrategias de control más comúnmente aceptada es la que se basa en la selección de animales que por su genética son menos susceptibles, más resistentes y/o tolerantes a la PTB⁷. En este sentido, en la presente Tesis Doctoral se han llevado a cabo tres análisis de asociación a genoma completo utilizando datos de genotipado imputado a secuencia completa de unas 1000 vacas frisonas y fenotipos pre-mortem (ELISA para la detección de anticuerpos frente a MAP) y post-mortem (PCR y cultivo de tejido para la detección de MAP, y análisis histopatológico de lesiones intestinales). La combinación de varios métodos diagnósticos mejoró las estimas de heredabilidad (h^2) respecto al uso de métodos individuales remarcando la importancia de una correcta definición del fenotipo. En el primer estudio, la combinación de ELISA-PCR-cultivo ($h^2 = 0,139$) permitió identificar 159 polimorfismos de nucleótido único (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) asociados a la susceptibilidad a la infección por MAP⁴. En el segundo estudio se identificaron un total de 129 y 92 SNPs asociados con la presencia de lesiones multifocales ($h^2 = 0,057$) y difusas ($h^2 = 0,189$), respectivamente⁵. En el tercer estudio de asociación se buscaron variantes asociadas con la tolerancia a la PTB⁶. Se consideró que un animal era tolerante si era positivo a PCR y cultivo bacteriológico de tejidos pero no presentaba lesiones asociadas a la PTB en tejido intestinal. La heredabilidad del fenotipo de tolerancia fue alta ($h^2 = 0,55$) identificándose 40 SNPs y 98 genes candidatos asociados a este fenotipo que permitieron definir un perfil inmunogenético específico de los animales tolerantes diseñado para reparar daños en el DNA, controlar la carga bacteriana, limitar el daño tisular y favorecer el establecimiento de una infección persistente.

¿Y a otras enfermedades?

Los mecanismos asociados con la tolerancia a la PTB, parecen ser inespecíficos, por lo que la selección genética de animales más tolerantes a la PTB podría conducir a mejoras simultáneas en otras enfermedades, lo que repercutiría en una mayor productividad de las explotaciones ganaderas al ser capaces de aumentar el número de lactaciones por animal y reducir el remplazo de los animales en producción.

Inclusión de la PTB como un carácter más dentro de los programas de selección de la raza frisona

Históricamente la mejora genética en vacuno de leche ha estado orientada a incrementar la producción de leche, tanto en cantidad como en calidad. En la actualidad, caracteres funcionales como la longevidad y el número de días abiertos se han incorporado en los índices de selección como el índice genético combinado (ICO). También se incluyen caracteres relacionados con la salud animal como el recuento de células somáticas para evitar problemas de mastitis, otra de las enfermedades que causa mayores pérdidas económicas al ganadero, y el índice de salud podal que nos indica la resistencia de los animales a las cojeras por enfermedades en las pezuñas. En cuanto a la PTB, los polimorfismos identificados en esta tesis doctoral se han incluido en el Chip de genotipado que habitualmente utiliza la Confederación Nacional de Frisonas Españolas (CONAFE) en sus programas de mejora genética y se han generado modelos predictivos que permiten clasificar a los animales de cualquier población de acuerdo a sus susceptibilidad y tolerancia a la paratuberculosis.

Perspectivas

En colaboración con CONAFE, los marcadores genéticos identificados en esta Tesis Doctoral se integrarán en un futuro próximo en los programas de selección genética de la raza frisona española con el objetivo de seleccionar animales menos susceptibles a la infección por MAP y más tolerantes a la PTB, y probablemente también a otras enfermedades, lo que redundará en una mejora de la salud, longevidad y bienestar animal, minimización del uso de agentes antimicrobianos y aparición de resistencias frente a los mismos, reducción de las pérdidas económicas que soportan las explotaciones ganaderas ocasionadas por los desvíes prematuros, descenso de la productividad, y las causadas por el elevado costo de las medidas de saneamiento que son las únicas de las que se dispone actualmente. No se debería escoger una vaca solo porque sea tolerante a la paratuberculosis, pero si además es óptima para el resto de caracteres, ¿por qué no escogerla? De esta forma, la reposición recaerá en las novillas propias de las explotaciones, sanas y productivas (consideradas como "élite") y de alta resiliencia a esta enfermedad. El fin último es potenciar la productividad de estas explotaciones con un menor impacto en la emisión de gases con efecto invernadero manteniendo las producciones con menos animales. La mejora genética basada

en la inclusión de marcadores genéticos de resistencia a enfermedades es un proceso a medio-largo plazo que depende de la presión selectiva que se le quiera dar al carácter, pero sus resultados son acumulativos y permanentes a través de generaciones pudiendo conducir a la erradicación de enfermedades. La selección de animales menos susceptibles y más tolerantes a la paratuberculosis beneficiaría especialmente a aquellas áreas geográficas donde la enfermedad es muy prevalente y donde la vacunación no está permitida por su interferencia con los métodos de diagnóstico de la tuberculosis bovina. Una posible futura certificación a cerca del estatus infeccioso respecto a esta enfermedad sería deseable desde todos los puntos de vista: de cara a ofrecer productos seguros al consumidor, obtener una posición privilegiada para la venta de animales y a la vez disponer de establos libres donde comprar animales.

El aumento de la fiabilidad de los nuevos marcadores genéticos asociados a la paratuberculosis que se consigue con el empleo de las nuevas tecnologías genómicas y la mejora de la información aportada por el genotipado de los animales a nivel de genoma completo harán que en un futuro próximo la incorporación de nuevos caracteres de salud como la resistencia genética a la paratuberculosis y a otras enfermedades al índice de selección sea una realidad.

Financiación y colaboradores

La Tesis Doctoral ha sido desarrollada en el marco de los proyectos MAKPARA (Marcadores inmunológicos y genéticos asociados infecciones causadas por *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*, RTA2014-00009-C02-01) y PARACON (Soluciones innovadoras e integradas para el diagnóstico y control de la paratuberculosis bovina basadas en genómica, transcriptómica y digital PCR, RTI2018-094192-R-C21), financiados por el Instituto de Investigación y Desarrollo Agrario (INIA) y por el Ministerio de Ciencia e Innovación (AEI/10.13039/501100011033/FEDER, UE). Durante su periodo formativo, María disfrutó de un contrato predoctoral para Joven Personal Investigador en Formación financiada por el INIA (FPI2016-0041) y realizó una estancia nacional en el grupo del Dr. Oscar González-Recio del Departamento de Mejora Genética Animal del INIA. Para el desarrollo de esta Tesis Doctoral, se ha contado con la colaboración del Departamento de Matemática Aplicada de NEIKER, del Área de Sanidad Animal del Servicio Regional de Investigación y Desarrollo Agroalimentario del Principado de Asturias (SERIDA), del departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal (UPV/EHU), de la Confederación de Asociaciones de Frisona Española (CONAFE) y de la red académica i2basque.

Bibliografía

1. Juste R.A., et al. (2008). On the prevalence of *M. avium* subspecies paratuberculosis DNA in the blood of healthy individuals and patients with inflammatory bowel disease. PLoS ONE. 3:3-8.

2. Alonso-Hearn M., et al. (2019). RNA-Seq analysis of ileocecal valve and peripheral blood from Holstein cattleinfected with *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis revealed dysregulation of the CXCL8/IL8 signaling pathway. *Sci Rep.* 9(1):14845.
3. Canive M., et al. (2021). Identification of loci associated with susceptibility to bovine paratuberculosis and with the dysregulation of the MECOM, eEF1A2, and U1 spliceosomal RNA expression. *Sci Rep.* 11:1–14.
4. Canive M., et al. (2021). Identification of loci associated with susceptibility to *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis infection in Holstein cattle using combinations of diagnostic tests and imputed whole-genome sequence data. *PLoS ONE.* 16:1–17.
5. Canive M., et al. (2021). Identification of loci associated with pathological outcomes in Holstein cattle infected with *Mycobacterium avium* subsp paratuberculosis using whole-genome sequence data. *Sci Rep.* 11:1–13.
6. Canive M., et al. (2022). A genome-wide association study for tolerance to paratuberculosis identifies candidate genes involved in DNA packaging, DNA damage repair, innate immunity, and pathogen persistence. *Front Immunol.* 13:1–14.
7. Alonso-Hearn M, et al. (2022). Genome-wide association studies for the identification cation of cattle susceptible and resilient to paratuberculosis. *Front Vet Sci.* 9.

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2023;120(4):205-215

Actualizaciones en vacunas y vacunación. Actividad formativa de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Sección de Vacunas y Antimicrobianos y sección de Salud Pública

Sancho-Martínez Rosa^a, Latasa-Zamalloa Pello^b, Figueroa-Cerón Ruth^c, Díez-Azpiri Begoña^d, Lanzeta-Vicente Itziar^e, Madariaga-Torres Lucila^d

a) Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Viceconsejería de Salud. Subdirección de Salud Pública y Adicciones de Gipuzkoa. Gipuzkoa, España.

b) Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Dirección de Salud Pública y Adicciones. Subdirección de Salud Pública y Adicciones de Gipuzkoa. Gipuzkoa, España.

c) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao – Basurto. Hospital Universitario Basurto. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Bilbao, España.

d) Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibersitate (UPV/EHU). Facultad de Medicina. Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología. Leioa, España

e) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Donostialdea. Donostia - San Sebastián, España.s

Recibido el 18 de agosto de 2023; aceptado el 6 de septiembre de 2023

Resumen:

En esta jornada destacamos la incorporación en el calendario infantil de la vacuna frente a la gripe entre los 6 y los 59 meses, con el objeto de prevenir la gravedad en estas edades y la transmisión del virus. También, la vacunación frente a meningococo B ha sido incorporada en el primer año de vida ya que actualmente es el que causa más número de casos. En tercer lugar, la vacuna contra papilomavirus se administrará a los varones adolescentes, a la misma edad y con la misma pauta que a las mujeres. Esta opción ha sido defendida desde hace tiempo desde distintas instancias, atendiendo a razones de equidad, ya que este virus está relacionado causalmente también con varios cánceres que afectan también a los hombres.

