

Gaceta Médica de Bilbao

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

Vol. 114, No. 4. Octubre-Diciembre 2017
Vol. 114, No. 4. October-December 2017
114. Libur. 4. Zenb. 2017ko Urria-Abendua

Publicación incluida en:
BIRENE, BN, BNCS, CCBP,
CIBCHACHO (Argentina), CIN-
DOC, Excep, Med,
IMBIOMED (México), IME/
Índice Médico Español, Inguma/
Euskaltzaindia, Latindex, NIWI,
U.S LC, U.S. NLM (NLMUID
7505493), U.S. UnR, SCOPUS,
Scirus y SCIENCE DIRECT

Euskaraz dagoen lehen
aldizkari zientifiko biomedikoa

Decana de las revistas
médicas de España.
Fundada en 1894





Algunas cosas
no se eligen.

**Asegurar tu salud
con la mayor red
sanitaria,
sí**



ELIGE DÓNDE

La mayor red de centros propios de Euskadi y todas las clínicas concertadas.



ELIGE CUÁNDO

Sin listas de espera.
Servicio integral, ágil y rápido.



ELIGE AHORRAR

15% de descuento si contratas antes del 31 de diciembre de 2018.

Sin copagos (excepto psicoterapia).

Tu seguro médico desde 47,20 €/mes



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

Ricardo Franco Vicario

Jefe de redacción

Julen Ocharan Corcuera

Secretaria de redacción

María Elena Suárez González

Consejo de redacción

Carmelo Aguirre
Ignacio Antépara
Carlos de la Riva
M.^a Carmen N. Espinosa Furlong
Juan Gervás
Juan Carlos Ibáñez de Maeztu
Nerea Leal
Arsenio Martínez Álvarez
Gregorio Mediavilla Tris
Julen Ocharan Corcuera
Alfredo Rodríguez Antigüedad
Juan José Zarranz Imirizaldu

Felisa Aizpurua
Jacinto Bátiz Cantera
Juan José Díaz Franco
Ricardo Franco Vicario
Juan I. Goiria Ormazabal
Itziar Ibarra
Adrián Hugo Llorente
M.^a J. Martínez Bengoechea
Teresa Morera Herreros
Vicente Piñeiro
Lorenzo Rodríguez González

Luis Alciturri
Carmen de la Hoz
Santiago Eguiraun
Isidoro García Sánchez
Fco. Javier Goldaracena
Jesús Iturralde
M.^a José López de Goikoetxea
Juan Carlos Maté
Rosa Inés Muñoz González
Guillermo Quindós Andrés
M.^a Elena Suárez González

Comité editorial internacional

Anestesia y Reanimación

Juan Heberto Muñoz, D. F. México

Cirugía Digestiva-Oncología

Xavier de Aretxabala, Santiago, Chile

Farmacología Clínica

Patrick du Souich, Montreal, Canadá

Hipertensión

Alberto Zanchetti, Milán, Italia

Nefrología

Ricardo Correa-Rotter, D. F. México

Odontología Pediátrica

Ana B. Fucks, Univ. of Hadassa, Israel

Virología

Luc Montaigner, París, Francia

Cardiología

Carlos Morillo, Canadá

Cirugía Vascul y Angiología

Gregorio Sicard, Washington, EE. UU.

Gastroenterología

Henry Cohen, Montevideo, Uruguay

Medicina Interna

Salvador Álvarez, Mayo Clinic, EE. UU.

Neurología

F. Barinagarrementeria, México

Psiquiatría

Manuel Trujillo, Nueva York, EE. UU.

Ciencias de la Alimentación

Flaminio Fidanza, Perugia, Italia

Economía de la Salud

Victor Montori, Mayo Clinic, EE. UU.

Hematología

Alejandro Majlis, Santiago, Chile

Medicina del Trabajo

Pierre Brochard, Burdeos, Francia

Odontología

Enrique Bimstein, U. Florida, EE. UU.

Radiodiagnóstico

Ramiro Hdez., Ann Ridor, EE. UU.

Comité editorial (presidentes de las secciones)

Alergología

Pedro Gamboa

Análisis Clínicos

Mikel Longa

Anestesia y Reanimación

[En proceso de nombramiento]

Biología

Çinta Altés

Cardiología

Andrés Bodegas

Ciencias de la Alimentación

Javier Aranceta

Cirugía General-Laparoscopia

Carlos Pérez

Cirugía Plástica

Francisco J. García Bernal

Cirugía Vasculiar y Angiología

Ángel Barba

Comunicación Sanitaria

Alvaro Ortega Altuna

Cuidados Paliativos

Jacinto Bátiz

Dolor (Tratamiento del)

María Luisa Franco

Economía de la Salud

Arturo Rodríguez

Educación Médica

Jesús Manuel Morán

Endocrinología

Amelia Oleaga (SEDYNE)

Estudiantes de Medicina

Iñigo Arroyo

Farmacia

Juan del Arco

Gastroenterología

Maite Bravo (Gastro. Vizcaína)

Geriatría

Arantza Pérez Rodrigo

Ginecología y Obstetricia

Álvaro Gorostiaga

Hematología

José Antonio Márquez

Jóvenes y MIR

Adrián H. Llorente

Medicina del Trabajo

Juan Ignacio Goiria

Medicina Deportiva

José Antonio Lekue

Medicina Familiar

[En proceso de nombramiento]

Medicina Física y Rehab.

Eva Lomas

Medicina Interna

[En proceso de nombramiento]

Medicina Legal y Forense

Francisco Etxeberria

Médico-Taurina

José Luis Martínez Bourio

Nefrología-Hipertensión

Julen Ocharan Corcuera

Neumología

[En proceso de nombramiento]

Neurofisiología

Carmen Bilbao

Neurología

Juan José Zarranz Imirizaldu

Odontología

Alberto Anta

Oftalmología

Juan Durán

Oncología Médica

Guillermo López Vivanco

Otorrinolaringología

Carlos Saga (SVORL)

Pacientes

Juan José Rodríguez]

Pediatría

Jesús Rodríguez

Psicosomática

Isabel Usobiaga

Psiquiatría

Fernando Marquínez Bascones

Radiología/Diag. por la Imagen

Arsenio Martínez Álvarez

Relaciones institucionales

Juan I. Goiria

Rehabilitación y Med. Física

Eva Lomas

Reumatología

Olaia Fernández Berrizbeitia

Salud Laboral

Alfonso Apellaniz

Salud Pública

Enrique Peiró (Socinorte)

Salud y Medio Ambiente

Enrique García Gómez

Toxicomanías

Javier Ogando

Traumatología

Eduardo Álvarez Irusteta

Urgencias

Patricia Martínez

Urología

Ander Astobieta

Vacunas

Lucila Madariaga

Valoración del daño corporal

Alberto Pascual Izaola

Veterinaria

Ramón A. Juste

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

SUMARIO CONTENTS AURKIBIDEA

Gaceta Médica de Bilbao



BILBOKO
MEDIKU ZIENTZIEN
AKADEMIA
ACADEMIA DE
CIENCIAS MÉDICAS
DE BILBAO

Volumen 114. Número 4. Octubre-Diciembre 2017

Volume 114. Number 4. October-December 2017

114. liburukia. 4.Zenbakia. 2017ko Urria-Abendua

Editorial / Editorial / Editoriala

- Digitalizando la salud** 137
Digitizing health
Osasunaren digitalizazioa
Miguel Ángel Lujua-Murga
- Una apuesta por la innovación: Instituto Oncológico IMQ Bilbao** 139
A commitment to innovation: IMQ Oncology Institute of Bilbao
Berrikuntzagaratiko apustua: IMQ Onkologia Institutua Bilbo
Pedro Ensunza-Lamikiz

Revisión / Review / Berrikuspen

- Radioterapia estereotáxica (SRS) de las metástasis cerebrales** 143
Stereotactic radiotherapy (SRS) of brain metastases
Garuneko metastasien erradioterapia estereotaxikoa (SRS)
Pedro Ensunza, Clara Eíto, Alicia Olarte, Germán Valtueña, Patricia Gago, Brais Rodríguez
- Radioterapia estereotáxica (SBRT) de las oligometástasis pulmonares** 149
Stereotactic radiotherapy (SBRT) of pulmonary oligometastases
Biriketako oligometastasien erradioterapia estereotaxikoa (SBRT)
Pedro Ensunza, Clara Eíto, Alicia Olarte, Germán Valtueña, Patricia Gago, Brais Rodríguez

Artículo especial / Special article / Berezia artikuluan

- Urología: de dónde venimos y hacia dónde vamos** 154
Urology: where do we come from and where are we going
Urologia: nondik gatozen eta norantz goazen
José Gregorio Pereira-Arias, Mikel Gamarra-Quintanilla, Andrea Sánchez-Vázquez, Jorge Mora-Christian, Felipe Urdaneta-Salegui, Gaspar Ibarluzea-González, Ander Astobieta-Odrizola
- Nuevas técnicas de imagen cardiaca** 158
New cardiac imaging techniques
Bihotzeko irudiaren gaineko teknika berriak
Ainhoa Rubio-Ereño

Avances en cardiología intervencionista
Advances in interventional cardiology
Kardiologia interbentzionistako aurrerapenak
Leire Andraka-Ikazuriaga

163

Nuevos pasos en la electrofisiología cardiaca
New steps in cardiac electrophysiology
Urrats berriak bihotzeko elektrofisologian
Jesús Daniel Martínez-Alday

167

Original / Original article / Originala

Herpes genitalaren ikerketa epidemiologiko, kliniko eta mikrobiologikoa Bilbo hirian
Estudio epidemiológico, clínico y microbiológico del herpes genital en el área de Bilbao
Epidemiological, clinical and microbiological research of genital herpes in the area of Bilbao
Mikele Macho-Aizpurua

172



Sala de Prensa online

inicio

quiénes somos

servicios

clientes

trabaja con nosotros

nota 2.0

contacto

Comunicación Sanitaria

Especialistas

en comunicación sanitaria y
en la difusión de congresos
de ciencias de la salud
desde 1996

más información

Comunicación
Sanitaria

amplia especialización

Comunicación
en Congresos

más de 100 gestionados

Comunicación
de Crisis

pautas de gestión

Formación
de Portavoces

expertos en comunicar

Gabinete
de Prensa

gestión de medios

Creación
de Líderes

de opinión / referentes

Consultoría
Estratégica

de comunicación

Oficinas centrales. Plaza de San José 3, 1.º dcha. 48009 Bilbao (Bizkaia). Tel.: (+34) 94 423 48 25.

E-mail: info@docorcomunicacion.com. Web: <http://www.docorcomunicacion.com>

Bilbao | Madrid | Vitoria-Gasteiz | México | Brasil

EDITORIAL



Gac Med Bilbao. 2017;114(4):137-138

Digitalizando la salud

Digitizing health

Osasunaren digitalizazioa

El avance terapéutico, los esfuerzos en calidad, humanización y seguridad, las nuevas tecnologías y, muy especialmente, la digitalización de la atención sanitaria están modificando de forma muy profunda el mundo de la salud obligando a innovar y a encarar una nueva manera de hacer medicina y de relacionarse con el paciente.

Las nuevas demandas derivadas del incremento de la longevidad y de las patologías crónicas junto a la necesidad de hacer sostenible el sistema están contribuyendo también a acelerar este proceso de transformación de los servicios médicos y asistenciales favoreciendo el desarrollo de la telemedicina.

La telemedicina, la promoción de hábitos de vida saludable a través de aplicaciones digitales, la historia clínica en movilidad, la video consulta, la cita online o la posibilidad, entre otras, de establecer una relación más flexible entre médico y paciente constituyen, de hecho, una realidad cada vez más palpable y necesaria que compañías como IMQ están también afrontando como parte de una apuesta estratégica por ofrecer soluciones diferenciales y de valor a los clientes. Nuevas soluciones digitales que aporten servicios innovadores, ágiles y de calidad, generen una mejor experiencia de usuario y una atención más próxima, ágil y personalizada.

Son diversas las líneas de trabajo que estamos empujando a desarrollar para ello, desde la actualización y mejora de nuestras plataformas tecnológicas para incorporar de forma segura la información vinculada a la historia clínica hasta la posibilidad de que el paciente pueda no solo autogestionar esa historia clínica incorporando a la misma los datos que desee, sino también disponer de ella en cualquier momento y lugar gracias a nuestra aplicación IMQ ON. Un servicio que se completa con otro ele-

Aurrerabide terapeutiko etengabeak, kalitatearen, humanizazioaren eta segurtasunaren aldeko ahaleginak, teknologia berriak eta, bereziki, osasun-arretaren digitalizazioak aldaketa sakonak eragiten ari dira osasungintzaren alorrean, berrikuntzak egitera eta medikuntza egiteko modua zein pazientearekiko harreman bideak aldatzera bultzatzen gaituztelarik.

Halaber, longebitatea handitzearen eta patologia kronikoen ondorioz sortutako eskakizun berriek, sistema iraunkor bilakatu beharrezkin batera, bizkortu egiten dute mediku eta laguntza zerbitzuen eraldaketa prozesua, eta horrek telemedikuntzaren garapena eragin du.

Izan ere, telemedikuntza, aplikazio digitalen bidez bizimodu osasungarria sustatzea, historia klinikoa eskura izateko aukera, bideo-konsulta, online hitzordua, edo medikuaren eta pazientearen artean harreman malgugaria izateko aukera gero eta agerikoagoak eta beharrezkoagoak dira IMQ bezalako enpresentzat, bezeroei baliabide bereizgarriak eta balore berriak eskaintzeko apustu estrategikoaren baitan. Konponbide digital berri horiek bezeroari zerbitzu berritzailea, bizkorra eta kalitatezkoa eskaintzea dute helburu, baita erabiltzaile-esperientzia hobetzea eta arreta hurbilagoa, bizkorragoa eta pertsonalizatuagoa ematea ere.

Horretarako, hainbat lan-ildo garatzen hasi gara, hala nola gure plataforma teknologikoak eguneratzea eta hobetzea historia klinikoarekin lotutako informazioa era seguruan gehitu ahal izateko, edo bezeroari bere historia kudeatzeko aukera ematea, nahi dituen datuak bertan gehituta, baita historia hori edozein momentutan eta edozein lekutan eskura izateko aukera ere, IMQ ON aplikazioari esker. Bada beste elementu bereizgarri bat zerbitzu horren osagarri, alegia, txat bidezko aholkulari

mento diferencial, el asesor médico personal vía chat, recomendaciones sanitarias y avisos de riesgos, servicios *ehealth* conectables con *wearables*, calendario de citas médicas, mediciones y constantes o geolocalización de centros, entre otras ventajas.

Siguiendo con este esfuerzo hemos puesto también en marcha diversos canales digitales en internet como el Canal Salud y el Canal Gaztea para potenciar hábitos de vida saludable en la sociedad y, dentro de nuestra Guía Médica, un servicio de video consulta y cita *online*. Del mismo modo, nuestros pacientes pueden ya identificarse en consulta a través del móvil, estamos desarrollando el volante único electrónico y trabajando para la mejora de nuestra oficina online, entre otras diferentes iniciativas ya en curso.

La transformación digital de la sanidad están sin duda variando los modelos tradicionales con avances que actúan directamente sobre la satisfacción del “cliente”, un cliente-paciente cada vez más autónomo, mejor informado y también más comprometido, implicado y participe en el cuidado de su salud.

La innovación y la tecnología móvil permiten, por otro lado, acceder tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes a formas de relación más rápidas y sencillas al alcance de cada vez un número más amplio de personas, así como mejorar la calidad y frecuencia de la comunicación que establecen. Todo ello sin, por supuesto, dejar de incidir en una mejora constante de la atención personal y presencial. La comunicación médico-paciente tiene en el canal digital un aliado, pero no sustituye sin duda la consulta física cuando ésta es necesaria. Lo que sí puede es agilizar el sistema, aportar información sólida y de valor al paciente, evitando que se busque en Google lo que un médico puede facilitar de primera mano en el mismo entorno digital, y ahorrar al sistema recursos que destinar a mejores usos.

mediko pertsonala, osasun gomendioak eta arrisku abi-suak, ehealth zerbituak gailu wearableetara konektatzeko, mediku hitzorduen egutegia, neurketa etengabeak eta zentroyen geolokalizazioa, beste abantaila batzuen artean.

Ahalegin horretan jarraitzeko, zenbait kanal digital ere jarri ditugu abian, Canal Salud eta Canal Gaztea kasu, gizartean bizimodu osasungarrirako ohiturak zabaltzeko, eta gure Medikugidaren baitan, bideo-konsulta eta online hitzordua ere ezarri ditugu. Era berean, gure bezeroak mugikorraren bidez identifika daitezke kontsultan, kontsultarako esku-orri elektronikoa bakarrik garatzen ari gara eta gure online bulegoa hobetzeko lanean ari gara, dagoeneko abian diren beste ekimen batzuekin batera.

Zalantzarik gabe, osasun-arloaren eraldaketa digitalaren ondorioz, eredu tradizionalak aldatzen ari dira, bezeroaren gogobetetzean zuzenean eragiten duten aurrerapenekin. Izan ere, bezero-paziente hori gero eta autonomoagoa da, gero eta informazio gehiago dauka eta gero eta gehiago inplikatzeko da eta parte hartzen du bere osasunaren zaintzan.

Beste alde batetik, gero eta jende gehiagoren esku dauden berrikuntzak eta teknologia mugikorrak aukera ematen diete osasun profesionali zein pazienteei harreman azkarragoa eta errazagoa izateko euren artean, baita komunikazioaren kalitatea eta maiztasuna hobetzeko ere. Jakina, horrek guztiak ez dakar aurrez aurreko arreta pertsonala etengabe hobetzea. Bitarteko digitalak lagungarri dira medikuaren eta pazientearen arteko harremanean, baina ez dute kontsulta fisikoa ordezkatzeko beharrezkoa izanez gero. Egin dezaketena da sistema bizkortu, bezeroari informazio egokia eta baliozkoa eman, mediku batek ingurune digitalean bertan zuzenean argitu dezakeena Googlen bilatzea saihestu, eta, modu horretan, erabilera egokiagoak izan ditzaketen baliabideak aurrezten lagundu sistemari.

Miguel Ángel Lujua-Murga
Consejero director general de Grupo IMQ

Miguel Ángel Lujua-Murga
EGrupo IMQko Kontseilari-zuzendari Nagusia

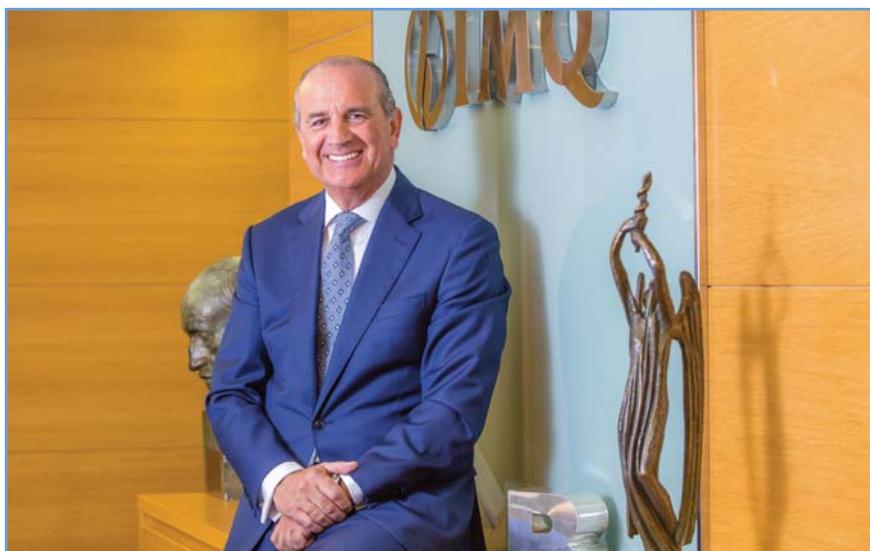


Figura 1. Miguel Ángel Lujua.



Una apuesta por la innovación: Instituto Oncológico IMQ Bilbao

A commitment to innovation: IMQ Oncology Institute of Bilbao

Berrikuntzagatiko apustua: IMQ Onkologia Institutua Bilbo

Introducción

La apuesta de Grupo IMQ por ofrecer una atención sanitaria de vanguardia a los pacientes oncológicos se inició hace más de 45 años y, actualmente, la Clínica IMQ Zorrotzaurre cuenta con una Unidad Asistencial Integral para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer (Instituto Oncológico IMQ Bilbao) dotada de instalaciones y equipamientos de última generación (TAC alta resolución, RMN, PET-TAC, cirugía robótica con el robot Da Vinci, alta tecnología en radioterapia, etc.), hospital de día oncológico con habitaciones individuales para pacientes, farmacia oncológica, servicios de apoyo psicológico y nutricional, hospitalización a domicilio, etc.

Proceso de la radioterapia

La radioterapia consiste en la utilización de haces de radiaciones ionizantes (fundamentalmente rayos X y electrones) de alta energía, que son generados en máquinas especiales conocidas como aceleradores lineales de electrones, y que se utilizan para el tratamiento de enfermedades tumorales.

El objetivo de la radioterapia es el de administrar una dosis alta de radiación en un volumen determinado (volumen del tumor) para tratar de destruir la mayor cantidad posible de células tumorales preservando las células sanas de los tejidos que rodean al tumor.

El Instituto Oncológico IMQ Bilbao dispone de dos aceleradores lineales localizados en la Clínica IMQ Zorrotzaurre para la realización de tratamientos de radioterapia externa, equipados con tecnología IGRT (radioterapia guiada por imagen), que permite obtener

imágenes de las áreas a tratar (volúmenes de tratamiento) de forma previa a su administración.

Los pacientes acuden de forma ambulatoria para la realización del tratamiento, que habitualmente dura unos pocos minutos.

Los tratamientos de radioterapia externa se pueden aplicar a cualquier tipo de patología tumoral y contribuyen de una forma importante a la curación del cáncer. Habitualmente la radioterapia se utiliza, al igual que la cirugía, cuando la enfermedad tumoral se encuentra localizada, es decir, en las fases iniciales del desarrollo de la enfermedad, aunque en la actualidad y cada vez con más frecuencia, la moderna tecnología nos permite tratar a pacientes con varias metástasis (oligometástasis) con buenos resultados en las tasas de control local de las mismas.

Estos tratamientos de radioterapia se pueden administrar como tratamiento único con la intención de curar la enfermedad tumoral, en otras ocasiones como alternativa al tratamiento quirúrgico con la intención de curar y preservar el órgano, o bien como un tratamiento complementario a la cirugía, y que con frecuencia va asociado a la administración de quimioterapia con el objetivo de potenciar su efecto y mejorar los resultados del tratamiento.

La planificación de un tratamiento de radioterapia es un proceso complejo en el que interviene un equipo multidisciplinar que incluye especialistas en oncología radioterápica, en radiofísica y técnicos de radioterapia.

El objetivo de la planificación de tratamientos en radioterapia es el de conseguir administrar una dosis de



Figura 1. Parte del personal del Instituto Oncológico IMQ Bilbao, junto al acelerador lineal de última generación de la Clínica IMQ Zorrotzaurre.

radiación, altamente conformada (ajustada al volumen del tumor) con una distribución homogénea de la radiación en los volúmenes de tratamiento, reduciendo al mismo tiempo las dosis depositadas en los tejidos sanos que rodean al tumor.