En cuanto a las vacunas frente a neumococo, disponemos de varias vacunas, la vacuna de polisacáridos 23-valente y las conjugadas, cuya última versión incluye 20 serotipos. Las vacunas conjugadas han permitido aumentar la inmunogenicidad y la memoria y se ha demostrado que previenen no solo la enfermedad neumocócica invasora sino también

PALABRAS CLAVE

Calendario infantil.
Vacuna meningococo B.
Papilomavirus y equidad en vacunación.
Vacunas contra neumococo.
Vacuna VRS y opciones preventivas.

formas localizadas de la infección. Sin embargo, dada la gran variedad de serotipos que presenta neumococo, no son aún vacunas universales.

Para hacer frente a la morbilidad causada por la reactivación del virus varicela zoster, cuya incidencia está asociada a la edad y a la inmunodepresión, disponemos de una vacuna no replicativa, basada en un antígeno del virus asociado a un adyuvante, que ha demostrado gran efectividad y duración de la protección tanto en población general como en diferentes tipos de pacientes inmunodeprimidos. Dicha vacuna, previamente recomendada en España para grupos vulnerables, se ha incorporado ya al calendario para población general a partir de los 65 años.

Por último, estamos asistiendo al desarrollo de nuevas herramientas para hacer frente a la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS). Ya están autorizados un nuevo anticuerpo monoclonal y, más recientemente también una vacuna frente al VRS para personas a partir de 60 años. Se están realizando ensayos clínicos para una vacuna pediátrica. En nuestro país se están realizando ya recomendaciones para el uso de estas nuevas opciones preventivas.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

GILTZA-HITZAK

Haurrentzako egutegia.
B txerto meningokokoa.
Papilomabirusa eta ekitatea txertaketan.
Pneumokokoaren aurkako txertoak.
VRS txertoa eta prebentzio-aukerak.

Txertoen eguneraketak eta txertaketa. Bilboko Medikuntza Zientzien Akademiaren prestakuntza-jarduera. Txerto eta Antimikrobianoen Atala eta Osasun Publikoko Atala

Jardunaldi honetan nabarmendu nahi dugu haurren egutegian gripearen aurkako txertoa 6 eta 59 hilabete bitartean sartzen dela, adin horietan larritasuna eta birusaren transmisioa prebenitzeko. Halaber, B meningokokoaren aurkako txertoa bizitzako lehen urtean txertatu da, gaur egun kasu gehien eragiten dituen baita. Hirugarrenik, papilomabirusaren aurkako txertoa gizon nerabeei emango zaie, adin berean eta emakumeen jarraibide berarekin. Aukera hori aspalditik defendatu da hainbat erakundetatik, ekitate-arrazoiak kontuan hartuta; izan ere, birus hori gizonei ere eragiten dieten hainbat minbizirekin ere lotuta dago.

Pneumokokoaren aurkako txertoei dagokienez, hainbat txerto ditugu, 23-valente polisakaridoen txertoa eta konjugatuak (azken bertsioan 20 serotipo daude). Txerto konjugatuei esker, immunogenizitatea eta memoria areagotu dira, eta frogatu da gaixotasun pneumokoziko inbaditzailea ez ezik, infekzioaren forma lokalizatuak ere prebenitzen dituztela. Hala ere, pneumokoko serotipo ugari daudenez, oraindik ez dira txerto unibertsalak.

Zoster barizelaren birusaren suspertzeak eragindako erikortasunari aurre egiteko, zeinaren intzidentzia adinarekin eta immunodepresioarekin lotuta baitago, birusaren antígeno batean oinarritutako txerto ez-erreplikatibo bat dugu, laguntzailer bati lotua. Txertoak eraginkortasun eta babes-iraupen handia erakutsi du, bai biztanleria orokorrean, bai immunodeprimitutako paziente-mota desberdinetan. Txerto hori, aldezturik Espainian talde kalteberentzat gomendatua, 65 urtetik gorako herritar guztientzako egutegian sartu da.

Azkenik, arnas birus sinzitalak eragindako infekzioari aurre egiteko tresna berriak garatzen ari gara. Dagoeneko baimenduta dago antigorputz monoklonal berri bat eta, berriki, baita VRSaren aurkako txerto bat ere 60 urtetik gorakoentzat. Pediatriako txerto baterako saiakuntza klinikoak egiten ari dira. Gure herrialdean prebentzio-aukera berri horiek erabiltzeko gomendioak egiten ari dira dagoeneko.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Updates on vaccines and vaccination. Training activity of the Academy of Medical Sciences of Bilbao. Vaccines and Antimicrobials Section and Public Health Section

On this day, we highlight the incorporation into the children's immunization schedule of the flu vaccine between 6 and 59 months, in order to prevent severity at these ages and the transmission of the virus. In addition, vaccination against meningococcus B has been incorporated in the first year of life, since it is currently that causes the highest number of cases.

Thirdly, the papillomavirus vaccine will be administered to adolescent males, at the same age and with the same regimen as for females. This option has been defended for a long time from different instances, based on equity reasons, since this virus is also causally related to various cancers that also affect men.

Regarding vaccines against pneumococcus, we have two types of vaccines, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and conjugate vaccines, the latest version of which includes 20 serotypes. Conjugate vaccines have increased immunogenicity and memory and have been shown to prevent not only invasive pneumococcal disease but also localized forms of infection. However, given the great variety of serotypes that pneumococcus presents, they are not yet universal vaccines.

To deal with the morbidity caused by the reactivation of the varicella zoster virus, whose incidence is associated with age and immunosuppression, we have a non-replicating vaccine, based on an antigen from the virus associated with an adjuvant, which has shown great effectiveness and duration of protection both in the general population and in different types of immunocompromised patients. This vaccine, previously recommended in Spain for vulnerable groups, has already been incorporated into the schedule for the general population over 65 years of age.

Lastly, we are seeing the development of new tools to deal with respiratory syncytial virus (RSV) infection. A new monoclonal antibody and, more recently, an RSV vaccine are already licensed for people 60 years and older. Clinical trials are underway for a pediatric vaccine. It has yet to be decided how these new options will be used in our country.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Pediatric vaccination schedule.

Meningococcal B vaccine.

Papillomavirus and equity in vaccination.

Pneumococcal vaccines.

RSV vaccine and preventive options.

Introducción

La incorporación de vacunas nuevas, capaces de proteger la salud individual y colectiva, hace necesario realizar actualizaciones continuas del calendario. En la mesa redonda organizada por las secciones de Vacunas y Antimicrobianos y Salud Pública hemos abordado algunas de dichas cuestiones de actualidad. En primer lugar Dña. Rosa Sancho Martínez trató las importantes novedades que se han ido incorporando al calendario de vacunaciones, tanto en edad infantil como para los adultos, como la vacunación frente a la gripe en niños, la vacuna contra meningococo B, la vacuna frente al virus del papiloma humano en adolescentes varones y la paulatina vacunación frente al herpes zóster de las personas mayores.

La vacunación frente a neumococo, que disminuye la incidencia y la gravedad de estas infecciones, está experimentando avances y cambios en las pautas de vacunación gracias a la comercialización de vacunas conjugadas con un mayor número de serotipos. Quedan aún datos por conocer sobre la efectividad y

otros aspectos de las vacunas más recientemente comercializadas, así como también existen diferencias en los criterios de uso de las vacunas polisacáridas y conjugadas, tanto en población general mayor de 65 años, como en personas inmunocomprometidas. Estas cuestiones fueron abordadas en esta jornada por el Dr. Pello Latasa Zamalloa.

En tercer lugar, la Dra. Ruth Figueroa trató de la vacuna de subunidades adyuvada frente al herpes zóster. Esta vacuna, además de ser un exponente de los nuevos desarrollos en vacunación, presenta datos de efectividad y duración de la protección muy buenos, por lo que existe un importante consenso en que constituye una herramienta muy útil para proteger a las personas frente a esta enfermedad que con frecuencia es debilitante e inhabilitante.

Por último, trajimos a esta mesa los avances que se están produciendo en la posibilidad de controlar el impacto de la infección por el virus respiratorio sincitial. Esta infección muy frecuente, puede acarrear problemas respiratorios graves tanto en lactantes

como en ancianos y en otros grupos de personas vulnerables. Tanto para niños en el primer año de vida como para personas mayores, se han desarrollado fármacos capaces de proteger pasivamente frente a este virus y también se están empezando a autorizar vacunas. El estado de cosas en lo que respecta a estos progresos en la inmunoprofilaxis frente a este virus fue desarrollado en esta jornada por la Dra. Begoña Díez Azpiri.

A continuación, se recoge un resumen de sendas ponencias presentadas en esta jornada.

Novedades en el calendario. Evolución de las coberturas de vacunación . Rosa Sancho Martínez.

Tras el periodo de pandemia se ha podido retomar el seguimiento de las recomendaciones de vacunación no covid, lo que se ha traducido en nuevas recomendaciones de vacunación sistemática tanto en población infantil como adulta¹.

En el calendario de vacunación infantil, las novedades que se han introducido han sido:

Vacunación frente a la gripe estacional.

Para toda la población entre los 6 y 59 meses de edad, durante la temporada de gripe. El objetivo es proporcionar protección individual y comunitaria frente a la infección gripal por el mayor riesgo de hospitalización en esa edad, incluso sin presentar factores de riesgo y por ser principal transmisora de la infección a otros grupos de edad. La pauta recomendada es de una dosis anual, incluida la población que se vacuna por primera vez. En la población con condiciones de riesgo que se vacune por primera vez deberá recibir 2 dosis de vacuna con intervalo de un mes².

Vacunación frente a meningococo B.

La incidencia de la enfermedad meningocócica invasora (EMI) se encuentra en el mínimo de los últimos años, siendo casi inexistente durante la pandemia. Con el fin de las restricciones se ha observado un aumento que indica que volveremos a la situación pre pandémica. De los diferentes serotipos causantes de enfermedad invasiva, es Meningococo B es el de mayor incidencia en la edad infantil. Sólo existe una vacuna autorizada para población recién nacida, una vacuna de cuatro componentes 4CMenB. Es una vacuna que ya se estaba utilizando ampliamente de manera privada y se ha incluido en el calendario de vacunación infantil para la población nacida desde el 1 de enero de 2023. La pauta de vacunación consta de 3 dosis, a la edad de 2, 4 y 12 meses siendo relevante no demorar su administración para evitar estar en riesgo³.

Ampliación de la vacunación frente a papilomavirus a los varones de 12 años de edad (cohorte nacida a partir de 2012).

En Euskadi se incluyó la vacunación frente al VPH en las niñas de 12 años, durante el curso escolar 2007-08 (cohorte de nacimiento de 1995) para redu-

cir la incidencia de cáncer de cérvix. Con las últimas evidencias disponibles se ha establecido también una relación causal de VPH con otros cánceres anogenitales (vagina, vulva, ano y pene) y del área de cabeza y cuello (oro faringe, cavidad oral y laringe) que afectan tanto a población femenina como masculina por lo que se ha ampliado el objetivo general del programa de vacunación frente a VPH a la prevención, en ambos sexos, de la infección persistente y de las enfermedades relacionadas con VPH, independientemente del genotipo causante, localizadas en cérvix, área ano-genital y cabeza y cuello.

Por ello, se ha incluido la vacunación de los varones adolescentes en el '*Calendario de Vacunación*' sistemática a la misma edad que ya estaba establecido para las niñas. La pauta de vacunación es de 2 dosis a los niños y niñas de 12 años con un intervalo mínimo de 6 meses (0, 6) y se desarrollará como se hizo desde el inicio de esta vacunación, durante curso escolar de 6º de Educación Primaria en todos los centros escolares de la CAPV, tanto públicos como privados. Esta vacunación comenzará el próximo curso escolar 2023-24.

Vacunación frente a Herpes Zóster.

En el calendario de vacunación de población adulta se ha introducido la vacuna frente al herpes zóster. Esta es una enfermedad muy prevalente, cuya incidencia aumenta con la edad, inmunodepresión y ciertas condiciones de riesgo. En 2023 se ha decidido incorporar la vacunación en varias cohortes cada año. Como se explica más adelante la única vacuna disponible es la vacuna inactivada adyuvada denominada HZ/su. Durante este año se empezará a vacunar a las personas nacidas en 1943, 1944 y 1958. La pauta de vacunación consta de dos dosis, con un intervalo de 2 meses entre las dosis⁵.

Vacunas frente a neumococo. VCN20. Pello Latasa Zamalloa.

El neumococo, *Streptococcus pneumoniae*, es la causa más frecuente de neumonía comunitaria y afecta especialmente a las edades extremas de la vida y a grupos de riesgo. Desde 2015, las formas invasivas son de declaración obligatoria, y la letalidad se encuentra en torno al 14% de los pacientes hospitalizados en España, con una incidencia de formas invasivas de alrededor de 9,40/100.000⁶.

Las vacunas disponibles para combatir el neumococo son las polisacáridas y las conjugadas. Las vacunas polisacáridas ofrecen una respuesta inmunológica tipo T independiente, no generan memoria inmunológica y tienen una protección de corta duración. Por otro lado, las vacunas conjugadas ofrecen una respuesta inmunológica tipo T dependiente, generan memoria inmunológica, proporcionan inmunidad en mucosas y generan protección comunitaria⁷.

Los programas de vacunación varían según la edad y los grupos de riesgo. Para los menores de 5

años, se recomienda la vacuna conjugada VNC13 con una pauta de 2+1 a los 2, 4 y 11 meses. En mayores de 65 años, se recomienda una dosis de la vacuna polisacárida VNP23. En los grupos de riesgo se recomienda la inmunización de manera secuencial y combinando ambas vacunas (VNC13+VNP23)^{7,8}.

Los estudios que comparan la inmunogenicidad en adultos sanos muestran diferencias poco importantes a favor de la VNC. Estas tampoco parecen claras en personas de edad avanzada. Además, hay incertidumbre sobre la duración de la protección y el papel que las VNC tienen reemplazo de los serotipos en la población. A pesar de las limitaciones, la vacuna VNC20, que cubre más serotipos y es más sencilla de administrar, parece ser especialmente adecuada para los grupos de alto riesgo⁹.

Es fundamental seguir reforzando los sistemas de información de vacunaciones y la vigilancia epidemiológica para evaluar el impacto de las estrategias de vacunación y mejorar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de las vacunas frente al neumococo.

Vacunarse frente al herpes zóster. Ruth Figueroa Cerón.

El Herpes Zóster (HZ) es una enfermedad vírica frecuente y debilitante causada por la reactivación del virus varicela zóster (VVZ), el mismo que causa la varicela, una enfermedad típica de la infancia que ha sufrido el 95% de los adultos en Europa. Tras padecer la varicela el VVZ permanece latente en el sistema nervioso y puede reactivarse como HZ en cualquier momento. La reactivación del virus se produce cuando hay una disminución de la inmunidad celular, bien de forma natural debido al envejecimiento o como consecuencia de tratamientos y/o enfermedades que inducen inmunosupresión.

La incidencia general es de 351,6 casos por 100.000 habitantes en España^{10,11}. Esta enfermedad es tan frecuente que se estima que aproximadamente 1 de cada 4 personas desarrollará HZ en su vida. En los últimos años, la incidencia del herpes zóster ha aumentado en todo el mundo debido al envejecimiento de la población, y esta tendencia es independiente de la zona geográfica.

El HZ aparece en la piel una zona dolorosa que produce una sensación ardiente o punzante con escozor y prurito que suele localizarse en el tronco, el cuello, la cara o el ojo. En pocos días esa zona dolorosa se convierte en erupción cutánea con ampollas que acaban, finalmente, en costras.

Las complicaciones más severas y frecuentes del HZ es la Neuralgia Post-Herpética (NPH), que se manifiesta como dolor neurálgico persistente en el área de la erupción cutánea, incluso cuando ésta ha desaparecido, debido al daño de un nervio causado por el virus cuando avanza hacia la piel. La NPH es mucho más frecuente en las personas ancianas; el 40% aparece en mayores de 70 años y, aproximadamente, el 65% en los pacientes mayores de 50 años⁵.

La prevención del HZ y la NPH a través de la vacunación contribuirá a mejorar el bienestar de las personas mayores de 50 años, evitándoles enfermedades dolorosas y debilitantes que afectan seriamente a su vida diaria, su productividad laboral, su contribución económico-social, al mismo tiempo que reducirá la presión sobre los sistemas sanitarios al reducir el uso de recursos asistenciales, incluyendo tratamientos.

Shingrix® (RZV), de la compañía GSK, autorizada por la Comisión Europea el 21 de marzo de 2018¹¹, es una vacuna de subunidades recombinante adyuvada que contiene la glicoproteína E del VVZ y el adyuvante AS01B encargado de potenciar y modular esa respuesta inmunitaria frente a la gE. De forma adicional, está indicada para la prevención del HZ y de la NPH en adultos a partir de los 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de HZ. Al no ser una vacuna viva atenuada, Shingrix no está contraindicada en pacientes inmunocomprometidos⁵.

La vacuna está constituida por el antígeno que es la glicoproteína E y un sistema adyuvante denominado AS01B. La glicoproteína E se ha demostrado que es la más abundante en el virión, que se expresa en ganglios y lesiones dérmicas y que induce respuesta humoral y celular. El sistema de adyuvante AS01B está formulado en liposomas y está constituido por lipopolisacárido detoxificado de *Salmonella* minnesota (MPL) y una fracción purificada de saponina denominada Q21, consiguiéndose con dicho sistema de adyuvantes una respuesta humoral y celular, incluida la respuesta T citotóxica (Figura 1)^{12,13}. Shingrix® ha demostrado ser inmunógena, segura y eficaz en las poblaciones IC estudiadas, incluso, considerando el impacto de la edad, la enfermedad de base, tratamientos inmunosupresores o el momento de la inmunización.

Shingrix® es una de las vacunas con un desarrollo clínico más completo en grupos de riesgo⁵. De hecho, para la evaluación de la eficacia en personas con condiciones de riesgo a partir de los 18 años de edad se llevaron a cabo dos estudios de eficacia con HZ/su, de fase III, controlados con placebo, con una pauta de 2 dosis administradas con 1-2 meses de intervalo: Zoster-002 (con adultos \geq 18 años receptores de TPH autólogo vacunados 50-70 días después de recibir el trasplante) con una eficacia de la vacuna frente a HZ de 68,2% (IC95%: 55,5-77,6) y frente a NPH en adultos \geq 18 años fue de 89,3% (IC95%: 22,5-99,8) y Zoster-039 (con personas con hemopatías malignas vacunadas durante el curso de la terapia antitumoral o tras completar la misma) con una eficacia de la vacuna de 87,2% (IC95%: 44,2-98,6). En el Zoster-002, Shingrix® redujo de forma significativa las complicaciones relacionadas con HZ en un 77,8% (IC95%: 19,0-96,0), en receptores de TPH autólogo \geq 18 años, así como las hospitalizaciones relacionadas con HZ en un 84,7% (IC95%: 32,1-96,6).