TAC de planificación. Simulación del tratamiento

El proceso se inicia con la definición de las áreas a tratar mediante la adquisición de imágenes axiales obtenidas mediante un TAC-simulador. El éxito de un proceso de radioterapia conformada (3D-RT o IMRT) se inicia con un correcto posicionamiento e inmovilización del paciente sobre la superficie de la mesa de tratamiento del acelerador. El empleo de sistemas de inmovilización (máscaras termoplásticas, soportes de cabeza, de tórax, rodillas, pies, colchonetas de vacío, etc.) mejora la reproducibilidad del correcto alineamiento y posicionamiento del paciente durante todas las sesiones del tratamiento de radioterapia¹.

Las imágenes y datos obtenidos en el TC-simulador se transfieren al sistema de planificación (sistema informático), en el que el médico especialista en oncología radioterápica define los contornos de los volúmenes a tratar, así como de los órganos sanos que quiere proteger, prescribiendo la dosis de radiación a administrar en los volúmenes seleccionados, así como la duración del tratamiento.

Planificación del tratamiento

El sistema de planificación permite “fusionar las imágenes”

en tres dimensiones de las diferentes modalidades de adquisición de imágenes (TAC, resonancia magnética, y PET-TAC), lo que nos permite determinar con mayor precisión y seguridad la geometría de los volúmenes a irradiar y de los órganos sanos a preservar.

Los radiofísicos (especialistas en radiofísica hospitalaria) definirán el resto de parámetros del plan de irradiación (tipo de radiación, energía, número de campos, conformación de los haces, optimización de la distribución de dosis en los volúmenes blanco, cuantificación de las dosis absorbidas en los órganos sanos adyacentes, y el cálculo de las dosis de irradiación, etc.) y evaluarán, junto con el médico especialista en oncología radioterápica, el plan de tratamiento.

La IMRT (radioterapia de intensidad modulada) es la forma más avanzada de RT conformada ya que además de la conformación geométrica de los campos, modula la intensidad del haz de radiación dentro del campo geoméricamente conformado. Ello permite adaptar el haz de radiación con una mayor precisión a los volúmenes de irradiación y, al mismo tiempo, proteger mejor los órganos y tejidos sanos, lo cual a su vez permitirá administrar mayores dosis de radiación al volumen tumoral (escalada de dosis), para conseguir mayores tasas de curación del cáncer, con mayor seguridad².

Administración del tratamiento

El Instituto Oncológico IMQ dispone de un moderno acelerador lineal de electrones provisto de un colimador multiláminas de alta definición, con láminas de 2,5 mm

de grosor, que permite la conformación geométrica de los campos de irradiación (adaptación a la forma del tumor) de una forma muy precisa, de forma que mientras el acelerador va girando alrededor del paciente al mismo tiempo modula de una forma dinámica el haz de irradiación, mediante el continuo movimiento de las láminas del colimador durante la aplicación del tratamiento. De esta forma realizamos las técnicas más avanzadas de IMRT dinámica, como es la denominada arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT).

Los modernos aceleradores están provistos de sistemas de captación de imágenes de forma previa, y durante la administración del tratamiento, imágenes que se obtienen utilizando el propio haz de irradiación (rayos X de megavoltaje), o bien utilizando rayos X de kilovoltaje que nos permiten obtener radiografías e imágenes de TAC (ConeBeam-CT), lo que nos permite ver en todo momento la localización del tumor y realizar el tratamiento de una forma más precisa y segura.

Aplicaciones clínicas de VMAT

La arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) constituye una novedosa tecnología en el campo de la radioterapia de la que se pueden beneficiar diferentes tipos de pacientes, incluyendo a los pacientes que van a ser tratados con quimioterapia de forma simultánea a la radioterapia³. Esta tecnología nos permite realizar tratamientos de radiocirugía (SRS) y radiocirugía estereotáxica fraccionada extracraneal (SBRT) para el tratamiento de múltiples localizaciones de tumores primarios, como los cerebrales, de pulmón, de hígado, de páncreas, de próstata, así como de oligometástasis (metástasis de pequeño tamaño y número limitado) de cerebro, pulmón, hígado y huesos.

Radiocirugía estereotáxica (SRS) y radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT)

La radiocirugía estereotáxica (SRS) es una técnica de radioterapia que mediante un sistema tridimensional de coordenadas localiza la lesión de una forma muy precisa y se utiliza para el tratamiento de lesiones del sistema nervioso, es decir, lesiones intracraneales y de vertebras espinales (en cuyo canal interior se aloja la médula espinal). Esta técnica de tratamiento permite depositar en una única sesión, altas dosis de radiación en el volumen que queremos tratar (dosis tumoricidas) con dosis mínimas en los tejidos sanos de alrededor. Con esta técnica se tratan lesiones únicas (tumores primarios o metástasis única) y de pequeño tamaño, en una única sesión de tratamiento⁴.

La radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT), con el mismo concepto que la SRS, trata lesiones tumorales localizadas fuera del sistema nervioso central (extracraneales o corporales) depositando al igual que la SRS altas dosis de radiación en el tumor, con gran precisión, limitando las dosis en los tejidos sanos que los rodean. Con esta técnica de tratamiento se tratan lesiones



Figura 2. Pedro Ensunza Lamikiz.

múltiples (generalmente menos de 5 lesiones), de tamaños generalmente menores de 5-6 cm., y en varias sesiones de tratamiento (generalmente de 1 a 5 sesiones).

SRS craneal. Indicaciones

Tumores primarios cerebrales:

- Lesiones bien definidas (5 – 6 cm máximo).
- Metástasis cerebrales, únicas o múltiples.

SBRT extracraneal. Indicaciones

Pulmón:

- Estadios iniciales del cáncer de pulmón no de células pequeñas (NSCLC).
- Recurrencias del cáncer de pulmón no de células pequeñas (NSCLC).
- Metástasis pulmonares (oligometástasis).

Médula espinal:

- Metástasis vertebrales.
- Tumores paraespinales.
- Metástasis vertebrales previamente irradiadas.

Hígado:

- Hepatocarcinoma menor de 8 cm.
- Metástasis menores de 6 cm y/o menos de 5 lesiones.

Páncreas:

- Cáncer de páncreas inoperable.

Próstata:

- Cáncer de próstata localizado.

Actualmente en el Instituto Oncológico IMQ Bilbao de la clínica Zorrotzaurre, que cuenta con un equipo (figura 1) de jóvenes profesionales, bien formados, con alta capacitación y nivel de competencias, tanto en el ámbito médico (especialistas en oncología radioterápica) como en el de la radiofísica (especialistas en radiofísica hospitalaria), estamos realizando ya tratamientos de SBRT en cáncer de pulmón no operable, en metástasis cerebrales, metástasis espinales y metástasis óseas no espinales.

Nuestro próximo objetivo será la ampliación de nuestra cartera de servicios, para una mejor atención oncológica de nuestros pacientes en el ámbito de la radioterapia, mediante la implementación de tratamientos de SBRT al resto de las patologías tumorales mencionadas anteriormente.

Bibliografía

- 1 John L. Meyer, Kavanag B.D., Purdy J.A., Timmerman R. IMRT, IGRT, SBRT-Advances in the treatment, Planning and delivery of radiotherapy. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Vol. 40, 2007.
- 2 Jean M. Moran, Melanie Dempsey, Avraham Eisbruch, Benedick A. Fraass, James M. Galvin, Geoffrey S. Ibbott, and Lawrence B. Marks. Safety Considerations for IMRT. *Practical Radiation Oncology*: July 2011.
- 3 Martha M. Matuszak, Di Yan, Inga Grills, Álvaro Martínez. Clinical applications of volumetric modulated arc therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 77, No. 2, pp. 608–616, 2010.
- 4 W. Schlegel, T. Bortfeld, A. L. Grosu (Eds). *New technologies in radiation oncology*. <http://www.springeronline.com> © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006.

Pedro Ensunza-Lamikiz
Coordinador del Instituto Oncológico IMQ Bilbao
Presidente de Grupo IMQ

REVISIÓN



Gac Med Bilbao. 2017;114(4):143-148

Radioterapia estereotáxica (SRS) de las metástasis cerebrales

Pedro Ensunza^a, Clara Eíto^a, Alicia Olarte^a, Germán Valtueña^a, Patricia Gago^b, Brais Rodríguez^b

(a) Servicio de Oncología Radioterápica, Instituto Oncológico IMQ Bilbao. Clínica Zorrotzaurre

(b) Unidad de Radiofísica, Servicio de Oncología Radioterápica. Clínica Zorrotzaurre

Recibido el 29 de noviembre de 2017; aceptado el 10 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Radioterapia holocraneal (WBRT).
Radiocirugía estereotáxica (SRS).
Arcoterapia conformada dinámica (DCA).
Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT).
Isocentro único.
Isocentro múltiple.

Resumen:

Se realiza una revisión de las modalidades de tratamiento local de las metástasis cerebrales, ya sean únicas o múltiples (1 a 4, 5 a 10 metástasis) que se han realizado durante los últimos 30 años, resaltando el papel determinante que está adquiriendo la utilización de la radiocirugía estereotáxica como modalidad única de tratamiento.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Holocranial radiotherapy (WBRT).
Stereotactic radiosurgery (SRS).
Dynamic conformal arc therapy (DCA).
Volumetric intensity arc therapy (VMAT).

Stereotactic radiotherapy (SRS) of brain metastases

Abstract:

A review is made of the local treatment modalities of brain metastases, either single or multiple (1 to 4, 5 to 10 metastases) that have been carried out during the last 30 years, highlighting the determining role of stereotactic radiosurgery as a single treatment modality.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Single isocenter.
Multiple isocenter.

GILTZA-HITZAK

Erradioterapia holokraneala (WBRT).
Erradiokirurgia estereotaxikoa (SRS).
Arkoterapia konformatu dinamikoa (DCA).
Intentsitate modulatu arkoterapia bolu-metrikoa (VMAT).
Isozentro bakarra.
Isozentro anizkoitza.

Garuneko metastasien erradioterapia estereotaxikoa (SRS)

Laburpena:

Azken 30 urteotan egin diren garuneko metastasien –bakarrak edo anizkoitzak (1etik 4ra, 5etik 10era arteko metastasi– tratamendu lokalaren modalitateen azterketa egitena, erradiokirurgia estereotaxikoaren erabilera tratamendu-modalitate bakar gisa lortzen ari den zeregin erabakigarria azpimarratuz.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

Las metástasis cerebrales constituyen un verdadero problema de salud. Se estima que del 20% al 40% de pacientes con cáncer desarrollará metástasis cerebrales durante el curso de su enfermedad¹.

Existen varias modalidades de tratamiento para las metástasis cerebrales como son la cirugía, la radioterapia holocraneal (WBRT), la radiocirugía estereotáxica (SRS), la quimioterapia, distintas combinaciones de los citados tratamientos y los cuidados de soporte, que incluyen el empleo de la dexametasona.

La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento de radioterapia holocraneal (WBRT) con una mediana de supervivencia de 3-6 meses y con una importante proporción de pacientes que van a fallecer por progresión de la enfermedad intracraneal en el plazo de unos pocos meses tras el tratamiento².

Las recomendaciones para el tratamiento de las metástasis cerebrales se deben basar en factores que dependen del paciente, tales como la edad y su estado general, en factores dependientes del tumor, tales como el número y tamaño de las metástasis, el tipo de tumor primario y su actividad, y en función también de las opciones de tratamiento disponibles, tales como la posibilidad de acceder a la neurocirugía y/o a la radiocirugía estereotáxica³.

En este artículo se procede a realizar una revisión de la literatura y de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica de las diferentes opciones de tratamiento anteriormente mencionadas⁴⁻⁸ de las metástasis cerebrales.

Modalidades de tratamiento

Se realiza una revisión de las modalidades de tratamiento local de las metástasis cerebrales, ya sean únicas o múltiples (1 a 4, 5 a 10 metástasis) que se han realizado durante los últimos 30 años.

A Metástasis cerebral única

Para pacientes seleccionados con metástasis cerebral única, el empleo de la cirugía o de la radiocirugía ha demostrado que mejoran la supervivencia y, por lo tanto, ésta debe ser la primera opción de tratamiento.

A-1. Radioterapia holocraneal (WBRT) y cirugía versus radioterapia holocraneal (WBRT)

Se han analizado tres ensayos aleatorizados que analizan el empleo de la radioterapia holocraneal (WBRT) con o sin resección de metástasis cerebral única. Dos de los tres ensayos concluyeron que añadiendo la cirugía a la radioterapia holocraneal se conseguía una mejoría significativa de la supervivencia con respecto a si se realizaba únicamente la radioterapia holocraneal⁹⁻¹⁰.

A-2. Radioterapia holocraneal (WBRT) y cirugía versus cirugía

Se completaron dos ensayos aleatorizados en los que se concluyó que se producía una mejoría significativa en las tasas de control local cerebral en los pacientes tratados con radioterapia holocraneal (WBRT) y cirugía en comparación con los que fueron tratados solo con cirugía. El primero de los estudios mostró que la radioterapia holocraneal (WBRT) prevenía de forma significativa la recaída en el lugar original de la metástasis pero sin que existieran diferencias en la supervivencia¹¹. El segundo ensayo¹² concluyó que la WBRT reduce la tasa de recaídas a dos años en el lugar inicial de la cirugía.

A-3. Radioterapia holocraneal (WBRT) y cirugía versus radiocirugía (SRS)

Se realizó un ensayo en pacientes con una única metástasis cerebral (menor de 3 cm) resecable entre resección seguida de radioterapia holocraneal (WBRT) versus radiocirugía solo. El ensayo se detuvo en sus primeras fases por insuficiente reclutamiento de pacientes.

A-4. Radioterapia holocraneal (WBRT) y radiocirugía versus radioterapia holocraneal (WBRT) y cirugía

Un ensayo aleatorizado analizó el empleo de la radiocirugía y radioterapia holocraneal (WBRT) versus cirugía y radioterapia holocraneal (WBRT). Este estudio también fue cerrado por el bajo reclutamiento de pacientes.

Hay dos estudios retrospectivos que analizan el empleo de la radioterapia holocraneal (WBRT) y la radiocirugía versus cirugía y radioterapia holocraneal (WBRT) para pacientes con metástasis cerebral única que sugieren que no hay diferencias en la supervivencia de ambos grupos.

A-5. Radioterapia holocraneal (WBRT) versus radioterapia holocraneal (WBRT) y radiocirugía (SRS)

El ensayo multiinstitucional cooperativo RTOG 950813 analizó el empleo de la radioterapia holocraneal (WBRT) con una dosis de sobreimpresión del volumen tumoral (boost) (n= 167) versus solo radioterapia holocraneal (WBRT) (n= 164) en pacientes seleccionados con 1 a 3 metástasis cerebrales de un diámetro máximo de 4 cm para la lesión mayor y sin que el resto de las lesiones tuviera un diámetro > 3 cm. La mediana de supervivencia fue significativamente mayor en el grupo tratado con el boost de radiocirugía, 6,5 meses, comparado con 4,9 meses en el grupo de solo radioterapia holocraneal (WBRT). Se lograron mayores tasas de respuesta a 3 meses y mejor control de las lesiones tratadas a 1 año en el grupo radioterapia holocraneal (WBRT) y radiocirugía (82%) que en el grupo de solo radioterapia holocraneal (WBRT) (71%).

B Metástasis cerebrales recientemente diagnosticadas: única o múltiples

La radioterapia holocraneal (WBRT) ha sido el tratamiento estándar para los pacientes diagnosticados de metástasis cerebrales, independientemente de la histología y del número de lesiones. En vista del déficit neurocognitivo y déficits en la memoria que se producen como efectos tardíos tras la solo radioterapia holocraneal se realizaron ensayos para tratar a pacientes con 1 a 4 metástasis cerebrales utilizando solo la radiocirugía.

B-1. Radiocirugía (SRS) versus radioterapia holocraneal (WBRT) y radiocirugía (SRS)

Se ha publicado un ensayo¹⁴ que reporta el uso de la radiocirugía sola versus radioterapia holocraneal (WBRT) y radiocirugía en pacientes con 1 a 4 metástasis cerebrales. No se encontraron diferencias en la supervivencia global entre ambos grupos, con una mediana de supervivencia de 7,5 meses para el grupo de la WBRT y radiocirugía versus 8 meses para el grupo de la radiocirugía. Sin embargo, la tasa de recurrencias a 12 meses fue del 48% para el grupo de WBRT y radiocirugía, comparada con el 76,4% para el grupo de la radiocirugía.

B-2. Radiocirugía o cirugía solo versus radioterapia holocraneal (WBRT) y radiocirugía o cirugía

El ensayo EORTC 22952-2600112 incluyó pacientes con 1 a 3 metástasis cerebrales. La supervivencia global

(10,9 meses vs 10,7 meses) fue similar en ambos brazos. La WBRT redujo la tasa de recaídas a 2 años en las localizaciones iniciales (cirugía: de 59% a 27%; radiocirugía: 31% a 19%) y en nuevas localizaciones (cirugía: de 42% a 23%; radiocirugía: 48% a 33%).

C Metástasis cerebrales recientemente diagnosticadas: metástasis múltiples

El manejo de los pacientes que presentan un limitado número de metástasis cerebrales ha evolucionado desde el tratamiento de radioterapia holocraneal (WBRT) como tratamiento único hasta tratamientos más radicales que incorporan la radiocirugía estereotáxica¹⁵⁻¹⁶. La radiocirugía estereotáxica (SRS) consiste en la administración de una única dosis de radiación con una alta precisión focal de las metástasis cerebrales, con la intención de maximizar las tasas de control local al tiempo que se preservan los tejidos sanos cerebrales.

Desde que Linquist publicó por primera vez que había tratado con éxito a un paciente con metástasis cerebrales mediante radioterapia estereotáxica, se ha ido acumulando evidencia científica para esta modalidad de tratamiento, ya sea utilizándose como tratamiento único o combinándolo con la radioterapia holocraneal (WBRT).

La radioterapia estereotáxica presenta una serie de beneficios respecto a la radioterapia holocraneal (WBRT). Puede administrarse en una única sesión, más del 80% de los pacientes tendrán localmente controlado su tumor con este tratamiento, permite la paliación temprana de los síntomas neurológicos, se puede administrar aunque previamente se haya realizado radioterapia holocraneal (WBRT), no excluye el tratamiento de radioterapia en otras partes del cuerpo, ni la quimioterapia ni la cirugía mayor para otras lesiones, y la incidencia y magnitud del deterioro cognitivo son mucho menores que con la WBRT¹⁷.

Yamamoto et al publicaron que habían tratado exitosamente a 2 pacientes con más de 10 metástasis cerebrales con radioterapia estereotáxica (SRS). Desde entonces se han publicado estudios retrospectivos de pacientes con metástasis cerebrales múltiples tratados con éxito mediante la citada técnica de radioterapia.

Se han publicado también tres estudios aleatorizados y controlados¹⁸⁻¹⁹ que comparan la radiocirugía estereotáxica (SRS) sola con la SRS más la WBRT en pacientes que presentan de 1 a 4 metástasis cerebrales, en los que se concluyó que la omisión de la WBRT no comprometía la supervivencia global.

De los 364 pacientes, 186 (51%) fueron tratados solo con SRS y 178 (49%) con SRS más WBRT. En el grupo de solo SRS el tiempo medio hasta el fallecimiento fue de 15 meses y para el grupo de SRS + WBRT fue de 14 meses. Los pacientes con edad ≤ a 50 años tratados inicialmente solo con SRS tuvieron una probabilidad de muerte inferior que a los pacientes de la misma edad tratados con SRS + WBRT. Sin embargo, no hubo diferencias significativas respecto a la mortalidad entre los dos grupos de tratamiento para los pacientes de edad ≥ a 50 años. La mediana de supervivencia para los pacientes de

edad \leq a 50 años fue de 13,6 meses en el grupo de solo SRS, y de 8,2 meses para el grupo de SRS + WBRT.

La Guía actual de la Asociación Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) avala el empleo de la radiocirugía como modalidad única de tratamiento para pacientes con 1 a 4 metástasis cerebrales.

La cirugía y la WBRT mejoran el control local y la supervivencia de los pacientes con un limitado número de metástasis. Sin embargo, la WBRT es causa de déficit neurocognitivo sin que mejore la supervivencia global respecto a tratamientos focales de radioterapia, como la SRS²⁰.

Yamamoto et al confirmaron que su experiencia con 1.194 pacientes constituye el primer estudio observacional prospectivo con suficiente potencia estadística para concluir que el tratamiento exclusivo de radioterapia estereotáxica sin radioterapia holocraneal (WBRT), como tratamiento inicial para pacientes con 5 a 10 metástasis cerebrales no es inferior en resultados al obtenido en el tratamiento de pacientes con 2 a 4 metástasis¹⁷.

La utilización de la radioterapia estereotáxica (SRS) como modalidad única de tratamiento de las metástasis cerebrales múltiples, produce altas tasas de respuesta y control local. Sin embargo, un problema que se plantea en su utilización es el tiempo que se requiere para su ejecución cuando cada lesión se trata con una planificación individualizada, es decir, con múltiples isocentros (un único isocentro para cada lesión).

La arcoterapia conformada dinámica (DCA) es una técnica de tratamiento de radioterapia en la que el colimador multiláminas (MLC) del acelerador lineal conforma de forma dinámica el volumen del tumor, es decir, se adapta a la morfología del volumen tumoral al mismo tiempo que el *gantry* del acelerador va girando alrededor del paciente. La DCA es una técnica de tratamiento

de estereotaxia efectiva para el tratamiento de lesiones pequeñas. Cuando se tratan lesiones múltiples, habitualmente se identifica un isocentro para cada lesión y cada volumen se trata de una forma individual y secuencial. Esta técnica de DCA, de isocentro múltiple (MIDCA), requiere reposicionar al paciente varias veces durante el tratamiento y emplea mucho tiempo, desde alrededor de 20 minutos para una lesión hasta varias horas para lesiones múltiples.

Clark et al²¹ analizaron la posibilidad de realizar tratamientos de radioterapia estereotáxica de metástasis cerebrales múltiples con un único isocentro, mediante la técnica de VMAT (arcoterapia volumétrica de intensidad modulada dinámica) con el objeto de sustituir a las técnicas multicéntricas. Propusieron un nuevo método de tratamiento, mediante el empleo de arcos conformados dinámicos con un único isocentro (SIDCA), para el tratamiento de metástasis cerebrales múltiples en una única sesión.

Con esta técnica, cada metástasis se trata con un grupo de arcos conformados dinámicos de forma que todos los grupos de arcos tienen un único isocentro, que está centrado geoméricamente con relación a todas las lesiones, y los campos de arcos se tratan de forma secuencial en una única sesión (figura 1).

Tanto la planificación como la administración del tratamiento simultáneo de varias lesiones se puede actualmente realizar con la técnica de arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) con un único isocentro multifocal (SIDCA). Esta técnica reduce de forma considerable el tiempo de tratamiento, con una mejor conformación y preservación de los tejidos sanos si se compara con las planificaciones con isocentros múltiples²²⁻²³, obteniéndose altas tasas de control local y de supervivencia a 6 meses.