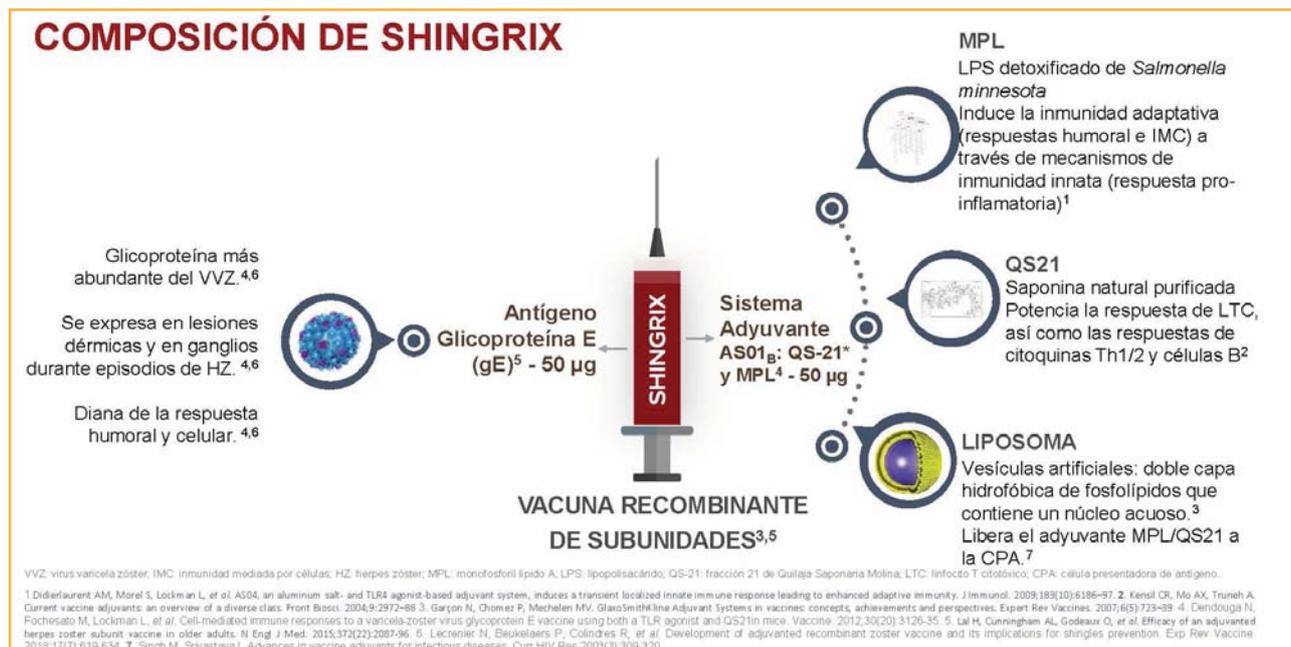


Figura 1. Resumen de la composición de la vacuna Shingrix. Cedida por GSK.

La efectividad vacunal en personas con enfermedades autoinmunes fue similar a la de la población general. Sin embargo, en personas con estas patologías que reciben tratamiento inmunosupresor la efectividad vacunal presentó un leve, aunque estadísticamente significativo, descenso (HR = 1,22; IC95% 1,02-1,46) comparada con individuos inmunocomprometidos. La efectividad vacunal tras la segunda dosis en personas inmunocomprometidas fue del 64,1% (IC95%: 57,2-69,8%) mientras que en inmunocompetentes fue el 70,9% (IC95%: 69,3-72,4%).

Al igual que ocurre en personas inmunocompetentes, se ha demostrado una mayor efectividad vacunal tras la segunda dosis y una mayor protección a largo plazo, lo que demuestra la importancia del cumplimiento de la pauta. La vacuna RZV ha demostrado inducir una respuesta inmunitaria, tanto humoral como celular, potente y mantenida en el tiempo de 10 años después de la vacunación inicial.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son dolor en la zona de inyección (68,1%), mialgia (32,9%), fatiga (32,2%) y cefalea (26,3%). La mayoría de estas reacciones fueron de corta duración (2 a 3 días).

La eficacia de la vacuna RZV no se ve afectada por enfermedades de base como EPOC, diabetes, depresión o enfermedad renal crónica y muestra una elevada eficacia en personas con inmunodepresión. El perfil de seguridad es similar en personas con condiciones de riesgo que en la población general. La vacuna RZV también ha demostrado ser altamente eficaz frente a otras complicaciones relacionadas con HZ como son vasculitis por HZ, enfermedad diseminada,

enfermedad oftálmica, enfermedad neurológica incluyendo accidente cerebro-vascular y enfermedad visceral.

El Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones revisó en abril de 2023 las recomendaciones de vacunación⁵, que son en estos momentos:

1. Pacientes en grupos de riesgo a partir de 18 años, con dos dosis de vacuna administrados en el momento recomendado según la situación del paciente, preferentemente en:

- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
- Trasplante de órgano sólido (TOS).
- Tratamiento con fármacos anti-JAK
- VIH
- Hemopatías malignas

2. Incorporar la vacunación sistemática frente a HZ con la vacuna HZ/su en la población general en la cohorte de 65 años en el año 2022, tras confirmación de disponibilidad de do-sis. En función de la disponibilidad de dosis se captará y vacunará al menos una cohorte por año comenzando por la cohorte que cumple 80 años y descendiendo en edad hasta alcanzar a la primera cohorte que se vacunó a los 65 años.

Se podrá vacunar a las personas que han recibido vacuna ZVL con anterioridad, administrando la primera dosis de HZ/su al menos 5 años después de ZVL.

La vacunación con HZ/su es segura en cualquier momento tras haber sufrido un herpes zóster y recuperarse de las lesiones (desaparición de las vesículas). Aun-

que la evidencia es limitada, se recomienda retrasar la vacunación entre 6 meses y un año tras el herpes zóster en las personas inmunocompetentes, con la finalidad potencial de obtener una mayor respuesta a medio plazo. Sin embargo, en personas con inmunodepresión, y dado el riesgo elevado de recidiva, se puede vacunar inmediatamente tras la recuperación del herpes zóster

En el País Vasco, a partir de abril de 2022 se empezaron a vacunar los grupos de riesgo y en 2023 se ha iniciado la vacunación de la población general, comenzando por las personas nacidas en 1958, 1943 y 1944, como se ha dicho anteriormente.

La pauta de vacunación recomendada son dos dosis, tanto para adultos sanos como con riesgo incrementado, tal y como se esquematiza en la Figura 2.

En resumen, la prevención del HZ y la NPH a través de la vacunación contribuirá a mejorar el bienestar de las personas mayores, tratamientos y/o enfermedades que inducen inmunosupresión, evitándoles enfermedades dolorosas y debilitantes que afectan seriamente a su vida diaria, su productividad laboral, su contribución económico-social, al mismo tiempo que reducirá la presión sobre los sistemas sanitarios al reducir el uso de recursos asistenciales, incluyendo tratamientos.

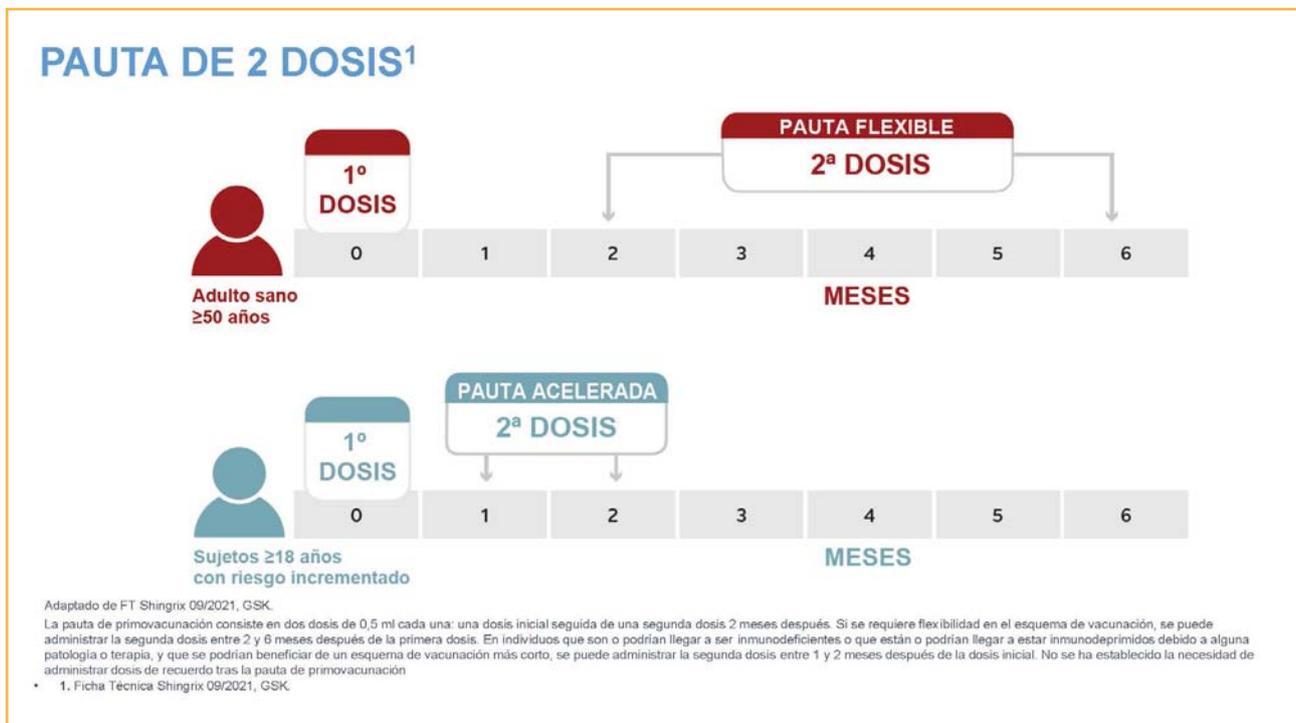


Figura 2. Pauta de vacunación recomendada. Cedida por GSK.

Inmunoprofilaxis de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS). Atajando la infección.. Begoña Díez Azpiri

El virus respiratorio sincitial causa cuadros respiratorios con un amplio espectro de severidad/gravedad, particularmente en los extremos de la vida. Su distribución es global, y constituye una causa frecuente de morbi-mortalidad. Se estima que el 70% de niños son infectados en su primer año de vida, dando lugar anualmente a 3 millones de hospitalizaciones y casi 60.000 muertes en niños menores de cinco años¹⁴. Más del 97% de la mortalidad infantil por VRS se concentra en los países con ingresos medios y bajos. La mayoría de las muertes se producen en las comunidades donde las niñas y niños carecen de acceso a oxígeno ni a terapia respiratoria¹⁵.

Por otra parte, datos recientes aportados por los Centros de Control de Enfermedades infecciosas CDC estadounidense, estiman que la infección por VRS produce de 6.000 a 10.000 muertes cada año en adultos mayores de 65 años, y al menos 60.000 hospitalizaciones en este grupo de edad¹⁶.

La infección por el virus tiene una distribución estacional, coincidiendo en los meses fríos con la temporada de gripe (octubre a marzo). En la pasada temporada 2021-2022, se observó un incremento en la incidencia de VRS en todo el mundo contribuyendo a lo que se denominó la triple epidemia (Covid-19, Gripe y VRS)¹⁷. El aumento inesperado de dicha infección levantó la alarma ante la posibilidad de que el VRS hubiera mutado haciendo temer ganancia de patogenicidad y cambios antigénicos que obstaculizaran

el desarrollo de vacunas. Estudios realizados han demostrado que durante la citada temporada han circulado los dos subtipos VRS-A y VRS-B, al igual que en anteriores periodos estacionales, lo cual afortunadamente demuestra estabilidad viral¹⁸.

Itinerario de la Inmunoprofilaxis contra el VRS

Poco tiempo después del descubrimiento del virus 1956, se desarrolló en 1960 una vacuna basada en virus inactivados que fue ensayada en infantes seronegativos. Se observó que el grupo vacunado desarrollaba anticuerpos contra la espícula del virus proteína F o proteína de fusión, molécula a través de la cual el virus accede a las células del epitelio respiratorio y para la que se generaban anticuerpos neutralizantes.

Desafortunadamente, esta vacuna no llegó a ser aprobada por causar efectos secundarios severos, agra-

vando el curso de la infección¹⁹. Esto supuso un freno en el desarrollo de vacunas y un giro en la estrategia inmunoprolifática hacia la inmunidad pasiva mediante el uso de anticuerpos monoclonales.

Desde 1984 y hasta ahora Palivizumab ha constituido el único inmunofármaco disponible para la prevención de la bronquiolitis. Este anticuerpo monoclonal humanizado, está indicado para la infección por el virus en lactantes susceptibles de sufrir el cuadro grave, es decir con prematuridad, sistema inmunológico debilitado²⁰.

Recientes avances científicos han planteado un nuevo escenario en el que se despliega un abanico de posibilidades para el control de la infección (Figura 3) lo que en este momento supone un reto en la toma de decisiones por parte de los organismos de salud pública.

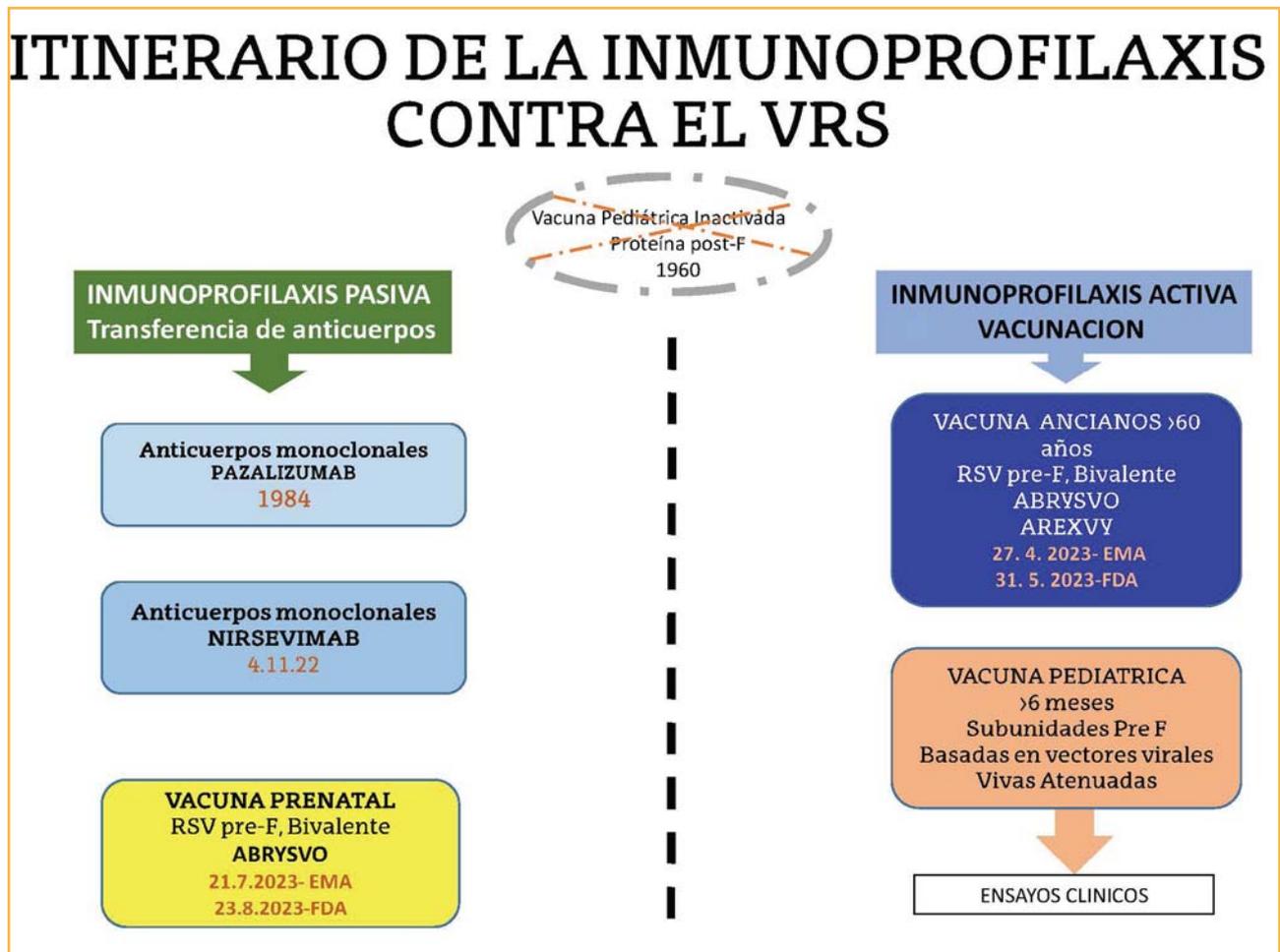


Figura 3 . Resumen de las opciones de inmunoprofilaxis activa y pasiva frente al VRS.

Inmunoprofilaxis pasiva

A finales de 2022 la agencia europea del medicamento (EMA) y la americana (FDA) aprobaron el uso de un anticuerpo monoclonal humano, Nirsevímab,

para recién nacidos de hasta 1 año²¹. Este nuevo anticuerpo tiene una semivida extendida lo que consigue ofrecer protección durante el periodo estacional con una sola inyección. Esto supone una mejora fren-

te a las dosis mensuales que debían ser administradas para conseguirlo con Palivizumab. Los estudios clínicos realizados, indican que es seguro y eficaz y permiten extender su utilización a todos los recién nacidos²².

La comisión interministerial de precios de los medicamentos del Ministerio de Sanidad Español ha propuesto la financiación total o parcial de Beyfortus® (Nirsevimab Sanofi)²³. Si bien, por el momento no existe unanimidad entre las comunidades autónomas en la decisión de introducirlo en el nuevo calendario vacunal 2023- 2024. Este fármaco implica una inmunidad donada, inmunoprofilaxis pasiva, y no una vacunación (inmunoprofilaxis activa). Su inclusión en el calendario vacunal impone un cambio de denominación actual a calendario de inmunización cuyo término incluiría ambas estrategias profilácticas.

Nuevas vacunas para el VRS

En 2013 se identificó la causa de los efectos secundarios de la primera vacuna los anticuerpos generados contra la proteína post-F, resultante del cambio conformacional que sufría la proteína F tras la inactivación con formol²⁴. Este descubrimiento permitió reformular la vacuna utilizando la proteína pre-fusión (pre-F)²⁵. Vacunas basadas en esta proteína han sido ensayadas clínicamente arrojando favorables resultados de eficacia y seguridad^{26,27}.

ABRYSVO (Pfizer)²⁸, formulada sin adyuvantes, y AREXVY (GSK)²⁹ son dos de estas vacunas que se han aprobado hace menos de un mes, tanto por la EMA como por la FDA, con la indicación de inmunización activa para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior (LRTD) causada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en personas de 60 años de edad y mayores.

Pendiente de aprobación se encuentra la vacuna ABRYSVO, para la indicación en inmunización prenatal³⁰. El planteamiento es vacunar a la mujer embarazada en semanas previas al nacimiento, con objetivo de que se produzca una transferencia de anticuerpos maternos al feto. La inmunidad transferida puede durante aproximadamente 6-8 meses proteger al neo-nato desde su nacimiento.

Esta estrategia vacunal constituye otra de las dos formas disponibles a de inmunoprofilaxis pasiva y supone una opción alternativa al uso de los anticuerpos monoclonales (nirsevimab) en las primeras etapas de la vida. Bajo las recomendaciones favorables que ha realizado el comité asesor de vacunas de la FDA es probable que ABRYSVO alcance su aprobación en el mes de agosto de 2023.

Si bien estas estrategias de inmunización prometen un gran avance en el control de la infección grave por VRS reduciendo a buen seguro la hospitalización y la mortalidad quedan retos que alcanzar para el futuro.