Debido a los efectos neurocognitivos que produce la WBRT, cada vez con más frecuencia se utiliza la SRS

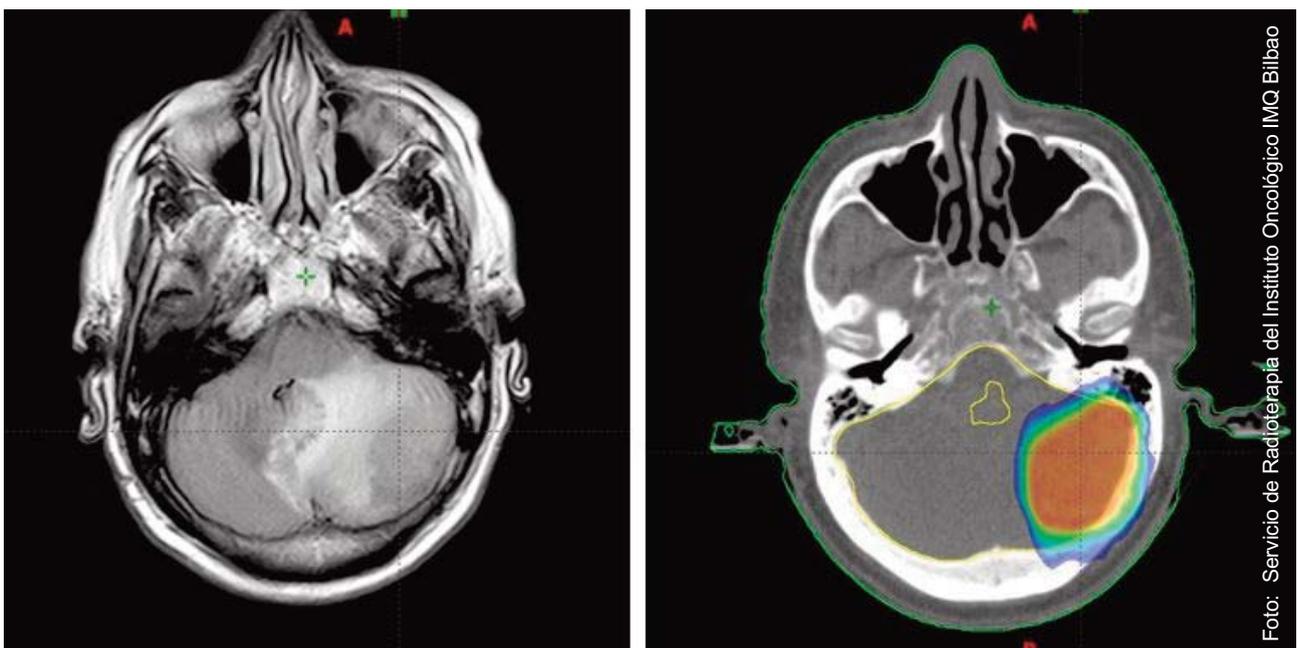


Foto: Servicio de Radioterapia del Instituto Oncológico IMQ Bilbao

Figura 1. Imagen de resonancia magnética craneal en la que se observa una metástasis en el hemisferio cerebeloso izquierdo (imagen izquierda) y el plan de tratamiento con la distribución de dosis para el tratamiento de VMAT con tres semiarcos no coplanares (imagen derecha).

Foto: Servicio de Radioterapia del Instituto Oncológico IMQ Bilbao

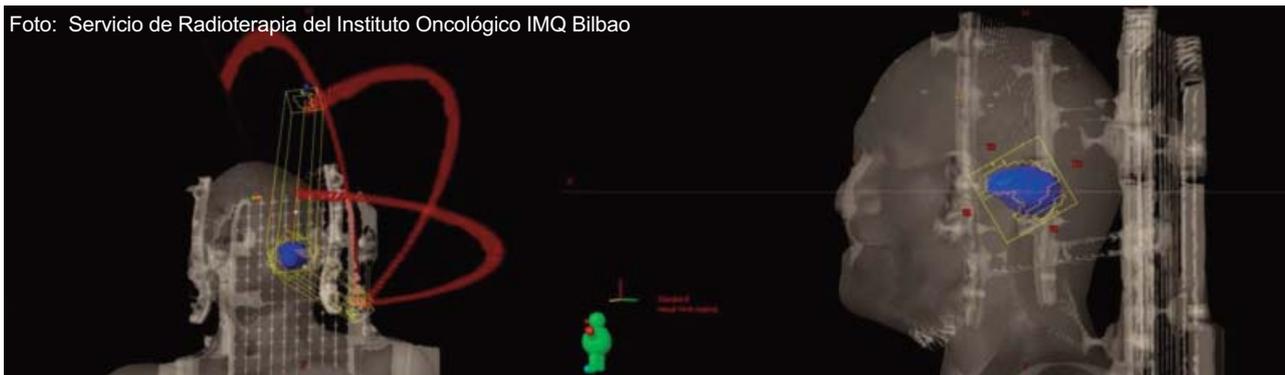


Figura 2. Imagen mostrando el tratamiento de VMAT con tres semiarcos no coplanares de una metástasis en el hemisferio cerebeloso izquierdo.

como modalidad única de tratamiento, y de hecho, para los pacientes con más de 4 metástasis cerebrales²⁴ se está generalizando el empleo de la SRS.

Conclusiones

Las opciones de tratamiento para las metástasis cerebrales desde hace más de 30 años se limitaron al empleo de los esteroides y la radioterapia holocraneal (WBRT), y en raras ocasiones la cirugía. Actualmente, las opciones de tratamiento incluyen las medidas de confort (incluyendo el uso de esteroides), la WBRT y en pacientes seleccionados la cirugía o la radiocirugía (SRS).

En la actualidad, gracias a los avances tecnológicos que se han producido en el ámbito, tanto de la adquisición de imágenes como en los aparatos generadores de radiación, que permiten depositar dosis terapéuticas ablativas con mayor precisión, homogeneidad y seguridad, se dispone de opciones terapéuticas que han demostrado que mejoran el control de la enfermedad cerebral, como en el caso de la radioterapia holocraneal (WBRT), o el control local cerebral, que se obtiene con la radiocirugía (SRS).

Para pacientes seleccionados con metástasis cerebral única (figura 2), el empleo de la cirugía o de la radiocirugía como modalidad única de tratamiento ha demostrado que mejora la supervivencia y, por lo tanto, éstas deben ser las primeras opciones de tratamiento.

En los casos de pacientes seleccionados con metástasis cerebrales múltiples, en los que no se obtiene beneficio en la supervivencia global a pesar de que se obtienen mejoras, tanto en el control de la enfermedad cerebral (caso de la WBRT) o el control local cerebral, como ocurre con la radiocirugía, el objetivo del tratamiento sería la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

- 1 Patchell RA (2003). The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 29:533-540
- 2 Scoccianti S, Ricardi U (2012). Treatment of brain metastases: review of phase III randomized controlled trials. *Radiother Oncol* 102:168-179.
- 3 May N, Tsao, Dirk Rades, Andrew Wirth, Simon S. Lo, Brita L. Danielson, Laurie E. Gaspar, Paul W. Sperduto, Michael A. Vogelbaum MD, Jeffrey D. Radaewski, Jian Z. Wang, Michael T. Gillin, Najeeb Mohideen, Carol A. Hahn, Eric L. Chang. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis (es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology: July-September (2012)* 2, 210-225.
- 4 Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010; 96: 17-32.
- 5 Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010; 96: 33-43.
- 6 Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010; 96:71-83.
- 7 Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010; 96:45-68.
- 8 Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010; 96: 103-114.
- 9 Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with single brain metastasis. *Cancer.* 1996; 78:1470-1476.
- 10 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastasis to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322:494-500.
- 11 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastasis to the brain. *JAMA.* 1998;280: 1485-1489.
- 12 Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29:134-141.

- 13 Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with and without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363:1665-1672.
- 14 Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:2483-2491.
- 15 Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer* 2012; 118:2486-2493.
- 16 Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012; 2:210-225.
- 17 Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, et al. A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1–4 vs ≥ 5 tumors: clinical article. *J Neurosurg* 2013; 118: 1258–68.
- 18 Arjun Sahgal, Hidefumi Aoyama, Martin Kocher, et al. Phase 3 Trials of Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiation Therapy for 1 to 4 Brain Metastases: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 91, No. 4, pp. 710e717, 2015.
- 19 Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD006121
- 20 Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1037–44.
- 21 Clark GM, Popple RA, Young PE, et al. Feasibility of single-isocenter volumetric modulated arc radiosurgery for treatment of multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76: 296–302.
- 22 VanderSpek L, Wang J, Alksne J, et al. Single fraction, single isocenter intensity modulated radiosurgery for multiple brain metastases: Dosimetric and early clinical experience [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(Suppl. 1):265.
- 23 Lagerwaard FJ, Verbakel WF, van der Hoorn E, et al. Volumetric modulated arc therapy (RapidArc) for rapid, non-invasive stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(Suppl. 1):530.
- 24 Alan Nichol, Roy Ma, Fred Hsu, Lovedeep Gondara, Hannah Carolan, Robert Olson, Devin Schellenberg, François Germain, Arthur Cheung, Michael Peacock, Alanah Bergman, Emily Vollans, Rosemin Vellani, Michael McKenzie. Volumetric Radiosurgery for 1 to 10 Brain Metastases: A Multicenter, Single-Arm, Phase 2 Study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 94, No. 2, pp. 312e321, 2016.

REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2017;114(4):149-153



Radioterapia estereotáxica (SBRT) de las oligometástasis pulmonares

Pedro Ensunza^a, Clara Eíto^a, Alicia Olarte^a, Germán Valtueña^a, Patricia Gago^b, Brais Rodríguez^b

(a) Servicio de Oncología Radioterápica, Instituto Oncológico IMQ Bilbao. Clínica Zorrotzaurre

(b) Unidad de Radiofísica, Servicio de Oncología Radioterápica. Clínica Zorrotzaurre

Recibido el 30 de noviembre de 2017; aceptado el 10 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad oligometastásica.
Radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT).
Radioterapia estereotáxica ablativa (SABR).

Resumen:

Se realiza una revisión de las opciones de tratamiento local de la enfermedad oligometastásica pulmonar, resaltando el papel determinante que está adquiriendo la utilización de la radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) en el control local de la enfermedad.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Oligometastatic disease.
Extracranial stereotaxic radiotherapy (SBRT).
Ablative stereotaxic radiotherapy (SABR).

Stereotactic radiotherapy (SBRT) of pulmonary oligometastases

Abstract:

A review of the local treatment options of the pulmonary oligometastatic disease is carried out, highlighting the determining role that the use of extracranial stereotactic radiotherapy (SBRT) in the local control of the disease is acquiring.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Gaixotasun oligometastasi-
tasikoa.
Garezurretik kanpoko
erradioterapia estereo-
taxikoa (SBRT).
Erradioterapia estereo-
taxiko ablatiboa (SABR).

Biriketako oligometastasi- en erradioterapia estereotaxikoa (SBRT)

Laburpena:

Biriketako gaixotasun oligometastasi-
koaren tratamendu lokalaren aukeren azterketa
egiten da, garezurretik kanpoko erradioterapia estereotaxikoa (SBRT) erabilera
gaixotasunaren kontrol lokalean lortzen ari den zeregin erabakigarria azpimarratuz.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

Los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar constituyen un grupo heterogéneo de pacientes por diferentes razones: a menudo presentan lesiones localizadas centralmente, pueden tener una o varias lesiones en cada pulmón, han sido sometidos previamente a lobectomía o neumonectomía, o no son candidatos a tratamiento quirúrgico debido a su deficiente estado general. El tratamiento estándar de la enfermedad tumoral metastásica siempre ha sido la terapia sistémica, no siendo nunca curativa.

Es en el año 1995 es cuando surge el concepto de oligometástasis para hacer referencia a un estado paradigmático de la enfermedad, que se situaría entre la enfermedad loco-regional y el cáncer ampliamente diseminado¹. Se trataría de una etapa temprana en la evolución de la enfermedad metastásica caracterizada por la existencia de metástasis muy limitadas en número y localización, lo que se denomina oligometástasis *de novo*.

El número de metástasis para definir a una enfermedad como oligometastásica varía desde una única lesión metastásica en un único órgano hasta múltiples metástasis en múltiples órganos. Sin embargo el número más aceptado para considerar a una enfermedad como oligometastásica es la existencia de ≤ 5 lesiones, situación que sería susceptible de tratamiento local ablativo mediante cirugía o radioterapia.

Actualmente el concepto de enfermedad oligometastásica comprende cuatro situaciones clínicas diferentes:

- A. Pacientes con un número y localización de las lesiones limitado. El número de lesiones más aceptado es ≤ 5 . El objetivo del tratamiento en este caso sería la prolongación de la supervivencia libre de enfermedad o la curación. Todas las lesiones, incluyendo el tumor primario deberán ser susceptibles de tratamiento local radical, combinado o no con tratamiento sistémico²⁻⁴.
- B. El caso de los pacientes con enfermedad metastásica múltiple, en los que la enfermedad revierte a la situación de oligometastásica tras respuesta al tratamiento sistémico, y que en consecuencia, las lesiones puedan ser tratadas localmente con intención radical.

- C. Pacientes en los que el tumor primario y la mayor parte de la enfermedad metastásica se encuentre controlada, pero en la que una, o un limitado número de metástasis progrese durante el tratamiento sistémico⁵.
- D. Se considera situación de oligorrecurrencia la de aquellos pacientes que han sido tratados de su enfermedad locoregional con intención curativa y de forma metacrónica presentan de 1 a 5 lesiones susceptibles de tratamiento local ablativo⁶.

Por lo tanto, la enfermedad oligometastásica se considera como una fase de la enfermedad tumoral en la que un paciente puede o no tener enfermedad microscópica diseminada controlada mediante tratamiento sistémico, y de 1 a 5 lesiones macroscópicas que podrían ser potencialmente curables mediante tratamientos locales.

Estudios de SBRT/SABR

Un estudio referente de más de 5.000 pacientes elaborado por el Registro Internacional de Metástasis Pulmonares (IRLM) demostró que se pueden obtener supervivencias prolongadas en pacientes con metástasis pulmonares que fueron tratados mediante metastasectomía⁷. Sin embargo, la tasa de supervivencia a 5 años fue solo del 13% para los pacientes con resección incompleta, lo cual sugería que la extirpación completa o la ablación de las metástasis era un importante predictor de supervivencia prolongada.

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis de las series quirúrgicas de centros individuales se vio como resultado la obtención de tasas de supervivencia global a 5 años que oscilaban entre el 27% y el 68% de los pacientes tras resección quirúrgica completa. Los criterios de selección internacionalmente aceptados para la realización de metastasectomía pulmonar incluyen, buen estado general del paciente, ausencia de metástasis extrapulmonares, control del tumor primario, posibilidad de resección completa, y una adecuada función respiratoria⁸.

En los 10 últimos años, la ablación por radiofrecuencia (ARF) y la radioterapia estereotaxica ablativa (SBRT/SABR) han surgido como opciones terapéuticas alternativas a la cirugía. Estos tratamientos locales, cuyo

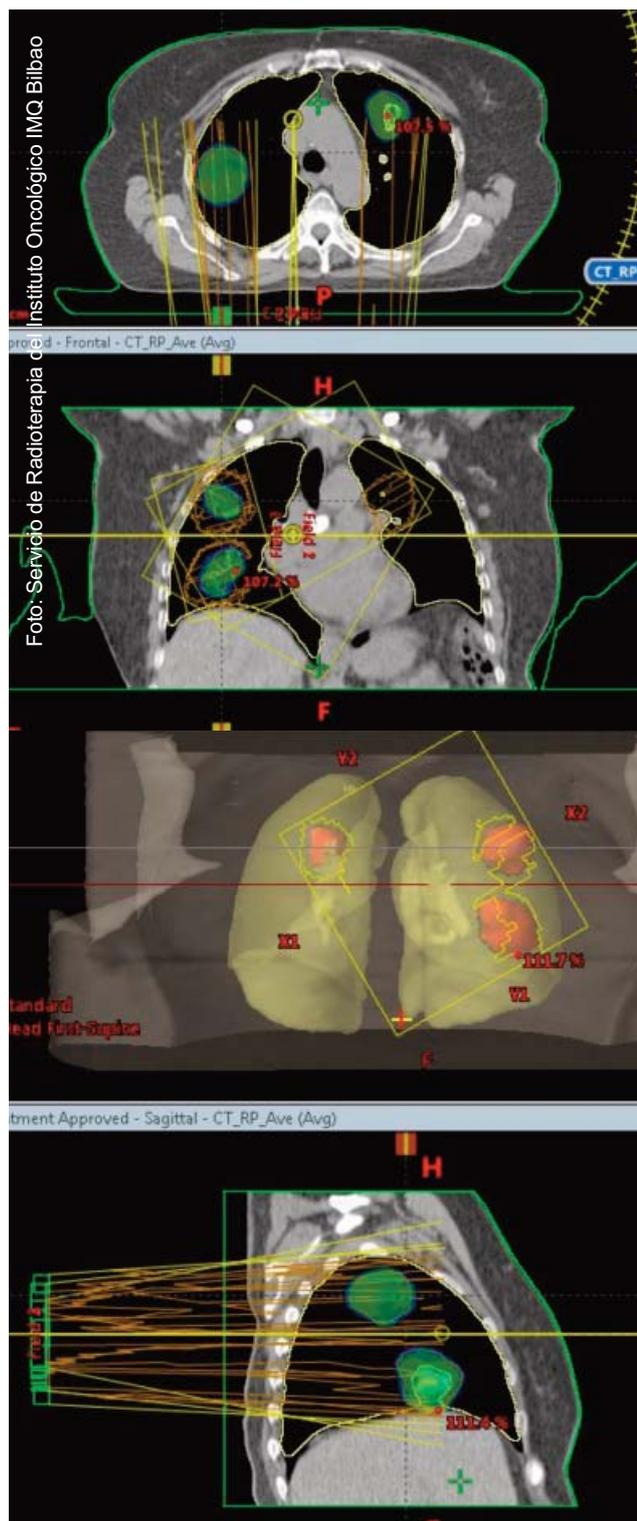


Figura 1. Imagen de tres metástasis pulmonares (dos en el pulmón derecho y una en el pulmón izquierdo), tratadas mediante SBRT/VMAT con tres arcos coplanares y un único isocentro.

objetivo es la eliminación de las lesiones tumorales macroscópicas, están emergiendo como estrategias de tratamiento para la enfermedad oligometastásica, y la SBRT se está posicionando como una opción terapéutica cada vez más utilizada⁹.

Los pacientes que se seleccionan para tratamientos de SBRT son pacientes con metástasis pulmonares ino-

perables, o bien que rechazan tanto la cirugía como la quimioterapia, y pacientes no candidatos a tratamientos de quimioterapia (figura 1).

El papel potencial de la SBRT en el tratamiento de las oligometástasis pulmonares se ha comprobado en varios estudios recientemente publicados¹⁰⁻¹³. Los objetivos que se plantean en estos tratamientos son las tasas de control local y la supervivencia global de los pacientes. Los resultados obtenidos han sido tasas de control local a 2 años del 90%-100% para lesiones centrales y del 70% para lesiones periféricas¹⁴. Las tasas actuariales de supervivencia global a 1, 2 y 5 años fueron del 88%, 73% y 39% respectivamente.

Kyle E. Rusthoven, Brian D. Kavanagh, et al, iniciaron un estudio fase I/II15 de SBRT pulmonar administrado en 3 fracciones, en pacientes con 1 a 3 metástasis pulmonares inoperables, o pacientes que rechazaron la cirugía y la quimioterapia. La SBRT fue planificada y administrada utilizando arcos conformados dinámicos, o bien múltiples haces estáticos no coplanares. En la fase I se realizó un escalado de dosis desde 48 Gy a 60 Gy en 3 fracciones, con incrementos sucesivos de 6 Gy en cada cohorte, sin que se objetivara toxicidad limitante de dosis. En la fase II se prescribió una dosis de 60 Gy en 3 fracciones a todos los pacientes. El esquema de radioterapia utilizado dependió del tamaño y localización de las lesiones. Las lesiones periféricas >3 cm recibieron una dosis de 60Gy en 3 fracciones, mientras que las lesiones periféricas ≤3 cm recibieron una dosis de 30 Gy en 1 fracción. Los tumores de localización central recibieron una dosis de 60 Gy en 5 fracciones, salvo que estuvieran localizados en la proximidad del esófago o en el mediastino, que recibieron una dosis de 56 Gy en 7 fracciones.

La tasa de control local a 2 años para los tumores centrales fue del 100% y para los tumores periféricos tratados con 3 fracciones de 20 Gy fue del 90%. La tasa de control local a 2 años para los tumores tratados con 1 fracción de 30 Gy fue menor, del 74%.

La conclusión a la que llegaron fue que con los tratamientos de dosis altas, fraccionadas, se obtienen excelentes tasas de control local, tanto en los tumores centrales como en los periféricos.

Aproximadamente el 50% de pacientes con cáncer colorrectal presentarán metástasis a distancia y del 5% al 15% metástasis pulmonares¹⁶.

Schlijper et al¹⁷revisaron los trabajos publicados hasta 2011 sobre la aplicación de la cirugía, la radiofrecuencia y la radioterapia estereotáxica en pacientes con oligometástasis pulmonares de cáncer colorrectal, que cumplieran como requisitos de selección un seguimiento mínimo de 24 meses y que incluyeran un mínimo de 50 pacientes. Hallaron 23 estudios que cumplieran los requisitos, de los cuales 4 fueron prospectivos. Las tasas de supervivencia a 2 años para la cirugía oscilaron entre el 64% y el 88% y a los 5 años entre el 29% y 71%. Con la radioterapia estereotáxica ablativa (SABR) se obtuvieron tasas de control local satisfactorias y tasas ponderadas de supervivencia global a 2 años del 53,7%¹³.

Andrea Riccardo Filippi, MD, Serena Badellino, MD, Manuela Ceccarelli, et al. realizaron un estudio para el

tratamiento de oligometástasis pulmonares con SABR⁴. Utilizaron diferentes esquemas de dosis, desde 26 Gy hasta 60 Gy, con un número de fracciones entre 1 y 8. El esquema más frecuente de tratamiento de SABR fue de 26 Gy en 1 fracción. Obtuvieron tasas de supervivencia actuarial a 1, 2 y 5 años del 88%, 73% y 39% respectivamente, con una mediana de supervivencia de 46 meses. Concluyen que el tiempo hasta la progresión tras la SABR es similar al de las series quirúrgicas, y que existe la evidencia de la eficacia y seguridad de la SABR como primera opción terapéutica local en los pacientes con enfermedad oligometastásica pulmonar del cáncer colorrectal.

Los pacientes con enfermedad oligometastásica pulmonar (< 5 metástasis) son susceptibles de ser tratados con una combinación de tratamientos locales y tratamiento sistémico¹⁸⁻¹⁹.

En un ensayo fase II publicado por Gómez DR et al²⁰ de pacientes con ≤ 3 lesiones pulmonares, en los que tras tratamiento sistémico se realizó tratamiento local de consolidación versus vigilancia, se comprobó que en el grupo de tratamiento local se prolonga la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en 8 meses si se compara con los pacientes que no llevan tratamiento local (mediana de SLE de 3,9 meses sin tratamiento local vs. 11,9 meses con tratamiento local)²¹.

Retos de futuro

La característica principal de la enfermedad oligometastásica, se trate de una lesión única o de un limitado número de lesiones (≤ 5), es la de su susceptibilidad a ser tratada mediante tratamientos locales ablativos, que incluyen la resección o la radioterapia estereotáxica (SABR). Los estudios realizados con tratamientos locales ablativos de las oligometástasis pulmonares, como la cirugía y la radioterapia estereotáxica ablativa (SABR) han objetivado mejores tasas de control local (74% al 100%)²² y supervivencia libre de progresión, así como de supervivencia global, con tasas de toxicidad aceptables.

Recientemente, diversos fármacos (inhibidores de los puntos de control inmunológicos y diversos anticuerpos monoclonales que inhiben la proteína PD-L1, como nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab, han demostrado que producen una mejoría de la supervivencia en comparación con la quimioterapia, y nos plantea el posible papel de la inmunoterapia en la enfermedad oligometastásica.

La combinación de la radioterapia y la inmunoterapia es un área de trabajo que está comenzando a ser explorada, ya que la muerte celular inducida por la radioterapia puede tener un efecto inmunogénico. En este sentido, la SABR parece ser la modalidad más apropiada de radioterapia, ya que ha demostrado que induce la expresión celular del complejo mayor de histocompatibilidad I, la adhesión molecular, las moléculas coestimuladoras, los mediadores inflamatorios, las citoquinas inmunomoduladoras, y los receptores de muerte celular, aumentando la respuesta inmune antitumoral²³.

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con inmunoterapia en los que se trata con ra-

dioterapia una localización tumoral, se ha observado el denominado efecto abscopal, es decir, una respuesta inmunológica que produce una regresión del tumor en otras localizaciones distintas a la tratada con radioterapia²⁴. En definitiva, la sinergia entre la SBRT y la inmunoterapia puede tener un papel relevante en el tratamiento de las oligometástasis pulmonares.

Conclusión

La SABR es una opción de tratamiento local segura y efectiva para las oligometástasis pulmonares, obteniéndose altas tasas de control local con una baja toxicidad. Es necesario realizar seguimientos más largos de los pacientes tratados con esta técnica para definir mejor el papel de la SABR en el tratamiento de las oligometástasis.

Será necesario explorar las opciones de combinación del tratamiento de SABR con tratamientos sistémicos como la quimioterapia y/o la inmunoterapia.

Bibliografía

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8-10.
- Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, et al: Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:1041-1046, 2002
- Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al: Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: A 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:666-670, 2001.
- Andrea Riccardo Filippi, MD, Serena Badellino, MD, Manuela Ceccarelli, MD, Alessia Guarneri, MD, Pierfrancesco Franco, MD, Chiara Monagheddu, MSc, Rossella Spadi, MD, Riccardo Ragona, MSc, Patrizia Racca, MD, and Umberto Ricardi, MD. Stereotactic Ablative Radiation Therapy as First Local Therapy for Lung Oligometastases From Colorectal Cancer: A Single-Institution Cohort Study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 91, No. 3, pp. 524e529, 2015.
- Parikh RB, Cronin AM, Kozono DE, et al. Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:880-
- Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40:107-11
- Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases: The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:37-49, 1997.
- Kaifi JT, Gusani NJ, Deshaies I, et al. Indications and approach to surgical resection of lung metastases. *J Surg Oncol* 2010; 102:187-195.
- Timmerman R, HuC, Michalskij, et al: Long-term results of RTOG 0236: A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I non-small

- cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90:S30,2014.
- 10 Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, et al. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist* 2012; 17: 1100-1107.
 - 11 Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1091- 1099.
 - 12 Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14:e28-e37.
 - 13 Lo SS, Teh BS, Mayr NA, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Discov Med* 2010; 10:247-254.
 - 14 Nuytens JJ, van der Voort van Zyp NC, Praag J, et al. Outcome of four-dimensional stereotactic radiotherapy for centrally located lung tumors. *Radiother Oncol* 2012;102:383-387.
 - 15 Kyle E, Rusthoven, Brian D, Kavanagh, Stuart H, Burri, Changhu Chen, Higinia Cardenes, Mark A. Chidel, Thomas J. Pugh, Madeleine Kane, Laurie E. Gaspar, and Tracey E. Schefter. Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Metastases. *J Clin Oncol* 27:1579-1584, 2009.
 - 16 Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375:1030-1047.
 - 17 Schlijper R, Grutters J, Houben R, et al. What to choose as radical local treatment for lung metastases from colo-rectal cancer: Surgery or radiofrequency ablation? *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 60-67.
 - 18 Lo SS, Moffatt-Bruce SD, Dawson LA, et al. The role of local therapy in the management of lung and liver oligometastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;8:405-416.
 - 19 Ricardi U, Filippi AR, Franco P. New concepts and insights into the role of radiation therapy in extracranial metastatic disease. *Exp Rev Anticanc Ther* 2013;13:1145-1155.
 - 20 Gómez DR, Blumenschein GR, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17:1672-82.
 - 21 Sheu T, Heymach JV, Swisher SG, et al. Propensity score-matched analysis of comprehensive local therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer that did not progress after front-line chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90:850-7.
 - 22 Mattia F, Osti, Alessia Carnevale, Maurizio Valeriani, Vitaliana De Sanctis, Giuseppe Minniti, Enrico Cortesi, Massimo Martelli, Riccardo Maurizi Enrici. Clinical Outcomes of Single Dose Stereotactic Radiotherapy for Lung Metastases. *Clinical Lung Cancer*, Vol. 14, No. 6, 699-703, 2013.
 - 23 Finkelstein SE, Timmerman R, McBride WH, et al. The confluence of stereotactic ablative radiotherapy and tumor immunology. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011:1-7.
 - 24 Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res* 2013; 1:365-72.

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2017;114(4):154-157

Urología: de dónde venimos y hacia dónde vamos

José Gregorio Pereira-Arias, Mikel Gamarra-Quintanilla, Andrea Sánchez-Vázquez, Jorge Mora-Christian, Felipe Urdaneta-Salegui, Gaspar Ibarluzea-González, Ander Astobieta-Odrizola

Urología Clínica Bilbao SL. Clínica IMQ Zorrotzaurre. Bilbao, Bizkaia

Recibido el: 30 de noviembre de 2017; aceptado el 5 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Urología.
Cirugía robótica.
Big data.
Futuro.

Resumen:

En décadas recientes, la urología como especialidad ha ganado una gran relevancia al margen de la cirugía general. Este progreso es consecuencia de la alta prevalencia de las enfermedades urológicas y su enorme impacto económico y social; a la vez de innovaciones tecnológicas significativas y terapias médicas empleadas para tratar las patologías del sistema genitourinario.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Urology.
Robotic surgery
Big data
Future.

Urology: where do we come from and where are we going

Abstract:

In recent decades, urology as a specialty has gained great relevance outside of general surgery. This progress is a consequence of the high prevalence of urological diseases and their enormous economic and social impact; at the same time of significant technological innovations and medical therapies used to treat the pathologies of the genitourinary system.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Urologia.
Kirurgia robotikoa.
Big data.
Etorbizuna.

Urologia: nora gatozen eta norantz goazen

Laburpena:

Hamarkadotan, urologiak, espezialitate gisa, garrantzi handia eskuratu du kirurgia orokorretik at. Aurrerapen hori, gaixotasun urologikoen prebalentzia handiaren eta horrek ekonomian eta gizartean duen eragin itzelaren ondorio da, baita berrikuntza teknologiko nabarmenen eta sistema genitourinarioko patologiak tratatzeko terapia medikoen ondorio ere.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

En décadas recientes, la urología como especialidad ha ganado una gran relevancia al margen de la cirugía general. Este progreso es consecuencia de la alta prevalencia de las enfermedades urológicas y su enorme impacto económico y social; a la vez de innovaciones tecnológicas significativas y terapias médicas empleadas para tratar las patologías del sistema genitourinario. Se estima que entre el 3-5% de las consultas en atención primaria son por motivos urológicos, lo que significa que un médico de atención primaria emplea de 1-2 horas por semana a asistir a problemas urológicos en sus pacientes.

Predecir el futuro, es siempre un ejercicio imaginativo sujeto a múltiples errores e interpretaciones. Cuando el 4 de julio de 1969, Neil Armstrong posaba el pie por primera vez en la luna; los futurólogos auguraban un año 2000 lleno de estaciones espaciales y coches voladores, pero esto no ha ocurrido. Sin embargo, nadie fue capaz de predecir la irrupción de internet y el impacto brutal que ha tenido en nuestra vida diaria. Lo que es cierto, es que conocer el pasado y los desarrollos acontecidos, nos permitirán aventurarnos en este viaje imaginativo de futuro al que están ustedes invitados.

No existe un escenario en las especialidades quirúrgicas donde se haya producido mayor número de acontecimientos evolutivos en el menor tiempo posible, como ha acontecido en la Urología en los últimos años. Esta misma reflexión, ya la pronunció Sir Peter Freyer en el discurso inaugural de la Sección de Urología de la Real Sociedad de Medicina, el 27 de mayo de 1920. En aquel discurso para celebrar la Urología como una especialidad diferenciada de la cirugía general, disertó sobre los avances en el drenaje y abordaje suprapúbico en la retención urinaria y los cálculos, el tratamiento de las estenosis uretrales vía endoscópica, el diseño de los primeros endoscopios para visualizar por primera vez en el interior del cuerpo humano (cistoscopia de Nitze-Leiter), la litotomía perineal y lateral, las nefrectomías por cánceres renales, los avances en los rayos X para el diagnóstico; así como el diseño de múltiples catéteres y sondas para el tratamiento de la obstrucción de las vías urinarias y de las litiasis. Para finalizar su discurso, se aventuró a afirmar "que no existe una especialidad de la cirugía en la cual se halla producido un mayor progreso para intentar aliviar el sufrimiento humano".

Casi un siglo después, podemos afirmar sin temor a equivocarnos, que tenía razón. Lo que ocurrió a posteriori, ha sido todavía más vertiginoso e inimaginable. La Urología, como todas las especialidades quirúrgicas ha evolucionado de la mano de la tecnología de una manera llamativa siendo pionera en muchos avances.

Por otro lado, no sólo su faceta más quirúrgica ha eclosionado, sino que toda su parte médica ha alcanzado unas cotas sin parangón. En el ámbito quirúrgico, el abordaje mediante cirugía abierta de los cálculos urinarios ha sido prácticamente sustituido por la litotricia extracorpórea por ondas de choque (las famosas "bañeras") desde su aparición en los años 80, y por la cirugía mínimamente invasiva endourológica. El diseño de videoendoscopios flexibles (cistonefroskopios y ureterorenoscopios) de calibres cada vez más reducidos, así

como el desarrollo de fibras de láser de 220 micras nos permiten a día de hoy, acceder a la completa totalidad de la vía urinaria por vía transuretral o percutánea, pudiendo resolver cualquier cálculo o patología a dicho nivel, algo inimaginable hace 30-40 años.

De igual modo, el desarrollo de los instrumentos endoscópicos, los diferentes tipos de láseres de vaporización, enucleación y fragmentación han permitido reducir la morbilidad en el tratamiento de la patología prostato-vesical obstructiva, tumoral y litiásica, relegando a un segundo lugar la cirugía abierta clásica. Igualmente pioneros en trasplante de órganos.

A principios de los 90 se desarrolla todo el abordaje laparoscópico de la patología tumoral renal, vesical y prostática. En 1991 se realiza la primera nefrectomía radical laparoscópica; y a finales de 1997 la primera extirpación de la glándula prostática tumoral por la misma vía. Si bien en este escenario, se había adelantado la cirugía general con la colecistectomía laparoscópica, la evolución posterior ha sido vertiginosa en nuestra especialidad. Así, al comienzo del 2002 se aprueba el empleo de los sistemas quirúrgicos robot-asistidos (DaVinci) (figura 1) que irrumpen en la urología, haciendo de nuestra disciplina la pionera en el abordaje laparoscópico robótico, aportando mayor precisión y menor morbilidad a los procedimientos que ya ejercíamos entonces.

El abordaje laparoscópico permitió reducir el dolor postoperatorio, acortar la estancia hospitalaria, y ahora con la evolución robot-asistida, se puede incrementar la precisión, reducir el sangrado, reducir las complicaciones y abordar procedimientos más complejos. Imaginar las múltiples aplicaciones y mejoras que se pueden implementar en estos sistemas produce vértigo. La cirugía del suelo pélvico para el tratamiento de los prolapso y la incontinencia urinaria, posicionan a la urología como piedra angular, dada la presencia de esta patología en la mujer en un 30-60% de los casos a lo largo de su vida.

En el escenario de la evolución de los tratamientos médicos, nuestra especialidad tampoco ha permanecido inmóvil. Si en 1966 le otorgaban el premio Nobel de medicina al Dr Charles Huggins por descubrir la influencia hormonal de los andrógenos en el cáncer de próstata y las posibilidades terapéuticas derivadas; han sido necesarios varios años para esperar a la eclosión de múltiples fármacos como tratamiento de segunda línea (abiraterone, enzalutamida, cabazitaxel...) cuando fracasaba la deprivación o castración hormonal.

Del mejor conocimiento de la fisiopatología tumoral, las mutaciones y las diferentes vías de crecimiento de las células tumorales, se han derivado los últimos avances en el manejo del cáncer renal, hasta hace poco más de una década en terreno estéril (inhibidores de la tirosinasa, mTOR...).

De igual modo, la tecnología diagnóstica mediante pruebas de imagen se ha desarrollado. TAC y reconstrucciones 3D, resonancia magnética, marcadores 5-ALA para facilitar el diagnóstico endoscópico de los tumores de vejiga, PET-TAC, etc., han evolucionado y adelantando a un escenario más precoz, facilitando el abordaje terapéutico posterior las enfermedades oncológicas.



Foto: www.intuitivesurgical.com

Figura 1. Sistema quirúrgico Da Vinci con doble consola, cuatro brazos robóticos y torre auxiliar.

Igualmente, otros escenarios médico-urológicos se han visto favorecidos por la evolución terapéutica como la vejiga hiperactiva o neurógena (anticolinérgicos y beta-adrenérgicos, inyección de bótox, implante neuroestimuladores medulares), vacunas para infecciones urinarias de repetición, tratamiento farmacológico de la disfunción eréctil (sildenafil, vardenafil, tadalafilo...) y un sinnúmero de entidades nosológicas de mayor prevalencia a medida que incrementa la longevidad.

Sería interminable destacar aquí todos estos avances en la urología. Lo que sin duda también es importante para planificar el futuro son otros aspectos con influencia real en el mismo. Por un lado datos demográficos como el mayor envejecimiento de la población esta incrementando la incidencia de patologías urológicas y tumorales.

En la actualidad el cáncer con mayor prevalencia en la población es el de próstata, a la par del cáncer de mama según datos del 2012 (SEOM). Entre los 8 primeros cánceres de mayor prevalencia, la urología suma al ya citado de próstata, el cáncer vesical y el renal-vía urinaria (www.seer.cancer.gov).

En el diagnóstico precoz del cáncer prostático se vislumbran avances con nuevos biomarcadores más allá del PSA (4Kscore, PCA3, Select Mdx...), nuevas técnicas de imagen como los ultrasonidos de alta resolución (29 MHz en lugar de los 7-9 MHz de los dispositivos convencionales), Proscint (PET-TAC con PSMA), RM Uspio, y marcadores de pronóstico (Prolaris*, Oncotype...) que nos van a permitir detectar con mayor precocidad los cánceres clínicamente significativos para poder predecir su comportamiento y plantear una terapia individualizada en cada paciente.

A nivel de cáncer renal, el diagnóstico en estadios más precoces nos ha permitido extirpar el tumor conservando el riñón, y es aquí donde la cirugía robótica, ayudada por técnicas de identificación vascular y tisular en tiempo real (inmunofluorescencia FireFly*), ecografía endocavitaria y reconstrucción 3D (figura 2); ofrece un avance significativo.

El futuro quirúrgico de la especialidad camina de la mano de la tecnología. Así la laparoscopia se está robotizando, se emplearán sistemas ópticos 3D de resolución

4K magnificados y con sensores ópticos de control de movimiento. Los instrumentos se miniaturizarán, serán flexibles, articulados, semirobotizados, inalámbricos y con sensibilidad háptica; y se realizará el acceso por un solo orificio en la pared abdominal (puerto único); todo ello para reducir la agresión al paciente e incrementar la precisión del procedimiento.

De igual modo, la tecnología de la información se sumará y permitirá automatizar procedimientos diagnósticos (Big data interpretando imágenes del scanner), creando algoritmos que permitan incluso automatizar con mayor precisión determinados pasos de un procedimiento quirúrgico (como el implante de prótesis de cadera robótica). En este escenario tenemos compañías como la Verb Surgical* (Google + Johnson & Johnson) plataformas digitales que integran información, imagen, videos, reconstrucción 3D, realidad virtual en tiempo real, y que permiten conectividad y difusión global del conocimiento. Se integrará información en tiempo real de las estructuras anatómicas y marcadores que permitan el reconocimiento tisular para identificar el tejido tumoral (biopsia óptica) y no dañar estructuras vasculares o nerviosas adyacentes.

El proyecto Smart Surg* que ha empleado las Google Glasses (telemedicina, urgencias y ámbito quirúrgico) demostrando utilidad en acceso a información anatómica, historial médico, multimedia y difusión conocimiento en tiempo real.

En oncología dispondremos de una clasificación genómica del tumor concreto a modo de "antibiograma" tumoral, que nos permita seleccionar y combinar los mejores fármacos para realizar el tratamiento más individualizado en cada paciente.

La realidad virtual, las impresión 3D (fármacos a las dosis precisas, modelos de órganos) y la realidad aumentada serán los pilares de la difusión y adquisición del conocimiento. Mención aparte será la evolución que nos ofertará la nanotecnología y nanorobótica. Gracias al Big/Smart Data pasaremos de una medicina intuitiva basada en los síntomas y de una medicina basada en la evidencia (estudios randomizados), a una medicina de precisión, predictiva, personalizada y preventiva basada

en algoritmos. En la actualidad la información médica censada en PubMed es de 5.000 publicaciones al día (22 millones), se estima que se incrementa entre 1,2 y 2,4 Exabytes al año. Lo que significa que es imposible mantenernos al día si la ayuda del “machine learning” y sus algoritmos. Sistemas inteligentes de filtrado y análisis de la información médica permitirán una selección más eficiente. Las redes sociales estarán cambiando la interacción médico-paciente (que pasará de presencial a telemedicina) y debemos estar preparados.

Las y los urólogos del futuro tendrán que liderar la cirugía mínimamente invasiva, endourología, abordaje percutáneo renal, laparoscopia avanzada y cirugía robótica. De igual modo, conocer y desarrollar la tecnología diagnóstica por imagen, nuevos biomarcadores, liderar equipos multidisciplinares de oncología, conocer la biología tumoral y manejar multitud de fármacos quimioterápicos oncológicos.

De igual modo, saber implementar y dominar todas las oportunidades que la tecnología informática, robótica, y de procesamiento de datos puedan ofrecer; y aplicarla en los avances que permitan seguir aliviando el sufrimiento de nuestros pacientes, tal y como ya vaticinaba Sir Peter Freyer hace 97 años. Tendremos que ser “knowmad” (nómadas del conocimiento) y todo esto sin perder lo más importante en nuestra profesión, que es la empatía y el trato humano a nuestros pacientes, cada vez más informados.

Es posible, que todas estas condiciones requieran más de una vida de dedicación, haciéndose necesario una implicación de las instituciones académicas, políticas, sanitarias y sociales para poder ponderar y valorar esta disciplina tan emergente en el papel que se merece.

Bibliografía

- 1 Abrams P; Brausi M, Buntrock S et al. The future of urology. *Eur Urol* 2012;61:534-540.
- 2 Gohil R, Khan RS, Ahmed K et al. Urology training: past, present and future. *BJU Int* 2011;109;1444-8.



Figura 2. Reconstrucción 3D de tumor renal para facilitar la cirugía conservadora robot-asistida.

- 3 Ficarra V, Mirone V, Dasgupta P. Urologist of tomorrow-the case for educational intervention. *BJU Int* 2016; 112:368-370.
- 4 Peinado F, Fernández A, Teba F et al. El urólogo del futuro y las nuevas tecnologías. *Arch Esp de Urol* 2018;7(1): en prensa.
- 5 Dimier V, Dimitrov MD. Medical internet of things and Big data in healthcare. *Healthc Inform Res* 2016;22(3)156-163.

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2017;114(4):158-162

Nuevas técnicas de imagen cardiaca

Ainhoa Rubio-Ereño

Unidad de Cardiología. Clínica IMQ Zorrotzaurre. Bilbao, Bizkaia

Recibido el: 30 de noviembre de 2017; aceptado el 5 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Ecocardiografía 3D.
TAC coronario.
RM cardiaca.

Resumen:

En este artículo se tratan tres técnicas avanzadas que se utilizan como complemento a pruebas clásicas como el electrocardiograma y ecocardiograma: la ecocardiografía en tres dimensiones (3D), la tomografía axial computarizada (TAC) de las coronarias y la resonancia magnética (RM) cardiaca.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

3D echocardiography.
Coronary CT.
Cardiac MRI.

New cardiac imaging techniques

Abstract:

This article discusses three advanced techniques that are used as a complement to classic tests such as the electrocardiogram and echocardiogram: three-dimensional echocardiography (3D), computerized axial tomography (CT) of the coronary arteries and cardiac magnetic resonance (MR).

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

3D ekokardiografia.
Koronarioetako OTA.
Bihotzeko EM.

Bihotzeko irudiaren gaineko teknika berriak

Laburpena:

Artikulu honetan, ohiko proben –elektrokardiograma eta ekokardiograma, besteak beste– osagarri erabili ohi diren hiru teknika aurreratu dira mintzagai: hiru dimentsioko (3D) ekokardiografia, koronarioetako ordenagailu bidezko tomografia axiala (OTA) eta bihotzeko erresonantzia magnetikoa (EM).

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

En los últimos años, la cardiología ha sufrido una revolución en el campo del diagnóstico, a raíz de la aparición de nuevas técnicas de imagen utilizadas ya de forma rutinaria en el paciente cardiológico. Estos métodos diagnósticos son utilizados además por otras especialidades como anestesia, medicina interna neurología o neumología como parte del estudio de sus pacientes. En este artículo se van a tratar tres técnicas avanzadas que se utilizan como complemento a pruebas clásicas como el electrocardiograma y ecocardiograma: La ecocardiografía en tres dimensiones (3D), tomografía axial computarizada (TAC) de las coronarias y resonancia magnética (RM) cardiaca.

1. Ecocardiograma 3D

La ecocardiografía es una técnica de diagnóstico que utiliza los ultrasonidos para obtener imágenes de las diferentes estructuras cardiacas. Así se puede conocer la forma, tamaño, función o fuerza del corazón además del movimiento y funcionamiento de sus válvulas. Es una prueba clásica en modo 2D y *doppler* color a la que en los últimos años se ha unido el modo tridimensional o 3D (figura 1).

La ecografía tridimensional consiste en la obtención de múltiples imágenes en dos dimensiones que se procesan para reconstruir las diferentes estructuras cardiacas en tres dimensiones. Esta técnica nos permite conocer la anatomía cardiaca con precisión y tener una visión volumétrica y detallada de las estructuras a estudiar con la visión espacial que esto nos aporta. La ecografía 3D es especialmente útil en los siguientes escenarios: estudio de estructuras anatómicas complejas y utilización como guía en el intervencionismo de patología cardiaca estructural.

1. 1.- Estudio de estructuras anatómicas complejas

La válvula mitral es una estructura compleja en su anatomía y la visión tridimensional aporta gran información para comprender al detalle su patología. Esto es fundamental a la hora de la planificación de la estrategia quirúrgica más adecuada para su reparación.

El septo interauricular presenta en ocasiones perforaciones o comunicaciones denominadas "comunicación inter-auricular" (CIA) para cuyo estudio es de gran utilidad esta técnica. Nos ayuda a localizar la comunicación y a medir sus dimensiones con mayor precisión.