Uno de los objetivos más importantes es conseguir una vacuna pediátrica segura. En estos momentos se están realizando numerosos estudios clínicos con vacunas destinadas al grupo de edad a partir de los 6 meses³¹. Entre otros avances, la mayor parte de ellas exploran la eficacia de la vía de administración intranasal. Además, se espera de estas nuevas vacunas que alcancen un objetivo por ahora no conseguido ni por la infección natural por VRS ni por ninguno de las inmunoprofilácticos disponibles, que la inmunidad sea duradera.

En resumen, actualmente para atajar la infección contamos con anticuerpos que podemos administrar o transferir por vía placentaria que cubren los primeros meses de vida y se prevé que en poco tiempo dispongamos de vacunas para edad pediátrica. A la espera del posicionamiento del Ministerio de Sanidad y de los responsables de salud de las distintas comunidades autónomas, quizás la suma de ambos recursos constituya a medio plazo la mejor estrategia defensiva contra el virus.

Bibliografía

1. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2023. Calendario aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Inter-territorial del SNS el 19 de diciembre de 2022. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/Calendario-Vacunacion_Todalavida.pdf
2. Grupo de trabajo de Recomendaciones de Vacunación frente a gripe en población infantil de 6 a 59 meses de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, octubre 2022. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocion-Prevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe_PoblacionInfantil.pdf
3. Grupo de trabajo vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre 2022. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/MenB_2022.pdf
4. Grupo de trabajo de Vacunación frente a VPH en varones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, octubre 2022. <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocion-Prevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/>

- [docs/Recomendaciones_vacunacion_VPHVarones.pdf](#)
5. Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, marzo 2021. [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/progra_masDeVacunacion/docs/HerpesZoster RecomendacionesVacunacion.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/progra_masDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf)
 6. Enfermedad neumocócica invasiva en España. Periodo 2015-2021 <https://revista.isciii.es/index.php/bes/issue/view/290/275>
 7. Manual de Vacunaciones de Euskadi. Actualizado el 3 de junio del 2020 https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/manual_vacunaciones/es_def/adjuntos/4_7_neumococo.pdf
 8. Salud Pública y Adicciones. Informe 2019-2021 https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/informes_salud_publica/es_def/adjuntos/Informe-2019-2021-salud-publica-adicciones.pdf
 9. Consenso de la SEMPSPGS sobre vacunación frente a NEUMOCOCO en el adulto <https://www.sempspgs.es/es/-/7-Prevencion-de-la-enfermedad-a-nivel-individual/143-Consenso-de-la-SEMPSPGS-sobre-vacunacion-frente-a-NEUMOCOCO-en-el-adulto.htm>
 10. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación del Herpes Zóster en España, 1998-2018. Madrid, agosto 2020. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/HERPES%20ZOSTER/Informe_HZ_Espa%20c3%b1a_1998-2018.pdf
 11. European Medicines Agency (EMA) (2018). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix>
 12. Dendouga, N., Fochesato, M., Lockman, L., Mossman, S., & Giannini, S. L. Cell-mediated immune responses to a varicella-zoster virus glycoprotein E vaccine using both a TLR agonist and QS21 in mice. *Vaccine*. 2012; 30(20), 3126–3135. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.088>
 13. Lecrenier, N., Beukelaers, P., Colindres, R., Curran, D., De Kesel, C., De Saegher, J. P., Didierlaurent, A. M., Ledent, E. Y., Mols, J. F., Mrkvan, T., Normand-Bayle, M., Oostvogels, L., Da Silva, F. T., Vassilev, V., Vinals, C., & Brex, A. Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. Expert review of vaccines. 2018; 17(7), 619–634. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1495565>
 14. Li Y, Wang X, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 May 28;399(10340):2047-2064.
 15. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Bont LJ, Paes BA. RSV Prevention Collaborators. Prioritising respiratory syncytial virus prevention in low-income and middle-income countries. *Lancet Glob Health*. 2023 May;11(5): e655-e657.
 16. CDC (Centros para el control y la Prevención de enfermedades) 2022. El VRS en los adultos mayores y los adultos con afecciones crónicas. <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults-sp.html>
 17. European Centre for Disease Prevention and Control Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA. 2022 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/intensified-circulation-respiratory-syncytial-virus-rsv-and-associated-hospital>
 18. Adams G et al. Viral Lineages in the 2022 RSV Surge in the United States. *N Engl J Med*. 2023 Apr 6; 388(14):1335-1337. doi: 10.1056/NEJMc2216153. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36812457; PMCID: PMC10081154.
 19. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969 Apr; 89(4):405-21. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120954. PMID: 4305197.
 20. Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 16; 11(11):CD013757. doi: 10.1002/14651858.CD013757.pub2. PMID: 34783356; PMCID: PMC8594174.
 21. Keam SJ. Nirsevimab: First Approval. *Drugs*. 2023 Feb; 83(2):181-187. doi: 10.1007/s40265-022-01829-6. PMID: 36577878.
 22. Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, Akshuk AA, Núñez BS, Wählby-Hamrén U, Zhang T, Abram ME, Leach A, Villafana T, Esser MT. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nat Med*. 2023 May; 29(5):1172-1179. doi: 10.1038/s41591-023-02316-5. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37095249; PMCID: PMC10202809.
 23. Ministerio de Sanidad Español. Puntos destacados de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos - 11 de mayo de 2023 La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. En https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTAINFORMATIVACIPM_MAYO23.pdf

24. Boyington JC, Chuang GY, Soto C, Baxa U, Bakker AQ, Spits H, Beaumont T, Zheng Z, Xia N, Ko SY, Todd JP, Rao S, Graham BS, Kwong PD. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science*. 2013 Nov 1;342(6158):592-8. doi: 10.1126/science.1243283. Erratum in: *Science*. 2013 Nov 22;342(6161):931. PMID: 24179220; PMCID: PMC4461862.
25. McLellan JS, Chen M, Joyce MG, Sastry M, Stewart-Jones GB, Yang Y, Zhang B, Chen L, Srivatsan S, Zheng A, Zhou T, Graepel KW, Kumar A, Moin 13, Killikelly AM, Kanekiyo M, Graham BS. Pre-fusion F is absent on the surface of formalin-inactivated respiratory syncytial virus. *Sci Rep*. 2016; 29;6:34108.
26. Walsh EE, Pérez GM, Zareba AM et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023; 388:1465-1477. DOI: 10.1056/NEJMoa2213836.
27. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, van Zyl-Smit RN, Campora L, Dezutter N, de Schrevel N, Fissette L, David MP, Van der Wielen M, Kostanyan L, Hulstrøm V; AReSVi-006 Study Group. Res-piratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604. PMID: 36791160.
28. European Medicines Agency (2023). First vaccine to protect older adults from respiratory syncytial virus (RSV) infection. En <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-vaccine-protect-older-adults-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection>
29. FDA NEWS RELEASE (2023). La FDA aprueba la primera vacuna contra el virus sincitial respiratorio (VRS). En <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-la-primera-vacuna-contra-el-virus-sincitial-respiratorio-vrs>.
30. Kampmann, B., Madhi S., Munjal, I., Simões E. et al. for the MATISSE Study Group*. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023; 388:1451-1464.
31. Mazur N, MD et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jan 23; (1): 2-21. doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00291-2.

ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Med Bilbao. 2023;120(4):216-220



¿Cómo influye la fisiología en la percepción del dolor? ¿Hay diferencias ligadas al sexo?

Martín-Fontelles María-Isabel^a

a) Universidad Rey Juan Carlos. Facultad de Ciencias de la Salud. Área de Farmacología y Nutrición. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Madrid, España.

Recibido el 23 de junio de 2023; aceptado el 27 de junio de 2023

PALABRAS CLAVE

Percepción del dolor.
Diferencias de género.
Sensibilidad al dolor.
Respuesta a analgésicos.
Género y dolor.

Resumen:

Desde hace mucho tiempo se ha prestado atención a las posibles diferencias en la percepción del dolor entre los sexos (hombre XY, mujer XX). Puede parecer una meta fácil de alcanzar, pero no lo es porque el dolor humano es subjetivo, es casi imposible valorar (medir) objetivamente el grado de dolor que sufre cada persona. El dolor se acompaña, inevitablemente de componentes afectivos que modifican la expresión y, además, hay una gran variabilidad de los procesos que cursan con dolor. Todo esto dificulta las comparaciones.

En el momento actual podemos afirmar que la mujer es más sensible al dolor, que sufre más patologías que cursan con dolor y que la respuesta a los analgésicos no es idéntica en pacientes de distinto sexo.

Aunque aun no está completamente aclarado cuales deben ser las consecuencias de estas diferencias en la práctica clínica diaria si debemos tomarlas en consideración para optimizar los tratamientos y entender mejor porqué, con frecuencia las mujeres se quejan más que nos hombre, no es que sean más débiles o más "quejicas" es que les duele más.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Nola eragiten du fisiologiak minaren pertzepzioan? Sexuari lotutako alderik ba al dago?

Aspaldidanik, minaren pertzepzioan sexuen artean egon daitezkeen desberdintasunei erreparatu zaie (XY gizona, XX emakumea). Helburu erraza dela eman dezake, baina ez giza mina subjektiboa delako, ia ezinezkoa delako pertsona bakoitzak jasaten duen min-maila objektiboki baloratzea (neurtzea). Minarekin batera, espresioa aldatzen duten osagai afektiboak daude, ezinbestean, eta, gainera, minarekin gertatzen diren prozesuen aldagarritasun handia dago. Horrek guztiak konparazioak zailtzen ditu.

Gaur egun, emakumea minarekiko sentikorragoa dela esan dezakegu, minez sendatzen diren patologia gehiago pairatzen dituela eta analgesikoei ematen zaien erantzuna ez dela berdina sexu desberdineko pazienteetan.

Nahiz eta oraindik ez dagoen erabat argituta zeintzuk izan behar duten desberdintasun horien ondorioak eguneroko praktika klinikoan, kontuan hartu behar baditugu tratamenduak optimizatzeko eta hobeto ulertzeko zergatik, askotan emakumeak gizonak baino gehiago kexatzen dira, ez da ahulagoak edo "kexatuagoak" izatea min handiagoa ematen dielako.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

How does physiology influence the perception of pain? Are there sex-related differences?