Pacientes con cardiopatías congénitas. Debido a la complejidad de las mismas y a las infinitas variaciones que existen, la ecocardiografía en 3D permite comprender con precisión cada caso y ayuda a la hora de planificar la técnica quirúrgica necesaria.

1. 2.- Utilización como guía en el intervencionismo percutáneo de patología estructural

Los pacientes operados de las válvulas cardiacas tienen en ocasiones fugas perivalvulares (o *leaks* perivalvulares) que pueden ocasionar la reaparición de la sintomatología. El cierre de estos *leaks* puede realizarse mediante cateterismo insertando un dispositivo ocluser a ese nivel. La ecografía 3D permite localizar la fuga en

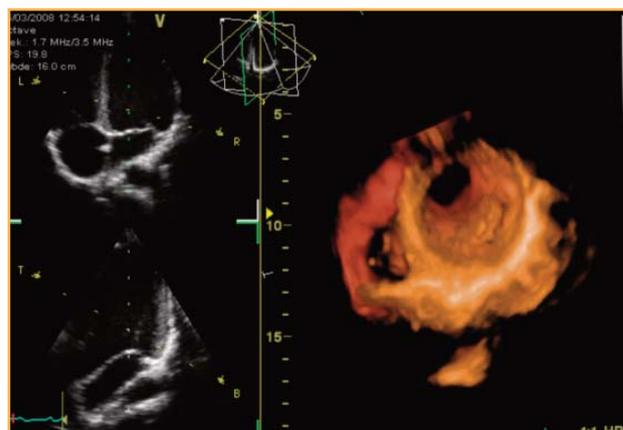


Figura 1. Ecocardiograma transtorácico 2D a la izquierda, en blanco y negro. Reconstrucción 3D a la derecha del cuadro.

la circunferencia de la válvula y medir con precisión el tamaño del defecto. Además se utiliza como guía a la hora de acceder al orificio con el material para su reparación durante el procedimiento percutáneo.

Por otro lado, la ecografía 3D es imprescindible durante la novedosa técnica "Mitraclip", un dispositivo que se aplica con objetivo de tratar la insuficiencia mitral en aquellos pacientes que debido a sus características no son candidatos a ser operados. En el proceso de Mitraclip la ecografía 3D permite seleccionar con éxito los pacientes (observar si cumplen los requisitos necesarios), su vigilancia durante el procedimiento de implantación del mitralclip en la válvula y la posterior comprobación del correcto funcionamiento y resultado.

También es útil como guía para realizar por vía percutánea el cierre de las comunicaciones interauriculares ya que ayuda en la medición del defecto, posicionamiento de los catéteres y posicionamiento en situación correcta del dispositivo de cierre de CIA.

2. TAC cardiaco y coronario

La TAC coronaria es una técnica de reciente incorporación al estudio de la cardiopatía isquémica que por sus excelentes resultados ha sufrido una evidente expansión.

La técnica consiste en realizar una tomografía o escáner del tórax a la vez que se inyecta contraste yodado que rellena las cavidades cardiacas, vasos torácicos y arterias coronarias. Mediante un procesamiento informático avanzado de las imágenes axiales obtenidas se logra la reconstrucción tridimensional de las diferentes estructuras.

La adquisición de las imágenes de TAC coronaria se realiza en la diástole del ciclo cardiaco, que es cuando el corazón presenta menor movimiento y esto es posible cuando el paciente tiene una frecuencia cardiaca baja y regular. Para ello se recomienda premedicar a los pacientes con frenadores del nodo sinusal (como la ivabradina) o frenadores del nodo auriculoventricular (como los betabloqueantes) para obtener una frecuencia cardiaca menor de 65 latidos por minuto.

De este modo la TAC coronaria es útil para el estudio anatómico de las siguientes estructuras:

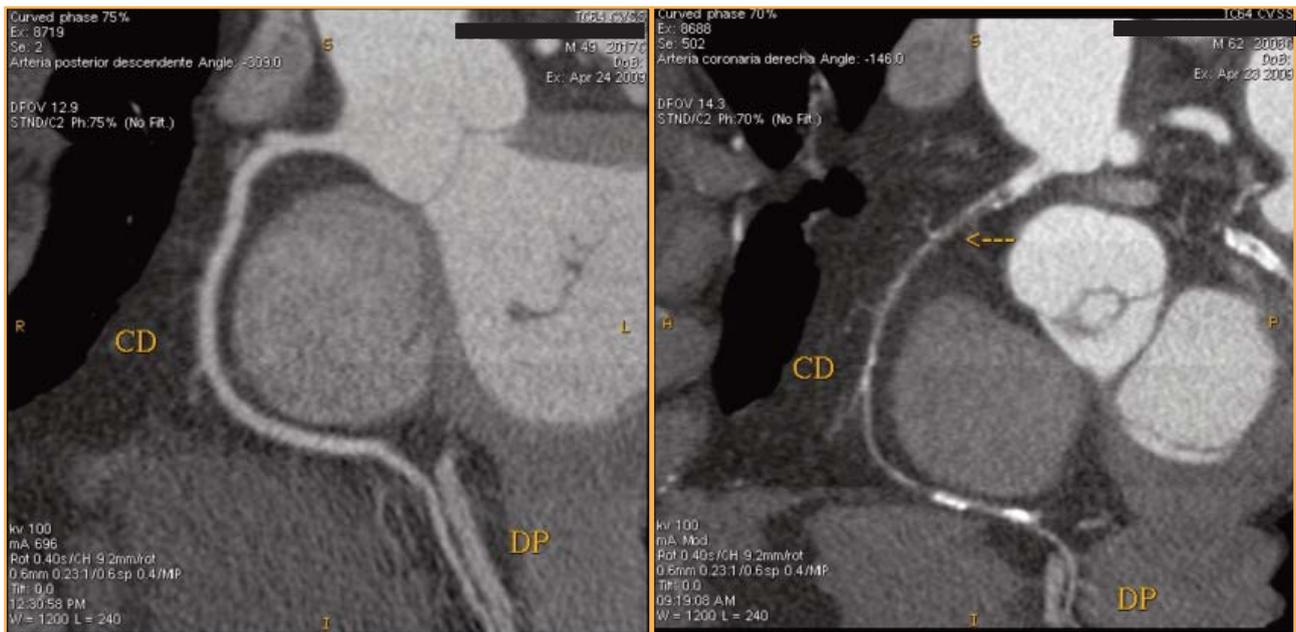


Figura 2. TAC coronario: coronaria derecha (CD) sana a la izquierda. Coronaria derecha ocluida a la derecha.

- Anatomía de las arterias y venas coronarias (figuras 2, 3 y 4). Su principal utilidad y para lo que se utiliza en más del 90% de los casos es para el análisis de las arterias coronarias. Mediante la TAC se logra visualizar la pared arterial y las placas de ateroma que están en ella. Así se pueden distinguir según su densidad tres tipos de placas: las lipídicas, las fibrosas y las calcificadas. Además, somos capaces de valorar si dichas placas de ateroma provocan un estrechamiento de la luz (remodelado negativo) y el grado de éste, o si por el contrario crecen excéntricamente sin llegar a obstruir la luz del vaso (remodelado positivo). Mediante esta técnica se clasifican las estenosis en leve (25-49%), moderada (50-69%) o severa ($\geq 70\%$).
- Anatomía cardiaca. La gran resolución espacial de esta técnica permite valorar con exactitud las diferentes estructuras y cavidades que conforman el corazón. Es especialmente útil para la valoración del número y lugar de drenaje de venas pulmonares en caso de sospecha de anomalía congénita, valoración de trombos y masas intracavitarias, dimensión de cavidades y valoración de espesores parietales etc.
- Función ventricular. Aunque ésta no sea su principal utilidad, mediante las adquisiciones helicoidales se pueden valorar la contractilidad global y regional, con cálculo de diámetros, volúmenes ventriculares y fracción de eyección.

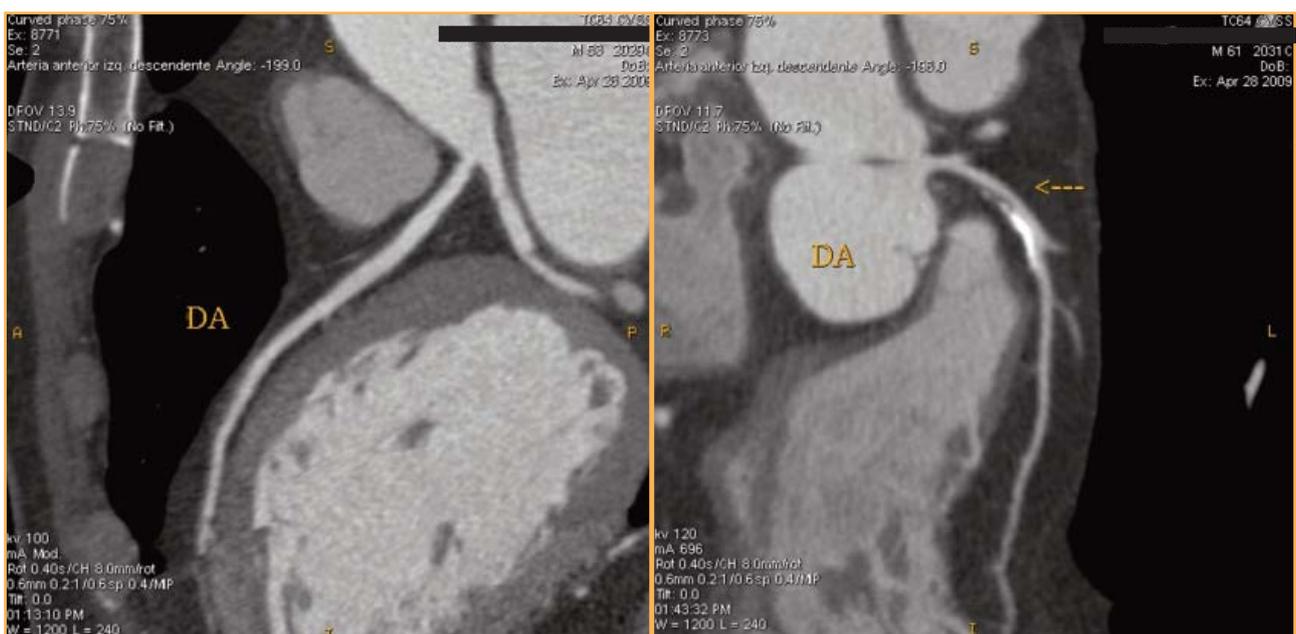


Figura 3. TAC coronario: arteria descendente anterior (DA) sana a la izquierda. Descendente anterior con placa mixta en la imagen de la derecha, con componente fibrolipídico (gris oscuro) en la parte superior y componente cálcico (blanco brillante) en la parte inferior de la placa. Origina estenosis no significativa.

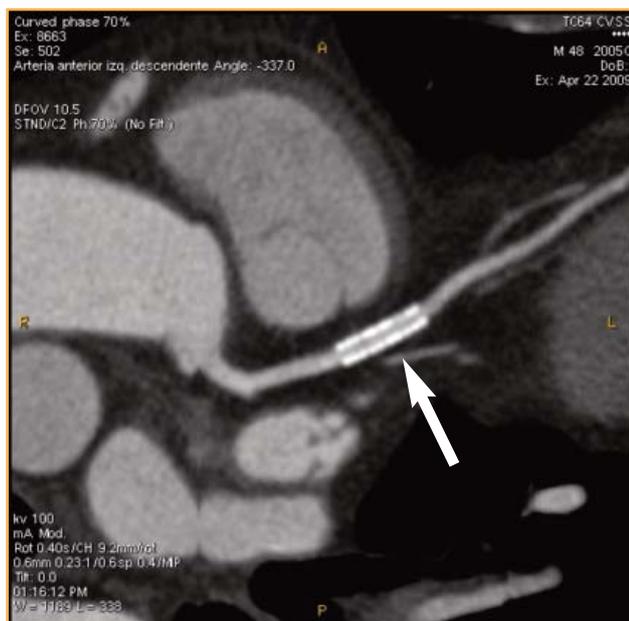


Figura 4. Stent coronario permeable en arteria descendente anterior.

- Por último, la TAC cardiaca aporta información sobre la anatomía valvular: alteraciones congénitas (válvula bicúspide, etc.) y adquiridas (grado y localización de las calcificaciones valvulares, calcificación del anillo, etc.), algo necesario en pacientes con mala ventana acústica ecocardiográfica o con diagnósticos dudosos.
- A la vez que valoramos el corazón podemos estudiar la anatomía de la aorta torácica y vasos pulmonares principales descartando aneurismas, embolias pulmonares, etcétera.

Los principales limitantes para la correcta adquisición de las imágenes los encontramos en dos puntos:

- Según características de las arterias. La presencia de calcificación coronaria extensa dificulta la interpretación de los estudios ya que el calcio provoca una sombra o artefacto que impide valorar adecuadamente la luz arterial. Algo similar sucede con los stents metálicos coronarios que si son de pequeño tamaño (<3 mm) se visualizan igualmente con dificultad por el artefacto del metal.
- Según características de los pacientes. Precisa un ritmo cardíaco regular durante el tiempo de adquisición de imágenes por lo que la fibrilación auricular y la extrasistolia dificulta que dicha adquisición sea de adecuada calidad. Además el paciente debe tener capacidad para mantener una correcta apnea durante 5-10 segundos.

3. Resonancia magnética cardiaca

La RM cardiaca (figuras 5 y 6) es una de las técnicas más completas para el estudio cardiaco. La diversidad de posibilidades técnicas y diagnósticas que ofrece (estudios de sangre negra, sangre blanca, cine...) ha hecho que sea una de las técnicas de elección para el estudio cardiológico en múltiples escenarios.

- Estudio de función, perfusión y viabilidad miocárdica. La RM cardiaca es capaz de visualizar, sin la limitación de la ventana que presenta la ecografía el espesor miocárdico, el volumen (anatomía) y la contractilidad miocárdica (o función). Además, la RM es capaz de detectar la falta de riego del miocardio por obstrucción de arteria coronaria (detección de isquemia) si se realiza durante la perfusión de dobutamina o adenosina.
- Estudio de válvulas. Además de valorar la anatomía valvular es capaz de cuantificar el flujo sanguíneo a través de las válvulas cardiacas y determinar la severidad de la enfermedad.
- Cardiopatías congénitas. La gran capacidad de la re-

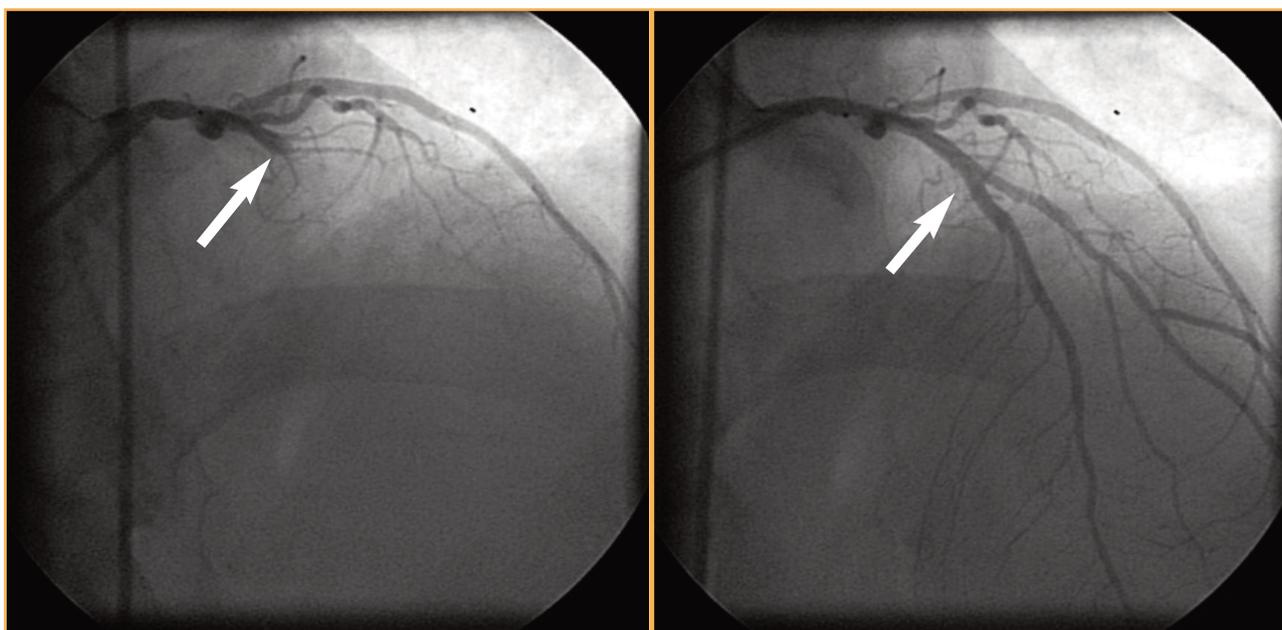


Figura 5. Paciente 65 años que ingresa por SCACEST anterior. Coronariografía: imagen inicial con oclusión de descendente anterior media a la izquierda. A la derecha, arteria abierta tras implantación de stent.

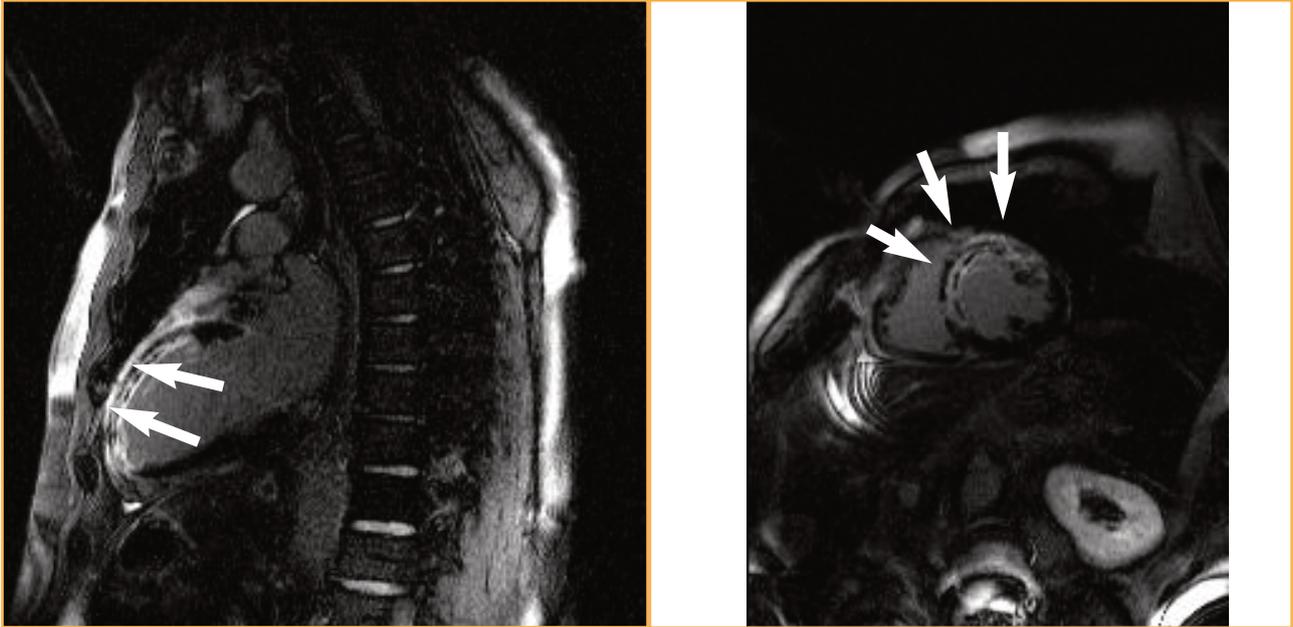


Figura 6. Paciente del caso previo al que se realizó la RM cardiaca: aquinesia anterior y septal. Realce tardío >50% del espesor miocárdico por fibrosis miocárdica a ese nivel, que se visualiza como línea blanca en el miocardio.

sonancia para visualizar las diferentes estructuras anatómicas incluidas las estructuras difíciles de ver con ecocardiograma como son las cavidades derechas, drenajes venosos, vasos torácicos etc., hace de esta técnica la de elección para valorar las cardiopatías congénitas así como para la valoración posquirúrgica de las mismas.

- Miocardiopatías. La RM cardiaca es el *gold standard* para la valoración de las dimensiones y tamaño de las cámaras cardiacas. Además, y haciendo esta técnica única, es capaz de evaluar la presencia de fibrosis intramiocárdica tras la inyección de contraste de gadolinio y con esto realizar aproximaciones diagnósticas acerca de la etiología de las diferentes miocardiopatías.
- Masas cardiacas. La RM cardiaca es capaz de valorar el tamaño y localización de las masas cardiacas así como realizar la caracterización del tejido que lo componen y así determinar la etiología de las mismas.

Con respecto a las limitaciones de la técnica la larga duración de los estudios (en torno a 20 minutos) en el tubo de resonancia que en ocasiones genera claustrofobia a los pacientes hace que no sea una prueba con indicaciones algo más limitadas que el ecocardiograma. Tampoco debemos olvidar que al tratarse de un dispositivo con

imán, está contraindicada en pacientes con implantes metálicos como marcapasos o desfibriladores.

Bibliografía

- 1 Hundley WG et al. ACCF / ACR / AHA / NASCI / SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(23):2614-62.
- 2 Taylor, Allen J. et al. ACCF / SCCT / ACR / AHA / ASE / ASNC / NASCI / SCAI / SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography.* 2010;4(6): 407.e1 - 407.e33.
- 3 Lang R M, Badano L P, Tsang W. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging,* 2012 Volume 13, Issue 1, 1-46.
- 4 Nasis, A., Mottram, P.M., Cameron, J.D., Seneviratne, S.K. Current and evolving clinical applications of multidetector cardiac CT in assessment of structural heart disease. *Radiology.* 2013; 267:11-25.
- 5 Andreini D, Conte E, Mushtaq S. Cardiac-CT in 2017: Over the coronary artery assessment. *International Journal of Cardiology.* 2017; 249 497-499.

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2017;114(4):163-166

Avances en cardiología intervencionista

Leire Andraka-Ikazuriaga

Unidad de Cardiología. Clínica IMQ Zorrotzaurre. Bilbao, Bizkaia

Recibido el: 30 de noviembre de 2017; aceptado el 5 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Cardiología interven-
cionista.
Stent.
TAVI.
Mitraclip.

Resumen:

La cardiología intervencionista es una subespecialidad que se ocupa del diagnóstico y tratamiento percutáneo de las enfermedades del corazón. Los procedimientos se realizan en una sala de hemodinámica digitalizada que dispone de la tecnología más avanzada.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Interventional cardio-
logy.
Stent.
TAVI.
Mitraclip.

Advances in interventional cardiology

Abstract:

Interventional cardiology is a subspecialty that deals with the diagnosis and percutaneous treatment of heart disease. The procedures are performed in a digitalized haemodynamic room that has the most advanced technology.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Kardiologia interbent-
zionista.
Stent.
TAVI-a.
Mitraclip.

Kardiologia interbentzionistako aurrerapenak

Laburpena:

Kardiologia interbentzionista, bihotzeko gaixotasunen diagnostikoaz eta tratamendu percutaneoaz arduratzen den azpiespezialitatea da. Teknologiarik aurreratuenek hornitutako gela hemodinamiko digitalizatu batean egiten dira prozedurak.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

La cardiología intervencionista es una subespecialidad que se ocupa del diagnóstico y tratamiento percutáneo de las enfermedades del corazón. Los procedimientos se realizan en una sala de hemodinámica digitalizada que dispone de la tecnología más avanzada.

El 90% de procedimientos de cardiología intervencionista se centra en el tratamiento de las arterias coronarias, ya que la patología coronaria es la más prevalente.

Las principales alteraciones de las arterias coronarias son las producidas por la formación de placas de aterosclerosis que generan estenosis y la mayor parte se solucionan con implante de stent metálico.

Stents

El desarrollo de stents liberadores de fármacos o farmacoactivos (SFA) supuso un gran avance en los resultados de la cardiología intervencionista gracias a disminuir en gran medida la tasa de reobstrucción y reintervenciones.

El progreso en el diseño de nuevas generaciones de *stents* farmacoactivos ha sido de gran relevancia y los actuales (tercera generación) han logrado un mejor perfil de seguridad y eficacia y por sus diseños más flexibles, que permiten tratar lesiones más complejas que hasta ahora eran remitidas a cirugía, como la enfermedad multivaso o las obstrucciones totales crónicas.

La incidencia de las dos principales causas de fracaso del *stent* —trombosis del *stent* (TS) y reestenosis intrastent (RIS)— se ha reducido significativamente en los últimos años, si bien no se ha conseguido suprimir.

Los registros clínicos actuales y estudios aleatorizados muestran tasas de TS inferior al 1% al año y alrededor del 0,2-0,4% por año a partir del primer año y tasas de RIS clínica del 5% y angiográfica del 10% tras el uso de SFA.

Con estos *stents* también es posible acortar el tiempo de tratamiento con doble anti-agregación posterior al implante, que contraindicaba su uso en ciertos pacientes por riesgo hemorrágico o cirugía no cardiaca programada.

Están en estudio los *stents* bioabsorbibles, basados en estructuras plásticas y con liberación de fármacos similares a los metálicos, que desaparecen por completo en unos años (una media de 3 años). Tienen el atractivo teórico de que al disolverse permitirían una restauración completa de todas las funciones de la pared vascular, lo que permitiría soslayar las limitaciones de los *stents* farmacoactivos metálicos en cuanto a posibilidad de trombosis o reestenosis tardía.

Tras la revolución inicial con su uso al demostrar buenos resultados en lesiones favorables, ahora y tras los últimos resultados en escenarios más complejos que los relacionan con mayor tasa de trombosis y peor resultado angiográfico tardío, estamos en un escenario de mayor prudencia y reflexión sobre su utilidad en la práctica clínica.

En cualquier caso, las nuevas generaciones de *stents* bioabsorbibles con importantes mejoras en la plataforma plástica de ácido poliláctico o con plataformas co-

rosibles de magnesio, están ya disponibles y en estudio y se espera que puedan superar las limitaciones actuales de estos dispositivos.

Técnicas de ayuda al diagnóstico y evaluación de resultado

En el refinamiento del tratamiento percutáneo de los pacientes coronarios también hemos adoptado técnicas de ayuda al diagnóstico y evaluación de resultado como el IVUS (ultrasonido intravascular), la guía de presión intracoronaria o la tomografía de coherencia óptica (OCT) basada en fuente de luz.

La OCT proporciona imágenes tomográficas de altísima capacidad de resolución 10 veces mayor que el IVUS, aunque tiene en su contra una menor penetración para caracterizar toda la pared y necesidad de contraste en su uso. Con IVUS y OCT podemos estudiar el interior de las arterias coronarias y son de gran utilidad para caracterizar las lesiones coronarias y evaluar su severidad y también en la valoración de resultado postimplante de *stent*.

Las guías intracoronarias de presión han logrado una valoración funcional de la enfermedad coronaria y permiten basar en un dato objetivo el tratamiento de lesiones de severidad dudosa, ayudando en la toma de decisiones al complementar los datos morfológicos obtenidos por angiografía.

Procedimientos coronarios

En los procedimientos coronarios el acceso radial (punción de arteria radial en la muñeca) se ha convertido en la vía de elección. Se emplea en la mayor parte de estos procedimientos por su fácil acceso, menores complicaciones y mayor comodidad para el paciente, ya que permite la deambulación prácticamente inmediata y el alta en el mismo día.

La presentación de la patología coronaria como síndrome coronario agudo (infarto o angina de alto riesgo) tiene una alta mortalidad precoz y disponemos de atención las 24 h del día los 365 días del año, pudiendo atender a estos pacientes con revascularización inmediata, algo que es de gran importancia para mejorar su pronóstico y disminuir la mortalidad.

Aunque el intervencionismo coronario es el más prevalente, a nivel tecnológico el intervencionismo cardiaco estructural es el que más ha avanzado en los últimos años y se han adoptado las técnicas ya consolidadas de reparación valvular percutánea: TAVI (implante percutáneo de prótesis valvular aórtica) y Mitraclip para reparación mitral y la corrección de otras condiciones patológicas congénitas o adquiridas: defectos del tabique interauricular, comunicaciones interventriculares, obliteración de orejuela izquierda y cierre de fugas periprotésicas valvulares principalmente.

Esta evolución ha obligado a que los servicios de Hemodinámica sean multidisciplinarios, ya que estos procedimientos obligan a trabajar en equipo con anestelistas y especialistas en Imagen, para guiarnos con ecocardiografía tridimensional.

El TAVI (figura 1) se realiza en pacientes con estenosis aórtica severa que es la valvulopatía más frecuente,



Figura 1. Implante percutáneo de prótesis valvular aórtica (TAVI, según sus siglas en inglés).

con alta morbimortalidad y que suele aparecer en pacientes añosos, lo que en un 25% de estos pacientes contraindica o hace muy arriesgada la sustitución valvular quirúrgica.

Su desarrollo ha supuesto un hito en la cardiología ya que podemos implantar una prótesis biológica similar a las quirúrgicas sin necesidad de abrir el esternón y por lo tanto con muchos menos riesgos y con recuperación más rápida. Gracias al TAVI estos pacientes con alto riesgo quirúrgico cuentan con un tratamiento curativo que mejora su calidad de vida y prolonga supervivencia.

La forma más común de implantar la prótesis es a través de la arteria femoral y, si no se puede, con una pequeña incisión quirúrgica debajo de la mama se accede por la punta del corazón. A través de estos accesos se introduce una malla metálica plegada que lleva en su interior 3 velos de pericárdico animal que constituyen la válvula biológica y se introduce dentro de la válvula malfunctionante sustituyéndola.

El procedimiento percutáneo se realiza con éxito en 95% de casos. Con el desarrollo de la última generación de válvulas percutáneas con disminución del calibre, mejora de los sistemas de liberación y diseño aumenta la seguridad y eficacia del procedimiento, disminuyendo las complicaciones inherentes a la técnica (trauma vascular, insuficiencia aórtica residual e implante de marcapasos).

Su durabilidad es equivalente a la de las prótesis quirúrgicas según los resultados de seguimiento a largo plazo de los primeros implantes y su indicación frente a cirugía se ha extendido a pacientes con riesgo quirúrgico intermedio, lo que hará que la cifra de pacientes tratados crezca en los próximos años. Además, se ha extendido su uso al tratamiento de prótesis aórticas quirúrgicas degeneradas e, incluso, insuficiencias aórticas con válvula calcificada y alto riesgo quirúrgico.

La insuficiencia o mal cierre de la válvula mitral es otra de las patologías que más se está investigando. La cirugía de la válvula mitral con reparación o implante de

prótesis es el estándar de tratamiento de esta patología. Sin embargo, buena parte de los pacientes serán rechazados por edad, comorbilidades o presencia de disfunción ventricular. En algunos pacientes seleccionados se puede implantar un mitraclip (figura 2): uno o más dispositivos de cromo-cobalto cubierto de poliéster pinzando los bordes libres de ambos velos mitrales y disminuyendo así el grado de insuficiencia.

El procedimiento cuenta ya con experiencia clínica acumulada y es factible en un elevado porcentaje de pacientes seleccionados con anatomía apropiada, con complicaciones infrecuentes y alta efectividad en reducir el grado de insuficiencia.

El futuro está orientado al desarrollo de prótesis implantables por vía percutánea que está en una fase incipiente debido a la anatomía más compleja y variable de la válvula mitral.

Por otro lado, la arritmia por fibrilación auricular es una de las enfermedades más frecuentes en nuestra sociedad y su prevalencia aumenta debido al envejecimiento progresivo de la población. Es responsable de gran parte de los infartos cerebrales isquémicos y estos pacientes deben seguir tratamiento anticoagulante continuo para prevenir episodios tromboembólicos. Sin embargo, entre un 30-40% de pacientes no toman anticoagulación oral a pesar de su indicación por contraindicación absoluta o relativa por riesgo de hemorragia grave.

Una forma de abordar este problema es aislar la zona donde se genera el trombo, que es la orejuela izquierda, un pequeño receso en el corazón (figura 3). Se ha demostrado que el cierre implantando en un dispositivo de forma percutánea en su entrada es igual de efectivo que la anticoagulación oral y presenta una seguridad

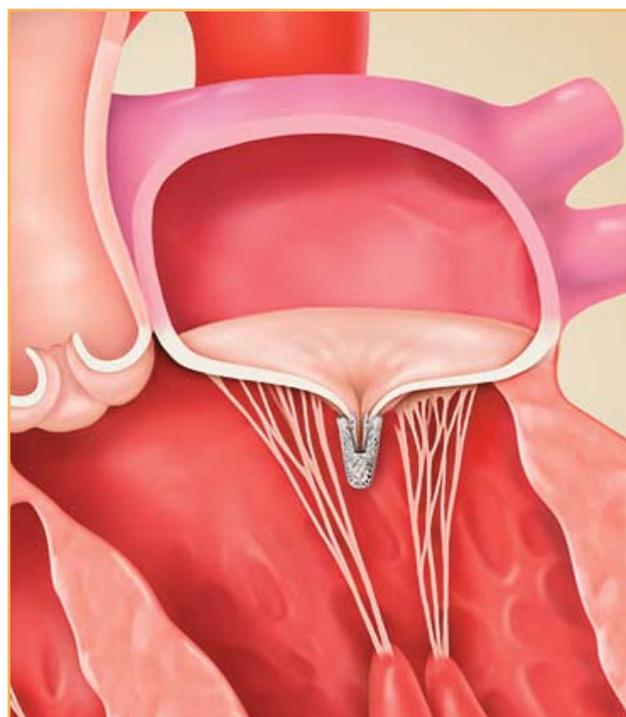


Figura 2. Imagen de un mitraclip, pinzando los bordes libres de ambos velos mitrales.

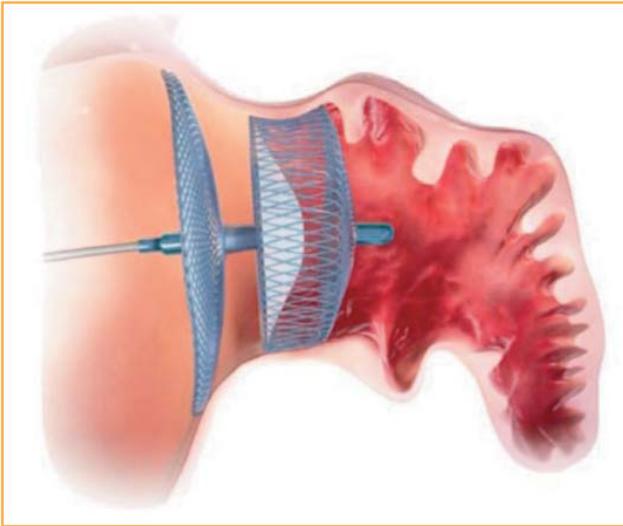


Figura 3. Aislamiento de la zona de la orejuela.

alta. Realizamos este procedimiento en estos pacientes con contraindicación de tratamiento anticoagulante y también en casos de embolias de repetición a pesar de una adecuada anticoagulación como complemento al tratamiento.

Un elevado porcentaje de prótesis aortica y mitrales presentan algún grado de insuficiencia peri protésica secundaria a dehiscencia de la sutura y en algunos casos presentan síntomas secundarios. El tratamiento clásico era el cierre quirúrgico de dehiscencia y hoy en día gracias al desarrollo de dispositivos específicos el cierre percutáneo es factible en muchos casos, seguro técnicamente y efectivo a corto y largo plazo.

Los defectos del tabique interauricular son anomalías congénitas del tabique interauricular que comprenden la comunicación interauricular y el foramen oval permeable. En los casos con indicación clínica para su cierre, el abordaje percutáneo con dispositivos oclusores específicos es factible en la mayor parte pacientes. Son procedimientos ya claramente establecidos que se realizan de manera ambulatoria y han mostrado excelentes resultados a corto y largo plazo, evitando las complicaciones derivadas de la cirugía abierta.

Por último, el cierre percutáneo de la comunicación interventricular con dispositivos específicos también ha aparecido como una alternativa segura y efectiva. Pre-

senta especial interés debido al alto riesgo quirúrgico en los casos de etiología adquirida (postinfarto de miocardio) y en los casos congénitos con cirugía cardiaca previa.

Bibliografía

- 1 Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR, Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Akin JJ, Davidson MJ, Smith CR; PARTNER trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2485-91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60290-2. Epub 2015 Mar 15.
- 2 Fernando Carrasco-Chinchilla, Dabit Arzamendi, Miguel Romero, Federico Gimeno de Carlos, Juan Horacio Alonso-Briales, Chi-Hion Li, Maria Dolores Mesa, Roman Arnold, Ana María Serrador Frutos, Manuel Pan, Eulalia Roig, Isabel Rodríguez-Bailón, Luis de la Fuente Galán, José María Hernández, Antonio Serra, José Suárez de Lezo. Initial Experience of Percutaneous Treatment of Mitral Regurgitation With MitraClip® Therapy in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:1007-12.
- 3 Ignacio Cruz-González, Dabit Arzamendi, Juan Carlos Rama-Merchan, Patricia Piña-González, Pedro L. Sánchez, Antoni Serra. Left Atrial Appendage Occlusion With the New Amulet™ Device: Feasibility, Safety and Short-term Efficacy. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:724-6
- 4 Nef H, Wiebe J, Kastner J, Mehilli J, Muenzel T, Naber C et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in patients with coronary artery disease: results from the German-Austrian ABSORB RegIstRy (GABIR). *EuroIntervention*. 2017;13(11):1311-1318.
- 5 López-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Castillo J, Cordero A, Toro M et al. Usefulness of the Fractional Flow Reserve Derived by Intracoronary Pressure Wire for Evaluating Angiographically Intermediate Lesions in Acute Coronary Syndrome. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2010;63(6):686-694.

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2017;114(4):167-171

Nuevos pasos en la electrofisiología cardiaca

Jesús Daniel Martínez-Alday

Unidad de Cardiología. Clínica IMQ Zorrotzaurre. Bilbao, Bizkaia

Recibido el: 30 de noviembre de 2017; aceptado el 5 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Electrofisiología.
Ablación.
Marcapasos.
Insuficiencia cardiaca.
Muerte súbita.
Arritmia.

Resumen:

En el texto se tratan las áreas de desarrollo de la electrofisiología cardiaca que más impacto tienen en la práctica clínica habitual: sistemas de navegación y ablación de arritmias, estimulación cardiaca sin cables, tratamiento de la insuficiencia cardiaca con dispositivos, prevención primaria y secundaria de muerte súbita con desfibriladores y la cirugía de las arritmias.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Electrophysiology.
Ablation.
Pacemaker.
Heart failure.
Sudden death.
Arrhythmia.

New steps in cardiac electrophysiology

Abstract:

The text discusses the areas of development of cardiac electrophysiology that have the greatest impact in routine clinical practice: navigation systems and ablation of arrhythmias, cordless cardiac stimulation, treatment of heart failure with devices, primary and secondary prevention of sudden death with defibrillators and surgery for arrhythmias.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Elektro-fisiologia.
Ablazioa.
Taupada-markagailua.
Urritasun kardiakoa.
Bat-bateko heriotza.
Arritmia.

Urrats berriak bihotzeko elektrofisiologian

Laburpena:

Ohiko jardunbide klinikoan eraginik handiena duten bihotzeko elektrofisiologiaren garapen-arloak dira aztergai testuan: nabigazio-sistemak eta arritmien ablazioa, kablerik gabeko estimulazio kardiakoa, bihotzeko gutxiegitasuna gailuekin tratatzea, bat-bateko heriotzaren lehen eta bigarren mailako prebentzioa desfibriladoreren bidez eta arritmien kirurgia.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

suficiente pero para las otras dos hay que establecer en muchas ocasiones un control del ritmo al menos en aquellas sintomáticas (el 50%).

Las implicaciones de esta epidemia son enormes. No solo se afecta a la calidad de vida sino que la mortalidad se duplica y el gasto sanitario derivado de esta patología es muy cuantioso.

El control del ritmo es complejo. Los fármacos antiarrítmicos tienen una eficacia limitada (30-50%) y no están exentos de efectos secundarios. Como alternativa, la ablación de la fibrilación auricular (FA) es una técnica en auge. De hecho se ha demostrado en estudios comparativos su mayor rendimiento en comparación con los fármacos, pero dista mucho de ser perfecta, ya que el éxito terapéutico oscila entre un 70-80% para la FA paroxística bajando hasta un 50-60% para la persistente, aunque en todo caso mucho mejor que la farmacoterapia.

Tres son los factores limitantes: 1) el número de pacientes es inabordable para los laboratorios del Estado (unas 2.000 ablaciones en 2016); 2) es una técnica invasiva, que aunque con complicaciones bajas, no está exenta de riesgos (mortalidad de 1/1.000 y complicaciones graves en un 3%); y 3) es cara inicialmente, pero hay que recordar que hay muchos estudios que demuestran ser coste-eficaz.

El mayor problema es el punto uno. La técnica es laboriosa de tal forma que no se pueden realizar un número de casos suficiente por lo que hay que priorizar la indicación. En este sentido, toda simplificación de la técnica supone un avance (v. g., menos tiempo por caso, más casos a realizar). Desde hace unos años disponemos de sistemas balón. La génesis de la FA, al menos la paroxística, se funda en descargas ectópicas rápidas que provienen de las venas pulmonares y, por lo tanto, la base del tratamiento se basa en su aislamiento eléctrico. La crioblación de dichas venas es la técnica más en auge. Un balón relleno de óxido nítrico se posiciona en cada una de las venas pulmonares

(habitualmente cuatro) y se congelan, con lo que se aíslan eléctricamente de su unión con la aurícula izquierda aunque manteniendo intacta su función de transporte sanguíneo desde el pulmón al corazón. Un procedimiento habitual se realiza entre 60-120 minutos. En todo caso, por mucho que avance la técnica y se disminuyan los tiempos no se podrá abarcar al inmenso número poblacional de posibles candidatos. A este respecto conviene reseñar que habitualmente la FA no es un fenómeno aislado sino que va asociado a muchos factores modificables: obesidad, hipertensión, apnea del sueño, sedentarismo, alcohol, tabaquismo...aunque otros sean inmodificables (edad, genética...). Se ha demostrado que el control intensivo de los factores modificables puede ser muy eficaz en el control de la arritmia, lo cual parece prioritario en un problema epidemiológico como lo es la FA.

En la figura 2 se muestra una imagen de un balón de crioblación y su posicionamiento real en una vena pulmonar superior izquierda.

2. Marcapasos

Así como la ablación supuso una revolución, la estimulación cardiaca con marcapasos se ha mantenido con pocas modificaciones hasta bien recientemente. Sus mejoras se pueden resumir: una progresiva miniaturización, un aumento de su longevidad (aunque quizás menor de la esperada debido a su mayor consumo) y mejoras en los algoritmos de estimulación. Pero, sin duda, los cambios más sustanciales son los siguientes: la compatibilidad con la resonancia cardiaca (aunque siguen precisando de la presencia médica para las mismas), la monitorización a domicilio, técnica que ha demostrado no solo ahorrar desplazamientos hospitalarios sino ser coste-eficaz, mejorar la calidad de vida y detectar arritmias subclínicas y el marcapasos "sin cables". Este último punto es el más novedoso. Por todos es sabido que el eslabón débil de los marcapasos es el electrodo y aunque existen mejoras continuas en los

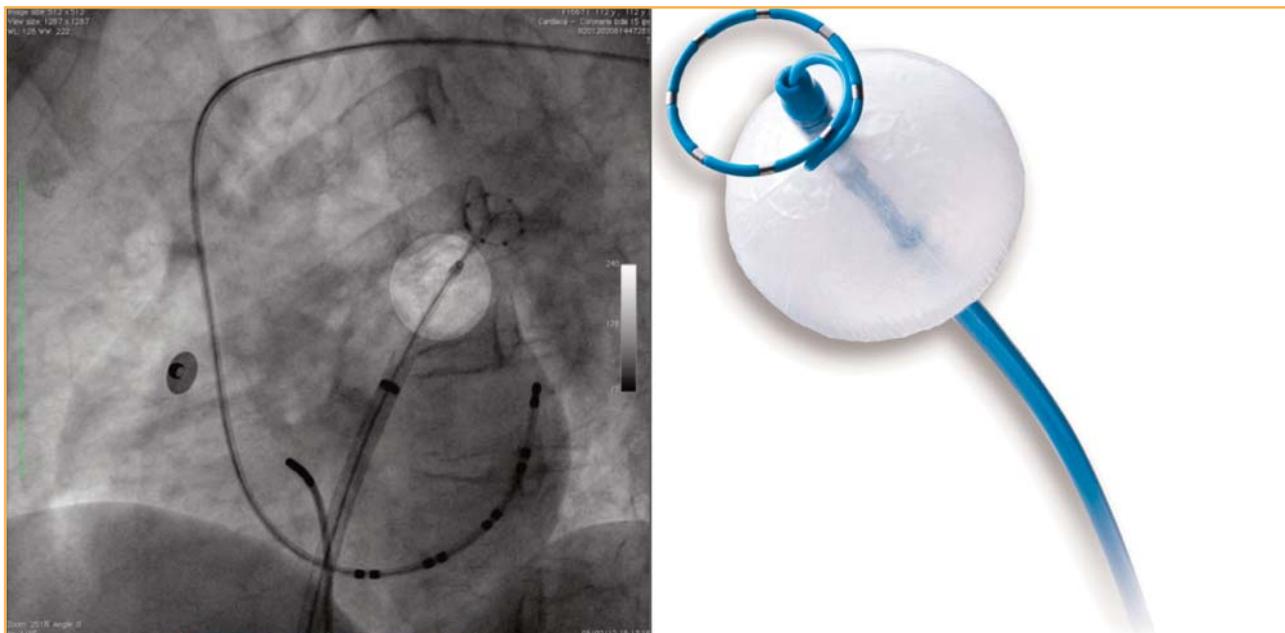


Figura 2. Imagen de un balón de crioblación y su posicionamiento real ubicado en una vena pulmonar superior izquierda.