For a long time, attention has been devoted to potential differences in pain perception between sexes (XY male, XX female). It may seem like an easy goal to achieve, but it is not because human pain is subjective; objectively assessing (measuring) the degree of pain each person experiences is almost impossible. Pain is inevitably accompanied by affective components that modify expression, and there is also considerable variability in the processes associated with pain. All of this complicates comparisons.

At present, we can assert that women are more sensitive to pain, experience more pathologies involving pain, and the response to analgesics is not identical in patients of different sexes.

Although the consequences of these differences in daily clinical practice are not completely clarified, we must consider them to optimize treatments and better understand why women often complain more than men. It is not that they are weaker or more "complainers"; it's that they experience more pain.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Mina hautematea.
Genero-desberdintasunak.
Minarekiko sentikortasuna.
Analgesikoei erantzutea.
Generoa eta mina.

KEYWORDS

Pain perception.
Gender differences.
Pain sensitivity.
Response to analgesics.
Gender and pain.

Desde hace mucho tiempo se ha prestado atención a las posibles diferencias en la percepción del dolor entre los sexos (hombre XY, mujer XX).

Puede parecer una meta fácil de alcanzar, pero no lo es porque el dolor humano es subjetivo, es casi imposible valorar (medir) objetivamente el grado de dolor que sufre cada persona. El dolor se acompaña, inevitablemente de componentes afectivos que modifican la expresión y, además, hay una gran variabilidad de los procesos que cursan con dolor. Todo esto dificulta las comparaciones.

En el momento actual podemos afirmar que la mujer es más sensible al dolor, que sufre más patologías que cursan con dolor y que la respuesta a los analgésicos no es idéntica en pacientes de distinto sexo. Aunque aun no está completamente aclarado cuales deben ser las consecuencias de estas diferencias en la práctica clínica diaria,

si debemos tomarlas en consideración para optimizar los tratamientos y entender mejor porqué, con frecuencia las mujeres se quejan más que nos hombre, no es que sean más débiles o más "quejicas" es que les duele más.

Algunas definiciones

Si vamos a hablar de fisiología de la percepción del dolor y de posibles diferencias relacionadas con el sexo lo primero es tener claros algunos conceptos.

¿Qué significa fisiología?

Etimológicamente la palabra fisiología procede el griego del griego *φυσιολογία*, en latín *physiologia*, que significa Conocimiento de la naturaleza. Según el diccionario de la 'Real Academia Española de la Lengua' (RAE): *Ciencia que tiene por objeto el estudio de las funciones de los seres orgánicos.*

Estudia las funciones de los seres vivos a lo largo de la vida: origen, desarrollo y evolución.

Por supuesto, las características fisiológicas de cada sujeto condicionan también las patologías que se presentan con mayor frecuencia.

¿Qué significa dolor?

Dolor. Del latín *dolor, doloris* y según la RAE:

- *Sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior.*
- *Sentimiento intenso de pena, tristeza o lástima que se experimenta por motivos emocionales o anímicos.*

Las definiciones de dolor son múltiples y con frecuencia muy complejas, por ejemplo, la Sociedad internacional para el estudio del dolor (International Association for the Study of Pain, IASP) Lo define como: *“Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial”*.

¿Por qué es tan difícil definir el dolor? Porque es una experiencia subjetiva y, por lo mismo, difícil de explicar o compartir con quien no lo siente.

La fisiología del dolor estudia los mecanismos que están involucrados en la percepción del dolor en los seres vivos. Es decir, analiza el recorrido desde el punto en que se produce la lesión hasta que sentimos el dolor, incluyendo como el impulso doloroso que se genera recorre nuestro sistema nervioso por vía bien definidas y como, en este recorrido va siendo modulado, modificado, en diferentes estaciones y también nuestra reacción emocional.

Cuando hablamos de animales es difícil saber si su percepción del dolor es igual a la del ser humano porque no podemos valorar los componentes afectivos que acompañan a la percepción de un daño o lesión, entonces utilizamos el término nocicepción para referirnos a los cambios de conducta que observamos cuando un animal tiene una lesión (estímulo nocivo) que en el humano provoca dolor.

El dolor humano, nuestro dolor, siempre está acompañado de componentes emocionales y condicionado por ambientes sociales y culturales que hacen que se exprese externamente de modo muy diferente.

Son por lo tanto muchos factores los que influyen en como percibimos y como reaccionamos ante un mismo estímulo nocivo, desde la antigua consigna que se transmitía a los niños: *“los hombres no lloran”*, felizmente superada, a las diferencias fisiológicas genéticamente condicionadas que hacen que cada individuo perciba el dolor de modo diferente.

Aquí nos vamos a ocupar de las diferencias que pueden justificar que individuos de distinto sexo sientan más o menos dolor cuando se someten a un estímulo doloroso idéntico. Así llegamos a nuestra tercera definición:

¿Qué es el sexo?

Según la definición de la RAE:

1. *m. Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.*
2. *m. Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo. Sexo masculino, femenino.*

El sexo masculino o femenino está genéticamente determinado, como el color de los ojos, el color de la piel o los rizos del cabello. Los cromosomas X e Y se combinan en pares XX para el sexo femenino y XY para el masculino, estos pares son el genotipo. De esas combinaciones deriva la aparición de los caracteres sexuales secundarios (aspecto físico o fenotipo) propios de cada sexo.

Además de estas combinaciones pueden aparecer otras, más infrecuentes y a menudo acompañadas de algunas patologías, como son los individuos: XXX (triple x), OX (síndrome de Turner) con fenotipo femenino, o XXY (síndrome de Klinefelter) o XYY (síndrome de Jacob) con fenotipo masculino, entre otros (Figura 1).

Es muy importante no confundir sexo con género. Según la definición de la RAE el género es: *Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.*

Hasta donde sabemos, no está genéticamente condicionado, es independiente del fenotipo (aspecto externo) del individuo y puede presentar diferentes opciones (Figura 1).

Nos ocuparemos únicamente de las diferencias fisiológicas que se presentan entre personas de diferente sexo y en las que el género es acorde al sexo genético. La razón fundamental para centrarnos en este aspecto es la poca información disponible para abordar diferencias entre otros grupos. Aun así, los datos de que disponemos siguen requiriendo estudio y en algunos casos no son concluyentes (Qeadan et al. Preventive Medicine 145 (2021) 106401, Greenspan et al. Painl. 132 Suppl 1 (2007): S26-S45).

Dolor y diferencias entre sujetos de sexo Femenino (XX) y Masculino (XY):

Son muchos los aspectos relacionados en la percepción del dolor que muestran diferencias sexuales:

1. Diferencias fisiológicas que modifican la percepción del dolor
2. Diferencias en las patologías que cursan con dolor
3. Diferencias en la respuesta a tratamientos farmacológicos
4. Diferencias en los componentes emocionales condicionados por factores culturales desde creencias religiosas a usos y costumbre sociales.

Por supuesto, los puntos 2 y 3 son consecuencia de diferencias en la fisiología de los sujetos de sexo femenino o masculino, aunque no se van a desarrollar en este artículo donde nos centramos en las diferencias fisiológicas.

El último aspecto es muy interesante porque, ante un mismo tipo de dolor y unos sistemas de percep-



Figura 1. Clasificación de sexo genético y género.

ción muy similares, condiciona la respuesta y manifestaciones externas que cada sujeto tiende a expresar y dado que, como ya se ha dicho el dolor es una sensación muy subjetiva, hace difícil valorar la verdadera intensidad el padecimiento de cada persona, esto ha ido tomando cada vez más relevancia en nuestras sociedades cada vez más multiculturales y no debe olvidarse puesto que puede constituir un factor de confusión a la hora de valorar no sólo el dolor sino también la respuesta al tratamiento.

Diferencias fisiológicas que modifican la percepción del dolor

Lo primero es confirmar si esas diferencias existen, lo cierto es que es una pregunta que en algunos casos aún plantea dudas, los factores culturales hacen que la manifestación externa de percepción del dolor estén muy condicionadas y cuando se trata de un dolor patológico (una enfermedad, una herida...) tampoco es fácil saber cuál es la intensidad del dolor, ni el componente afectivo (miedo, angustia) que cada persona desarrolla, por ello no es fácil poner de manifiesto de modo concluyente Las diferencias entre sexos.

Para detectar diferencias objetivas el mejor sistema es comparar dolor inducido experimentalmente, en un trabajo realizado hace unos años (Bartley y Fillingim 2013) en que se compara que intensidad debe tener un estímulo para considerarlo como doloroso en hombres y en mujeres y cuando el dolor se percibe como insoportable se ha demostró que las mujeres perciben antes el dolor y también lo califican de insoportable antes que los hombres. Aunque las diferencias son pequeñas si son consistentes, aparecen con estímulos diferente (presión sobre musculo, calor, frio...).

Por lo tanto, se puede deducir que las mujeres son más sensibles al dolor y lo soportan peor, aunque esto vaya en contra de la creencia popular de que las mujeres aguantan mejor el dolor.

Estas diferencias parecen dependientes, al menos en una parte importante ambiente hormonal diferente en que se desarrollan y viven los individuos de sexo femenino y masculino. En el hombre (XY) desde antes del nacimiento las hormonas sexuales predominantes son los andrógenos, fundamentalmente testosterona, en la mujer (XX) son la progesterona y los estrógenos.

La incidencia de dolor crónico es mayor en mujeres que en hombres (Sore y col 2017), aunque esto hay que matizarlo porque diferencias en mujeres pre y postmenopáusicas, en algunas patologías como en el dolor musculoesquelético parece que los estrógenos reducen la presencia de dolor, pero esta protección se pierde al llegar la menopausia cuando descienden los niveles de estrógenos. Las diferencias también se han confirmado incluso en ensayos con animales macho o hembra y se ha podido demostrar que los mecanismos, celulares y moleculares, que median el desarrollo de cronificación del dolor en diferente en ambos sexos.