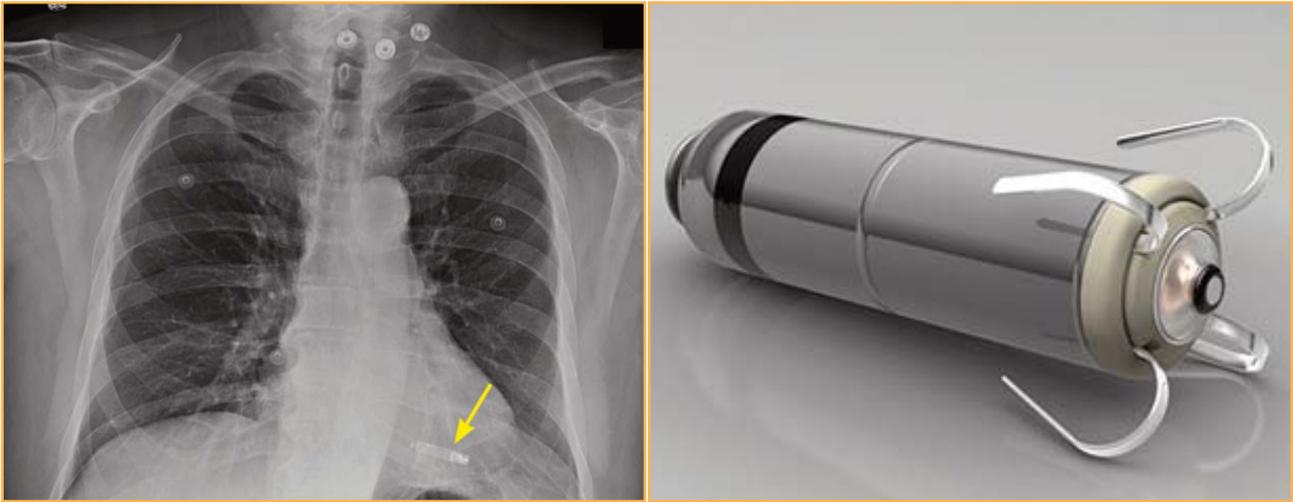


Figura 3. Imagen de uno de los modelos comercializados en su posicionamiento final en el ápex del ventrículo derecho y una representación gráfica de otro de ellos.

mismos su malfuncionamiento es la segunda causa de recambio tras el agotamiento de la batería. El marcapasos sin electrodo es extremadamente simple, su colocación percutánea vía vena femoral se realiza con éxito la mayoría de las veces y las complicaciones son escasas, a lo que se añade una extrema longevidad. En nuestra comunidad se colocan unos 1.800 marcapasos estándar/año (incluyendo recambios) y el marcapasos “sin cables” también ya es rutinario. De momento solo es posible estimular el ventrículo y es una de sus pocas limitaciones.

En la figura 3 se puede ver uno de los modelos comercializados en su posicionamiento final en el ápex del ventrículo derecho y una representación gráfica de otro de ellos.

3. Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es un problema sanitario de primer orden. Los estudios en España arrojan una prevalencia del 5% (unas 100.000 personas en el País Vasco). Es la primera causa de hospitalización en personas mayores de 65 años y representa el 3% de todos los ingresos. Merece la pena añadir que en 2010, la insuficiencia cardiaca constituyó el 3% del total de defunciones de varones y el 10% de las de mujeres. El tratamiento habitual de esta enfermedad es farmacológico pero hay un subgrupo de pacientes (aproximadamente 1/3) en los cuales la asincronía cardiaca (por bloqueo de la rama izquierda del sistema de conducción eléctrico) es un factor agravante, cuando no la causa inicial.

A este grupo se les podría llegar a recomendar la resincronización cardiaca con un marcapasos específico. Aunque la insuficiencia cardiaca en principio no es un problema arritmico, son los electrofisiólogos habitualmente los encargados de su implante. La técnica consiste en aumentar la sincronía cardiaca con electrodos de estimulación en ambos ventrículos, para lo cual uno o dos son los electrodos habituales de aurícula y ventrículo derecho y el tercero (el electrodo que resincroniza) se posiciona por vía venosa en una rama posterolateral del ventrículo izquierdo. Con ello, la mejoría clínica se consigue hasta en el 75% de los pacientes e, incluso, hasta en un 15%, la función ventricular llega a normalizarse. El implante de este

tipo de marcapasos es algo más complejo que el convencional pero se consigue en más del 90% de los pacientes. Dependiendo de varios factores clínicos pueden ir asociados a terapias de desfibrilación.

En la figura 4 se muestra una radiografía de tórax con la posición final de los electrodos de un paciente portador de un desfibrilador resincronizador.

4. Muerte súbita

La muerte súbita, como otros de los señalados previamente, es un problema de salud pública. Se calcula que entre un 10-15% de todas las muertes son súbitas y la mayor parte de origen cardiaco. Mucho se ha avanzado en la prevención de la identificación de factores de riesgo y en la prevención primaria; menos se ha avanzado en la supervivencia una vez que ocurre el evento.

Podemos identificar con cierto éxito aquellos pacientes en riesgo una vez identificada una cardiopatía pero, lamentablemente, la mayoría de las muertes súbitas se producen en pacientes etiquetados como “sanos” y en los cuales es difícil de predecir el suceso.

En España se producen entre 10.000 y 15.000 muertes súbitas cardiacas anuales en pacientes de entre 24 y 74



Figura 4. Radiografía de tórax con la posición final de los electrodos de un paciente portador de un desfibrilador resincronizador.

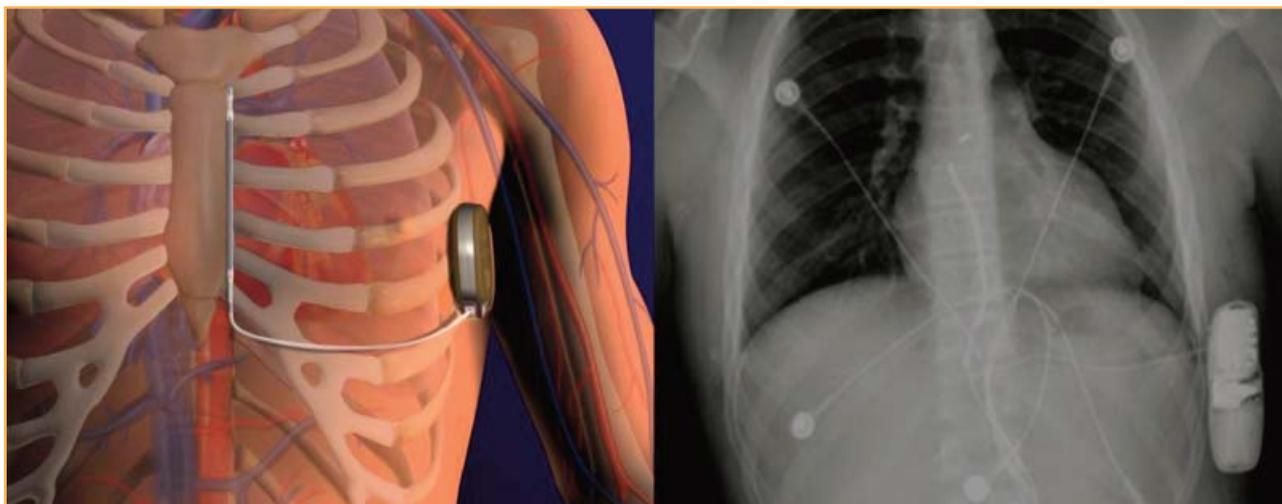


Figura 5. A la derecha, imagen de un desfibrilador implantado de forma subcutánea y su electrodo de desfibrilación paralelo al borde esternal izquierdo, junto con una imagen infográfica, a la izquierda, explicativa del mismo.

años. La incidencia de muerte súbita es una de las más bajas de los países industrializados pero aun y todo muy frecuente. En 2016 en el Estado español se implantaron como prevención primaria o secundaria casi 7.000 desfibriladores con una tasa de 143 por millón de habitantes. La tendencia de implante en todo el mundo se ha estabilizado o incluso ha disminuido un poco, probablemente, por la mejoría en la prevención primaria y tratamientos optimizados de la insuficiencia cardíaca.

En prevención secundaria (una vez producida una muerte súbita resucitada) su indicación es clara; sin embargo, en prevención primaria su indicación puede estar sujeta a debate. Llama la atención la evolución de los dispositivos. Al igual que los marcapasos, se han hecho más pequeños, longevos, simples (endocavitarios vs epicárdicos que precisaban cirugía) y con algoritmos cada día más complejos y propiedad de cada compañía. Sin embargo, hay una tendencia progresiva a una mayor simplicidad. En los últimos años al igual que el marcapasos “sin cables”, se ha implementado el desfibrilador subcutáneo. Brevemente, consiste en un generador implantado en la parrilla costal izquierda, habitualmente intermuscular a pesar de su nombre, con un electrodo subcutáneo que se aloja paralelo al esternón. Con ello se logra una mayor simplicidad del sistema y el ahorro de acceso endovascular, con lo que las complicaciones derivadas del electrodo se obvian. Por contra, no permite estimulación antitaquicardia ni tiene función de marcapasos aunque en un futuro no lejano seguramente se sincronizarán con marcapasos endocavitarios.

En la figura 5 se puede ver un desfibrilador implantado de forma subcutánea y su electrodo de desfibrilación paralelo al borde esternal izquierdo, junto con una imagen infográfica explicativa del mismo.

5. Cirugía cardíaca de las arritmias

Una última reseña para la cirugía de las arritmias: estuvo en auge durante los primeros años de la década de los noventa del siglo pasado. Los cirujanos especialistas en arritmias implantaban los desfibriladores epicárdicos, realizaban cirugía del síndrome de WPW, intentaban

curar las taquicardias ventriculares isquémicas con resección sub-endocárdica o aneurismectomías o incluso realizaban cirugía de fibrilación auricular con procedimientos como el “maze” o laberinto. Por el nacimiento de la ablación su práctica cayó en desuso y hoy en día es incluso difícil encontrar un cirujano con suficiente experiencia en el campo. Afortunadamente, las cosas están cambiando. La cirugía mínimamente invasiva y/o toroscópica, muchas veces en conjunción con un acceso endocavitario por parte del electrofisiólogo, está en auge. De hecho, los resultados quirúrgicos del tratamiento de la fibrilación auricular son superponibles al tratamiento percutáneo y además siempre son de último recurso para taquicardias que, de otra forma, serían inabordables.

Bibliografía

- 1 Calkins H, Hindricks G, Cappato R et al. 2017 HRS / EHRA / ECAS / APHRS / SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017 (14): e275-e444
- 2 Shakkottai P, Sy RW, McGuire MA. Cryoablation for Atrial Fibrillation in 2017: what have we learned? *Heart Lung Circ*. 2017;26(9):950-9.
- 3 Chew, Derek S.; Kuriachan, Vikas. Leadless cardiac pacemakers: present and the future. *Current Opinion in Cardiology*. January 2018; 33 (1):7-13. doi: 10.1097/HCO.0000000000000468
- 4 McAloon CJ, Theodoreson MD, Hayat S et al. Cardiac resynchronization therapy and its role in the management of heart failure. *British Journal of Hospital Medicine*. 2017;78(6):312-319
- 5 Chue CD, Kwok CS, Wong CW et al. Efficacy and safety of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: a systematic review. *Heart*. 2017;103:1315-1322. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310852.
- 6 Saini A, Hu YL, Kasirajan V et al. Long-term outcomes of minimally invasive surgical ablation for atrial fibrillation: A single-center experience. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1281-1288. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.04.029.



Herpes genitalaren ikerketa epidemiologiko, kliniko eta mikrobiologikoa Bilbo hirian

Mikele Macho-Aizpurua

Mikrobiologia Klinikoko eta Infekzioaren Kontroleko Zerbitzua. Basurto-ko Unibertsitateko Ospitalea. Bilbo, Espainia

2017ko maiatzaren 30ean jasota; 2017ko ekainaren 15ean onartuta

GILTZA-HITZAK

Sexu-transmisiozko gaitasunak.
Herpes genitala.
Herpes simple birusa.

Laburpena:

Aurrekariak. Herpes genitala (HG) osasun publikoaren arazo garrantzitsua da. MOEaren azken seroprebalentzia ikerketaren arabera bi herpes simple birus (HSB) motek eragindako HGaren prebalentzia munduan 500 milioi pertsonakoa da. Azken hamarkadetan 1 motatako HSBak eragindako HGaren kasuek gora egin dute, emakume gazteetan bereziki.

Helburuak. Gure ingurunean HGaren intzidentzia, HSB mota bakoitzaren proportzioa eta gaixoen ezaugarri epidemiologiko, kliniko eta terapeutikoak ezagutzea.

Metodologia. 2004ko urtarrila eta 2015eko abendua bitartean, Bilbo-Basurto ESiko STGen kontsultetan zaindutako pazienteetan oinarrituriko ikerketa epidemiologiko deskribatzaile erretrospektiboa.

Emaitzak. Lortutako emaitzen arabera, HGa duten pazienteen intzidentziak gora egin du, batez ere 1 motatako HSBaren infekzioa duten gaixoena. Azken hauek, 2 motatako HSBaren HGa duten pazienteekin alderatuz, emakume gazteak dira, primoinfekzio genitala paraitu ohi dute, euren bikotekideen aho-ehpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izaten dute eta praktika sexual oralak eta joera homosexuala duten gizonak ohikoagoak izaten dira talde honetan. Prostituzioarekin erlazioaturko profil sexualak eta bestelako STGen aurrekariak sarriago agertzen dira 2 motatako HGa duten gaixoeetan.

Ondorioak. Gure ingurunean 1 motatako HSBak eragindako HGa duten gizabanakoen tasa handitu egin da, batez ere emakume gazteetan. Lortutako informazioa aberasteko, interesgarria izango litzateke populazio orokorrean seroprebalentzia ikerketa bat egitea eta EAEIMSak lagin genitaletan isolatutako 1 motatako HSBaren jakinarazpenak jasotzea.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Estudio epidemiológico, clínico y microbiológico del herpes genital en el área de Bilbao

Resumen:

Antecedentes. El herpes genital (HG) es un importante problema de salud pública. Según las últimas estimaciones de seroprevalencia de la OMS la prevalencia de HG por los dos tipos de virus herpes simple (VHS) es de 500 millones de individuos en todo el mundo. En las últimas décadas se ha observado un claro incremento de los casos de HG por el VHS tipo 1, sobre todo en mujeres jóvenes.

Objetivos. Conocer la incidencia del HG en nuestro medio, así como la implicación de cada tipo de VHS y las características epidemiológicas y clínico-terapéuticas de los enfermos con HG.

Métodos. Estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo de los pacientes con HG atendidos en las consultas de ITS de la OSI Bilbao-Basurto a lo largo del periodo comprendido entre enero del 2004 y diciembre del 2015.

Resultados. Los resultados del trabajo indican un aumento importante de la tasa de incidencia de los pacientes con HG, sobre todo aquellos con infección por VHS tipo 1. Éstos corresponden principalmente, a diferencia de los enfermos con HG por VHS tipo 2, a mujeres jóvenes, con características clínicas de primoinfección genital, siendo más habitual en ellos el contacto previo con las lesiones herpéticas orolabiales de los contactos sexuales, las prácticas sexuales orales y la orientación homosexual en los hombres. El perfil sexual de riesgo relacionado con la prostitución y el antecedente de otras ITS son más frecuentes en los pacientes con HG por VHS tipo 2.

Conclusiones. La tasa de individuos con HG por VHS tipo 1 ha aumentado en nuestro medio, sobre todo en mujeres jóvenes. Para ampliar la información obtenida, sería interesante realizar un estudio de seroprevalencia en la población general e incorporar al SIMCAPV las notificaciones de VHS tipo 1 en muestras genitales.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Epidemiological, clinical and microbiological research of genital herpes in the area of Bilbao

Abstract:

Background. Genital herpes (GH) is a major public health problem. According to the latest estimates of seroprevalence of WHO there were 500 million people worldwide with two types of herpes simplex virus (HSV) genital infection. In recent decades there has been a clear increase of GH caused by HSV type 1, especially in young women.

Objectives. The objective of this study was to analyze the proportion of HSV types 1 and 2 in genital infections and the epidemiological, clinical and therapeutics characteristics of the patients with GH.

Methods. Epidemiological retrospective study from STD clinic patients with GH of Bilbao-Basurto integrated health organization during years 2004–2015.

Results. The proportion of patients with GH increased during the study period, especially genital infections by HSV type 1. These infections were higher among young women, with first episode of GH and prior contact with a partner's oral-labial herpes, homosexual men and oral sex. Sexual behaviors associated with HSV type 2 infection were prostitution and prior STD.

Conclusions. An increase in the incidence of genital infections caused by HSV type 1 was found, especially in young women. To expand the obtained information, it would be interesting to conduct a seroprevalence study in the general population in our geographical area.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Infecciones de transmisión sexual.
Herpes genital.
Virus del herpes simple.

KEYWORDS

Sexually transmitted infections.
Genital herpes.
Herpes simplex virus.

[Erredakzio-oharra]. Jatorrizko lan hau, egileak, maiatzaren 16an, Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko ekitaldi-aretoan defendatu zuen doktorego-tesian —bikain cum laude azken kalifikazio lortu zuena— oinarritzen da. Doktorego-tesi hori Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko Mikrobiologia eta Infekzioaren Kontroleko zerbitzuburu Ramón Cisterna Cancerek zuzendu zuen.

Sarrera

Gaur egun herpes genitala (HG) osasun publikoaren arazo garrantzitsuenetariko bat da eta ultzera genitalen kausa usua garapen bidean dauden herrialdeetan^{1,2}. Ondorio fisiko, psikiko eta ekonomikoak eragiteaz gain³⁻⁵, HGa izateak giza immunoeskasiaren birusa (GIB) transmititzeko arriskua areagotzen du eta haurdunaldian jaioberrien herpesa eragin dezake.

Infekzio honen prebalentzia aztertutako esparru geografiko eta populazioaren arabera den arren, argitalpen ezberdinen arabera, HGaren intzidentzia areagotzen ari da azken hamarkadetan eta egungo joera sozialak, demografikoak eta migratzaileak direla eta, HGa izateko arriskuan dagoen populazioak gora egiten jarraituko du.

Munduko Osasun Erakundearen 2012ko seroprebalentzia kalkuluen arabera, munduan HGaren prebalentzia 500 milioi pertsonakoa da. Hauetatik, 15 eta 49 urte bitarteko 140 milioi 1 motatako herpes simple birusari (HSB1) dagokio eta 417 milioi, berriz, 2 motatako herpes simple birusari (HSB2)^{1,2}.

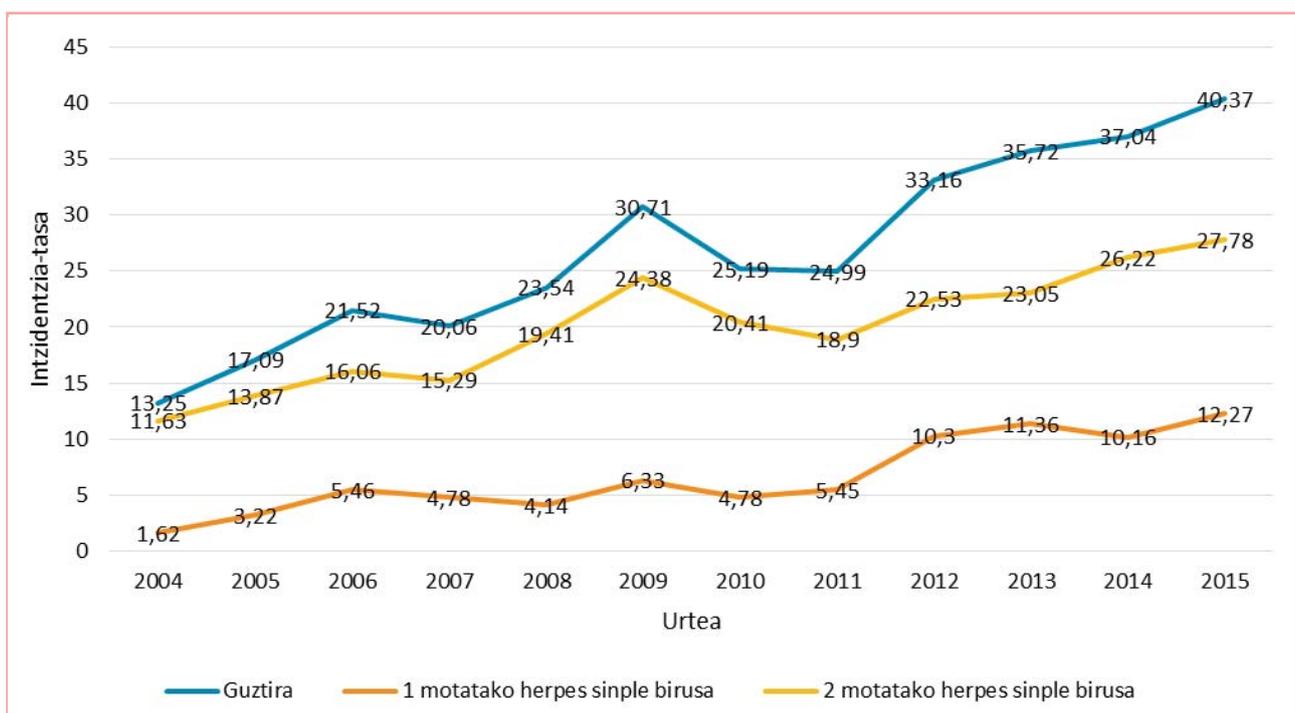
HGa herpes simple birusak (HSB) eragiten du, hau da, geruzadun DNA birusak, zeina bi motatan sailkatzen den: HSB1 eta HSB2. Azken hau HGaren eragilerik nagusia da, gaixotasunaren hiru laurdenak suposatzen dituelarik⁶⁻⁹. Alabaina, azken hiru hamarkadetan HSB1ak eragindako HGaren intzidentzia handitu egin da munduko garatutako herrialde ezberdinetan. HSB1ak eragin-

dako infekzioaren aldeko aldaketa epidemiologikoa bultzatu duten faktoreen artean, haurtzaroko HSB1aren seroprebalentziaren murrizketa dago, Amerikako Estatu Batuetan (AEB) egindako seroprebalentzia ikerketa batean antzeman den bezala¹⁰. Horrez gain, populazio orokorrean maila sozioekonomikoaren garapenak, ohitura higienikoen hobekuntzak eta familia muinaren aldaketa sozialak HSB1aren infekzioa adin nagusiagoetara atzeratu dute. Hori dela eta, infekzio hura izateko arriskuan dauden nerabe eta gazteen gorakadak eta sexu harremanen hasiera goiztiarrek, batez ere praktika orogenitalek^{7,11,12}, HSB1ak eragindako HGa duten gizabanakoen proportzioak gora egitea erraztu dute¹³.

Espanian Zaintza Epidemiologikoaren Sare Nazionalako Informazio Mikrobiologikoko Sistemak (IMS) ematen du HGaren inguruko informazio epidemiologikoa. Eskuratutako datuak mugatuak dira sisteman parte hartzen duten autonomia-erkidego eta laborategi kopuru eskasagatik. Alabaina, IMSak eskainitako informazioaren arabera, 2002. urtetik aurrera HSBak eragindako infekzio genitalen jakinarazpen kopuruak gora egin du¹⁴. Infekzio genital gehienen kausa HSB2a da, HSB1aren kasuak nahiko egonkor mantentzen direlarik denboran zehar¹⁵.

Estatu mailan gertatzen den antzera, Euskal Autonomia Erkidegoko Informazio Mikrobiologikoko Sistemak (EAEIMS) sexu-transmisiozko gaixotasunak (STG) jasotzen ditu 2004. urteaz geroztik, eta horien artean, HSB2aren infekzio genitala. Datu hauen arabera, 2005. urtetik aurrera HSB2aren infekzioak gora egin du¹⁶. IM-Sarekin alderatuz, EAEIMSk HSB2aren isolamenduak bakarrik jasotzen ditu, beraz, geure Autonomia Erkidegoan HGean HSB1ak duen eragina, intzidentzia-tasa eta eboluzioa ez dira ezagutzen.