Es muy interesante un reciente estudio (Atnaiel y col 2023) en el que se incluyen sujetos transgénero en el que se confirma la influencia del ambiente hormonal en la percepción del dolor. Cuando se realizan tratamientos hormonales de sustitución mantenidos en el tiempo con el fin de modificar los caracteres sexuales secundarios: feminizar a los de sexo masculino o masculinizar a los de sexo femenino para acordar su aspecto con el género se observa un cambio en la presentación de dolores patológicos y en la sensibilidad al dolor. Esto confirma, una vez más, que las hormonas sexuales juegan un importante papel en la diferente percepción del dolor en mujeres y hombres, aunque el mecanismo por el que las hormonas provocan estos cambios aún no son bien conocidos.

Conclusiones

La fisiología femenina hace que:

- Las mujeres sientan más el dolor
- Tengan más patologías que cursan con dolor

- Respondan diferente a algunos analgésicos

¡Esto no es un problema, es una realidad! un reto que es necesario tener en cuenta para plantear tratamientos más ajustados, sobre todo cuando nos enfrentamos a dolores crónicos, complejos con mala respuesta a los tratamientos habituales.

Sigue siendo necesario estudiar en profundidad las diferencias entre sexos, como también lo sería aproximarnos con rigor a las posibles diferencias entre los géneros, sólo de esta forma será posible optimizar los tratamientos e ir haciendo realidad la medicina personalizada.

Bibliografía

1. Atnaiel, O.; Cantillo, S.; Paredes, S.; Knezevic, NN El papel de las hormonas sexuales en las afecciones relacionadas con el dolor. En t. J. Mol. Ciencia. 2023, 24, 1866. <https://doi.org/10.3390/ijms24031866>
2. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth.* 2013 Jul;111(1):52-8. doi: 10.1093/bja/aet127. PMID: 23794645; PMCID: PMC3690315.
3. Sorge RE, Totsch SK. Sex Differences in Pain. *J Neurosci Res.* 2017 Jun;95(6):1271-1281. doi: 10.1002/jnr.23841. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27452349.

IN MEMORIAM

Gac Med Bilbao. 2023;120(4):221-222



Lorenzo González: en el recuerdo

El pasado día 1 de diciembre de 2022 falleció en Jaca, nuestro excompañero Lorenzo González Angulo víctima de un cáncer de pulmón de curso rápido e intratable dejando esposa y dos hijas.

Lorenzo González era natural de Elgoibar y se licenció en la Facultad de Veterinaria de Zaragoza en 1980. En 1982 obtuvo una de las primeras becas del Gobierno Vasco con la que se incorporó al Servicio de Investigación y Mejora Agraria (SIMA) donde llevó a cabo un estudio de las enfermedades respiratorias crónicas (asma, albamina o biritakoa) de las ovejas latxas que los pastores vascos consideraban uno de sus principales problemas sin resolver.

Este estudio reveló que, efectivamente, existía una neumonía crónica muy extendida en el ganado adulto que se manifestaba como disnea y consunción, en muchos casos acompañada de mamitis indurativa y reducida producción de leche. Esta enfermedad, hasta entonces desconocida en España, resultó ser una infección por lentivirus descrita en Islandia en los años 50 y denominada maedi-visna.

Lorenzo consiguió motivar al Gobierno Vasco para financiar su estancia en el Moredun Institute de Edimburgo, junto con la del entonces virólogo del SIMA, Juan Luis Gelabert, para confirmar mediante aislamiento del virus la etiología de la enfermedad. Este estudio constituyó el tema de su tesis doctoral titulada: "El maedi o neumonía progresiva en el conjunto de las enfermedades respiratorias crónicas del ganado ovino en la comunidad autónoma vasca" y defendida en 1989 que fue la primera tesis vasca en Sanidad Animal.

La publicación de éste hallazgo constituyó uno de los primeros trabajos internacionales del SIMA y consolidó las bases para el establecimiento de una

fructífera línea de investigación que tuvo su continuidad no solo en el SIMA-NEIKER, sino también en la Facultad de Veterinaria de Zaragoza y que, en colaboración con el Moredun y otros centros europeos proporcionó la primera y durante años, única, patente en explotación de la investigación agraria de Euskadi que todavía hoy día sigue pagando regalías a NEIKER.

En esos años, Lorenzo fue elegido por el resto del equipo como líder del grupo de Patología Animal, siendo finalmente reconocido como Jefe del departamento hasta 1998, cuando la traumática transición de servicio del departamento de Agricultura del SIMA a sociedad anónima pública que constituye hoy día NEIKER-BRTA, determinó su permanencia en la estructura orgánica del Gobierno Vasco como funcionario del Departamento de Sanidad.

No tardó mucho en aceptar una oferta para trabajar en la Animal and Plant Health Agency del Reino Unido. Allí en su centro de Lasswade, cerca de Edimburgo, junto con G. Jeffrey desarrolló una intensa actividad de investigación en torno a la encefalopatía espongiiforme bovina que justo se había convertido en una grave crisis europea tras su detección unos pocos años antes en el Reino Unido.

Estos trabajos le llevaron a los más altos niveles de publicación científica con varias publicaciones de gran novedad algunas de ellas en la revista Nature y como editor del Journal of Comparative Pathology. La superación de la crisis de las encefalopatías y la jubilación del líder del grupo, impulsó su propia jubilación en el Reino Unido y su regreso a España en el año 2016 donde tras algunos intentos infructuosos de incorporación a los grupos españoles de encefalopatías espongiiformes acabó retirándose definitivamente en Jaca, donde durante años, la proximidad a

las pistas de esquí y a los ríos trucheros del Pirineo había satisfecho sus principales aficiones durante toda su vida.

Lorenzo tuvo una influencia fundamental en la creación de la cultura científica del SIMA que luego alcanzó su máximo esplendor en el Departamento de Sanidad Animal de NEIKER y, por extensión, en la

ciencia veterinaria vasca, en la que siempre tendrá un lugar destacado. Descanse en paz.

*Ramón Juste Jordán
Vicepresidente de Veterinaria de la Academia de
Ciencias Médicas de Bilbao.*

Comprometidos con tu salud

Descubre nuestra forma de entender la salud, persona a persona.

- Más de 180 hospitales, institutos y centros médicos.
- Más de 40.000 profesionales dedicados a tu salud.
- Todas las especialidades, tratamientos y tecnología médica de vanguardia.
- Concertados con todas las compañías aseguradoras

Para nosotros lo primero es estar cerca de ti con todo lo que pueda necesitar tu salud.

RPS 3/20



Accede online a tus resultados y gestiona tus citas en el área "Mi Quirónsalud" de quironsalud.es, o en nuestra App.

 **quirónsalud**

La salud persona a persona

 Hospital
quirónsalud
Bizkaia

 Hospital
quirónsalud
Vitoria

 Policlínica Gipuzkoa
Grupo  quirónsalud

Cita previa
900 301 013



1895ean sortua / Fundada en 1895

BILBOKO MEDIKU ZIENTZIEN AKADEMIA ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO



Una institución libre, independiente, pluridisciplinar y multiprofesional compuesta por profesionales de diversas ciencias de la salud: **Biología, Farmacia, Medicina, Odontología y Veterinaria.**

Editora de la *Gaceta Médica de Bilbao*, decana de las revistas biosanitarias de España.

La Academia ha desarrollado a lo largo de sus **125 años** de historia una importante labor sociosanitaria de la que han sido principales beneficiarios los ciudadanos de Euskadi. En este tiempo ha aglutinado siempre en torno a sí a lo más granado de la medicina y de las ciencias de la salud del País Vasco.

¿Todavía no eres académico?



¿Cómo ingresar en la Academia?

Basta con acceder a la dirección <http://www.acmbilbao.org/inscripcion-de-academicos/> y rellenar un breve formulario con la solicitud de ingreso, que será valorada por la Junta de Gobierno.

En cuanto a las cuotas, la pertenencia a la Academia es **gratuita para los estudiantes**. La tarifa para los académicos de número es de 60 € al año.



C/ Lersundi, 9, 5.ª planta
48009 Bilbao, Bizkaia

Tel.: +(34) 94 423 37 68

E-mail: academia@acmbilbao.org

<http://www.acmbilbao.org>

¿Qué ofrece?

- 1 Acceder a las **actividades científicas** organizadas por la Academia.
- 2 **Formación continuada** acreditada de Biología, Farmacia, Medicina, Odontología y Veterinaria, con actividades formativas en cada curso académico.
- 3 **Acceso a las prestaciones y servicios** de la Academia de Ciencias Médicas y de la Salud de Cataluña y Baleares. www.academia.cat
- 4 **Apoyo y asesoramiento** en metodología de la investigación, bioestadística, epidemiología y lectura crítica.
- 5 Posibilidad de solicitar la **consulta de las bases de datos** de referencias bibliográficas de Osakidetza, en virtud del convenio en vigor con la Academia.
- 6 **Realizar consultas telemáticas directas** sobre aspectos científicos con los presidentes de cada sección de la ACMB.
- 7 Acceso a los **actos sociales, culturales e institucionales** que organiza anualmente la Academia: Semana de Humanidades, Semana Médica, actos institucionales de inauguración y clausura del curso académico, premios Dr. José Carrasco – D. Máximo de Aguirre, etc.
- 8 Acceso a la **bibliografía propia** de la Academia a través de su hemeroteca virtual.
- 9 Disfrutar de las ventajas derivadas de los cerca de **medio centenar de convenios** que la ACMB mantiene con instituciones, administraciones públicas, universidades, sociedades y empresas.
- 10 **Publicar sus artículos** en la revista científica indexada *Gaceta Médica de Bilbao* (www.gacetamedicabilbao.eus), órgano de expresión de la ACMB.
- 11 Pertener a una entidad **multiprofesional** de las ciencias de la salud centenaria, con la raigambre e historia de la Academia.