Epidemiologikoki HGa gainontzeko STGengandik ezberdintzen da bere izaera infekzioso kronikoa dela



1. Irudi. Herpes genitalaren intzidentzia-tasaren bilakaera.

eta. Primoinfektzioa edo hasierako infekzio genitala sexu harremanen bidez gertatzen da, azalean edo mukosan dauden urradura txikietan zehar eta sublinikoa edo sintomatikoa izan daiteke. Azken kasu honetan, sintomak berez sendatzen dira egun batzuen buruan tratamendurik jaso gabe. Bilakaera klinikoan birusak alde aurretik jakin ezin diren berraktibazioak pairatzen ditu, zeinak berrerritze klinikoak edo eskrezio biral asintomatikoen aldiak eragin ditzakeen. Eskrezio biral asintomatiko hauek dira birusa gainontzeko gizabana-koetara transmititzeko modurik ohikoenak¹⁷. Berraktibazioen tartean birusa asintomatikoak diren latentzia aldietan dirau, bizkarmuineko atal lunbosakroan, gongoil autonomiko eta sentsitiboetako neuronetan, hain zuzen ere¹⁸. Gaixotasun infekzioso hau, beraz, sendaezina da. Badirudi, sexu-transmisiozko infekzio bakterianoak eta GIBaren infekzioa arrisku populazio-talde jakinetan ohikoak izaten direla eta HGaren birusak, berriz, populazio-maila orokorragoak eta homogeneoagoak lortzen dituela¹⁹.

HGak kalte-maila zabala du²⁰, sintomatologia lokalar dagokionez, era asintomatikoetatik larrienera. Zeinu eta sintomarik arruntenak genitalen eremuan agertzen diren xixku eta ultzera mingarriak dira, eta azal eta mukosetako lesio horiekin batera sumina, azkura, disuria, uretritisa, zerbizitisa eta iztaietako adenopatia mingarriak azaldu daitezke²¹ ere. Uzkian eta zonalde perianalean lesioak proktitisarekin batera ager daitezke, gizon homosexualetan²² eta GIBa infekzioa dutenengan batez ere²³. Gainera, primoinfektzioan ohikoak izan daitezke sukarra, zefalea, mialgiak eta ondoeza bezalako sintoma sistemikoak²¹. Berrerritze klinikoak ugariagoak dira HSB2ak eragindako HGean eta sintoma lokal zein sistemikoak arinagoak eta iraupen laburragoak izaten dira²¹.

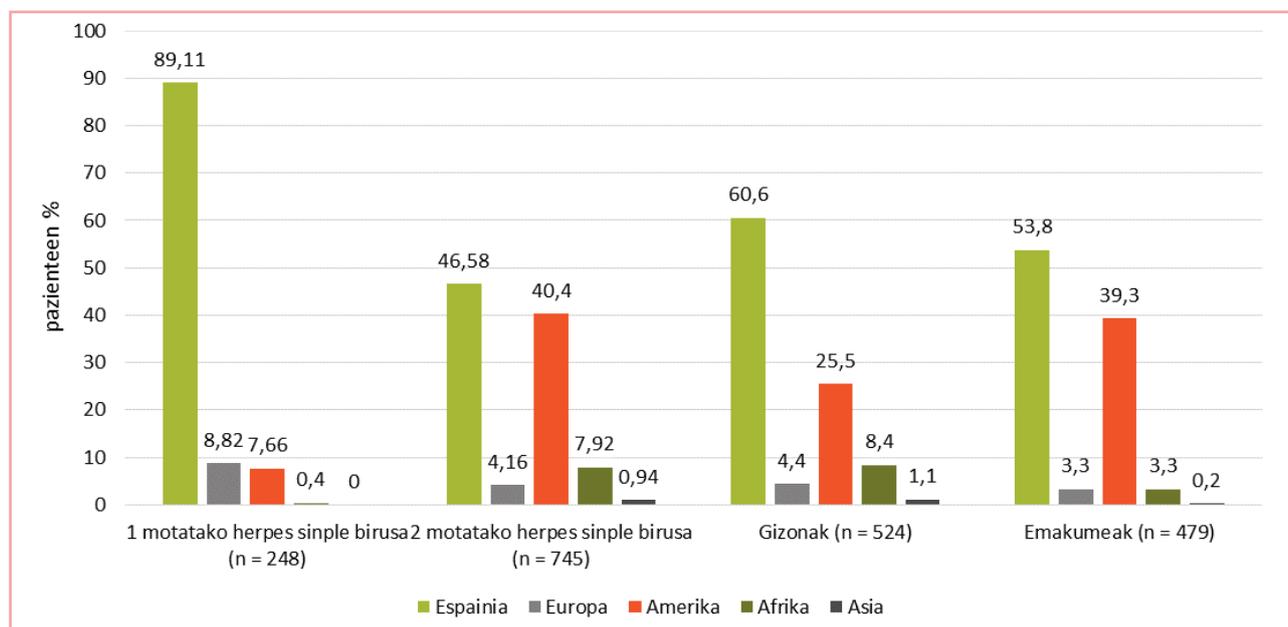
HGaren diagnostiko klinikoak egitea nahiko erraza izaten da, baina birusa eragilea ezagutzeko eta atipikoak edo ez-ohikoak diren genitaletako lesioak egokiro iden-

tifikatzeko funtsezkoa da baieztapen mikrobiologikoa egitea²⁴. Horretarako, aztertzen diren laginik ohikoenak azal eta mukosako lesioak izaten dira eta birusaren isolamendua hazkuntza biralaz zelula-lerroetan²⁵⁻²⁷ edota genomaren detekzioa biologia molekularren teknikak erabiliz lortzen da²⁸⁻²⁹. Teknika serologikoak, hau da, HSBaren aurkako antigorputzak antzemateak, HGaren diagnostikora heltzea laguntzen du, aipaturiko metodo mikrobiologiko zuzenak burutu ezin direnean edota horiek emaitza negatiboa ematen dutenean, batez ere^{26,30,31}.

Gaur egun, HGaren tratamendurako eraginkorrak diren antibiralak nukleosidoen analogoak dira: aziklobirra, balaziklobirra eta famziklobirra³². Medikamentu hauek agerraldi klinikoan iraupena eta larritasuna murrizteko erabiltzen dira eta berrerritzeen kopuru altua jasaten duten gaixoei tratamendu antibiral supresorea iraupen luzez eman ahal zaie agerraldi zein eskrezio biral asintomatikoen aldiak gutxitzeko³³.

Bi HSB motek azaleratutako HGaren gaixotasun kliniko bereziezina bada ere, garrantzitsua da infekzio genitala eragin duen birusa mota identifikatzea gaixotasunaren bilakaera kliniko eta zenbait ezaugarri epidemiologiko desberdinak direlako bi birusa motetan^{18,21,34}.

Esate baterako, HSB1agatiko HGa ugariagoa da emakume gazteetan¹¹, gizonezko homosexualetan^{11,12} eta babesik gabeko harreman sexual orogenitalak ditzutenetan¹¹. HSB2agatiko HGa duten gaixoei alderatuz, HSB1aren HGa kasu sintomatiko gehienak primoinfektzioak izaten dira²¹, birusa mota honek bererritze¹⁸ eta eskrezio biral asintomatikoen aldi gutxiago eragiten baititu. Hori dela eta, birusa transmititzeko arriskua urriagoa da eta tratamendu supresorearen erabilpena ez da ohikoa izaten paziente hauetan. HSB2agatiko HGa dutenak, ostera, profil sexual edo arrisku-faktore sexual gehiagorekin erlazionatzen dira, hala nola, GIBaren infekzioa³⁵ edota bestelako STGen aurrekariekin, prostituzioarekin eta bikotekide kopuru



2. Irudi. Jaioterriaren banaketa sexua eta herpes simple birus motaren arabera.

altuarekin³⁶. Berreritze klinikoaren maiztasuna altuagoa izaten denez gero, transmisio arriskua ere altua izaten da eta maiz, tratamendu supresorea erabili behar izaten dute gaixoen infekzioa kontrolpean izateko³⁷.

Aipaturiko alde horiek direla eta, interesgarria da HGaren azterketa eta ebaluazio orokorra egitea, eta baita bi birus moten arteko konparaketa burutzea ere. Hortaz, geure eremu geografikoan HGaren inguruko ezagutza aberasteko asmoz, Bilbo-Basurtu Erakunde Sanitario Integratuan (Bilbo-Basurtu ESI) gaixotasun honi buruzko ikerketa epidemiologiko deskribatzailea egitea proposatu da lagin genitalean isolatutako bi HSB moten intzidentzia eta eboluzioa ezagutzeko eta infektatutako gizabanakoen ezaugarri kliniko, epidemiologiko eta sexualak alderatzeko.

Materiala eta metodologia

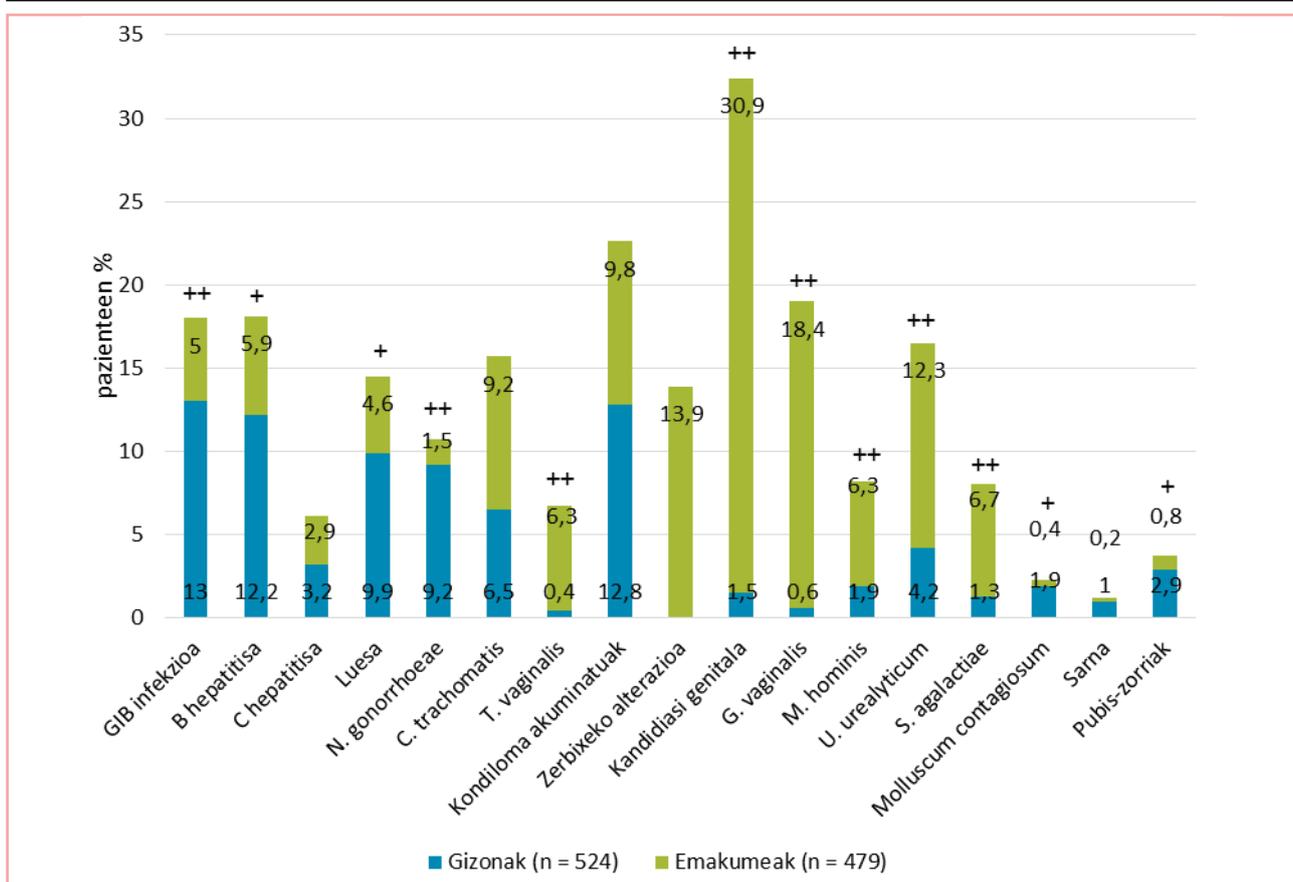
2004ko urtarrila eta 2015eko abendua bitartean, Bilbo-Basurtu ESIan dauden STGen kontsultetan zaindutako pazienteen lagin genitaleko HSBen isolamenduak eta ezaugarri soziodemografikoak eta sexualak aztertzeke, ikerketa epidemiologiko deskribatzaile erretrospektiboa diseinatu da.

Aipaturiko denbora-tartean Bilbo-Basurtu ESIko bi STGen kontsultetan, hau da, Basurtu Unibertsitate Ospitalean eta Bombero Etxaniz osasun-zentroan, zaindutako pazienteak bildu dira.

Paziente horien lagin genitaleko HSBen isolamenduak, hazkuntza biralaz edo mikrobiologia molekularraz, Basurtu Unibertsitate Ospitaleko Mikrobiologia

Zerbitzuaren laborategian burutu dira. STGen bi kontsultek osasun-estaldura eskaintzen diote Bilbo Hiriko populazioari, zeinak azterketa aldiaren batezbesteko 349.150 biztanle izan dituen. Paziente bakoitzaren historia klinikoaren informaziotik abiatuta, honako aldagaiak aztertu dira: soziodemografikoak (adina, sexua, jaioterria, kontsultaren jatorria), sexualak (joera sexuala, ohiko praktika sexualak, bikotekide kopurua, antisorgailuen erabilera, profil sexuala, STGen aurrekariak), klinikoak (sintoma eta zeinuak, lesio herpetikoekin kontaktua, transmisio-mekanismoa eta bidea, infekzioaren etapa, bilakaera klinikoa), mikrobiologikoak (birus-mota, lagin-mota, proba diagnostikoa) eta terapeutikoak (jasotako tratamendua).

Datuen analisi estatistikoari dagokionez, aldagai kualitatiboaren azterketa deskribatzaileko frekuentziak eta ehunekoak erabili dira eta aldagai kuantitatiboetarako batezbestekoak eta desbideratze estandarra (DE). Aldagai kuantitatiboaren eta bi kategoriadun aldagai kategorikoen arteko harremana aztertzeke Student-en T proba edo Wilcoxon-en proba erabili dira. Aldagai kuantitatiboaren eta bi kategoria baino gehiagoko aldagai kualitatiboaren arteko konparaziorako bariantzaren analisia edo Kruskal-Wallis-en proba erabili dira. Aldagai kategorikoen arteko erlazioa frogatzeko Chi karratua edo Fisher-en proba zehatza erabili dira. Bestalde, HSB2ak eragindako HGaren agerpenari loturiko faktoreak aztertzeke, lehendabizi, aldagai bakarreko analisia burutu da eta, ondoren, aldagai anitzeko erregresio logistikoen ereduak erabili dira. Datuok



3. Irudi. Sexu-transmisiozko gaixotasunen eta infekzio genitalen aurrekariaren banaketa sexuaren arabera. $p < 0.05$; $p < 0.001$.

odds-ratio (OR) eta %95eko konfiantza-tarteekin (KT) aurkeztu dira. Horrez gain, ereduaren aurrerako ahalmena kurbaren azpialdeko azalerarekin, AUC edo ROC (receiver operating characteristic), aztertu da³⁸. Emaizta orotan $p < 0,05$ balorea aurkeztu zuten emaitzak estatistikoki adierazgarriak kontsideratu dira. Datuak SAS for Windows statistical softwarean, 9.2 bertsioa (SAS Institute, Inc., Carey, NC) aztertu dira.

Emaitzak

Ikerlan honetan HGa izan duten 1.003 pazienteren (524 gizon eta 479 emakume) 1.516 lagin positibo lortu izan dira. Paziente gehienak Bombero Etxaniz osasun-zentroaren STGen kontsultara abiatu ziren (%85,7). Gizabanakoen batezbesteko adina 34,4 urtekoa (DE = 10,6) izan zen eta gehiengoak, hau da, 745 gaixoeak (%74,3) HSB2ak eragindako HGa aurkeztu zuten. 248 pazientek (%24,7) HSB1agatiko HGa izan zuten eta 10 pazientek (%1) bi birus moten aldibereko infekzio genitala. Pazienteen kopuruak ikerlanak iraundu zuen bitartean gora egin zuen (41 2004an eta 125 2015ean; 224 lehen urte-aldian eta 451 azkenengoan). Era honetan, Bilbo Hiriko 14 urte baino gehiagoko populazioa kontuan hartuz, HGaren intzidentzia-tasa orokorra urtean 100.000 biztanleko 13 kasutakoa izan zen 2004an eta 40 kasutakoa 2015ean. Bestalde, HSB1aren infekzio genitala zuten pazienteen proportzio altuagoa antzeman zen azkeneko urte-aldian (%30,7) aurrekoekin alderatuz (%21 2004-2007 urte-aldian eta %19,9 2012-2015 urte-aldian) ($p = 0,001$).

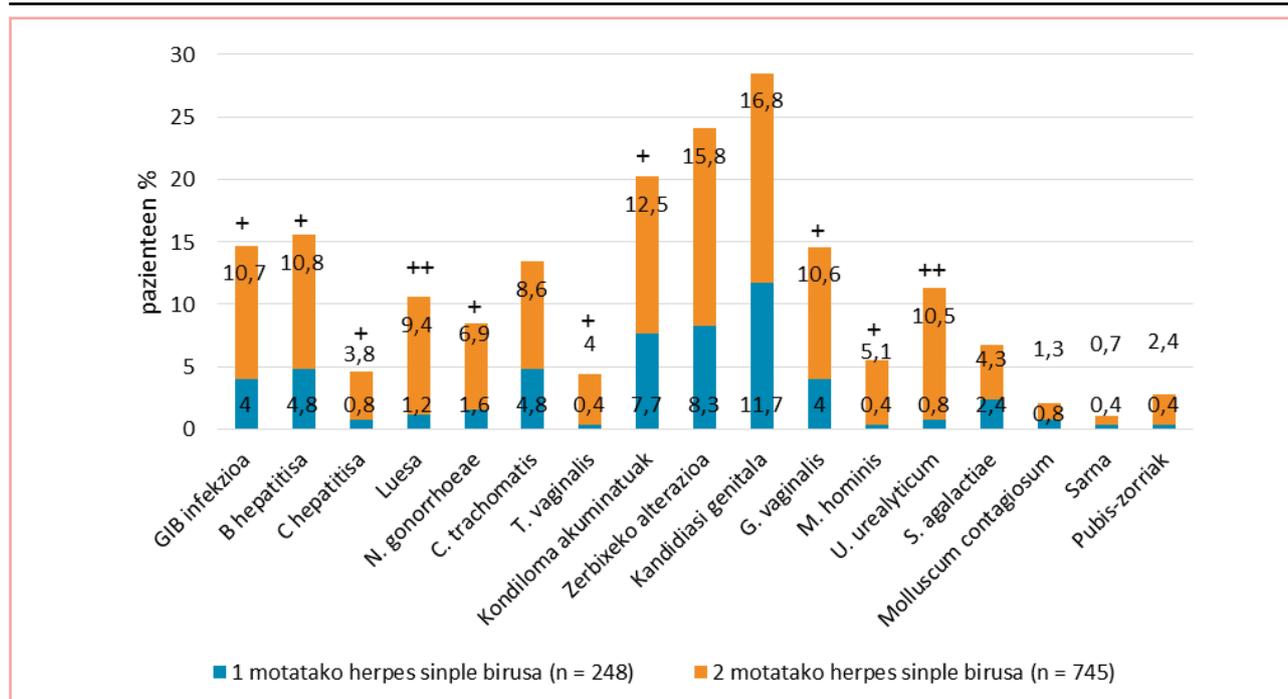
Pazienteen %52,2 gizonzkoak izan ziren eta batezbesteko adin orokorra 34,4 urtekoa (DE=10,6) izan zen. HSB2ak eragindako HGa zuten pazienteen batezbesteko adina 36 urtekoa (DE=10,6) izan zen eta ge-

hiengoak gizonzkoak izan ziren (%55). Aldagai bakarreko analisi estatistikoan gizonzkoek HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoa aurkeztu zuten eta adina arrisku horren aldagai independenteetako bat izan zen.

HSB1aren infekzio genitala zutenak, berriz, emakumezkoak izan ziren batez ere (%55,5) eta batezbesteko 29 urte (DE=8,9) zituzten ($p < 0,05$). HSB1ak eragindako HGa aurkeztu zuten pazienteen igoera emakumezko zein gizonzkoetan antzeman zen, azken hauetan nabarmenagoa izanik igoera hori. HSB1aren infekzio genitala zuten gizonzkoen proportzioa lehen urte-aldian %27,7koa izan zen eta azken urte-aldian %50ekoa ($p = 0,029$).

Pazienteen gehiengoak Espainian jaio zen (%57,3) eta Amerika izan zen bigarren jaioterri usua (%32,1). Amerikarren artean, Ipar Amerikako bi paziente izan ezik, gainontzekoak Hego Amerikakoak izan ziren, Kolonbia (86 paziente), Bolibia (63 paziente) eta Brasil (51 paziente) herrialdeetakoak, batik bat. HSB1aren infekzioa zuten gaixoen %89,1 autoktonoak izan ziren, HSB2aren HGa zutenen artean Hego Amerikan jaio zirenen proportzio altua (%40,4) nabarmena izanik ($p < 0,0001$). Izan ere, Espainiatik kanpoko jaioterria HSB2ak eragindako HGa izateko arrisku altuagoarekin erlasionaturiko aldagai independenteetariko bat izan zen. Autoktonoen proportzioa altuagoa izan zen gizonzkoen artean (%60,6) eta Amerikan jaio zirenen artean, berriz, emakumezkoak ohikoagoak izan ziren (%39,3) ($p < 0,0001$).

Pazienteen %89,7 heterosexualak izan ziren, emakumezkoak batez ere (%99,8). Homosexualak gaixoen %8,9 izan ziren, guzti horiek gizonak izanik (%17) ($p < 0,0001$). Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu HSB mota kontuan hartuz ($p = 0,3858$). Genero-



4. Irudi. Sexu-transmisiozko gaixotasunen eta infekzio genitalen aurrekarien banaketa herpes simple birus motaren arabera. $p < 0,05$; $p < 0,001$.

talde bakoitzean egindako analisi estratifikatuan, berriz, gizonezko heterosexualek proportzio altuagoan aurkeztu zuten HSB2aren HGa (%82,6) eta homosexualak, berriz, ugariagoak izan ziren HSB1aren infekzioa izan zuten paziente gizonezkoetan (%24,5) (p 0,046).

Pazienteen ohiko praktika sexualei dagokienez, ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu HSB moten eta praktika genital eta analen artean (p>0,05). Dena den, jardun sexual orala maizagoa izan zen HSB1aren infekzio genitala zuten pazienteetan (%93,9) (p<0,0001).

HGa transmititzeko mekanismorik nagusia babesik gabeko harreman sexual heterosexualek (%89,6) izan ziren, HSB motaren arabera desberdintasun adierazgarririk lortu gabe (p = 0,499). HSB2ak eragindako HGa zuten pazienteetan transmisio-biderik ohikoena bagingala (%99,9) izan zen eta HSB1aren infekzioa zutenean, berriz, bide orala (%95,5) (p<0,0001). Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu transmisio-bide anala eta HSB motaren arteko konparaketan (p=0,3462).

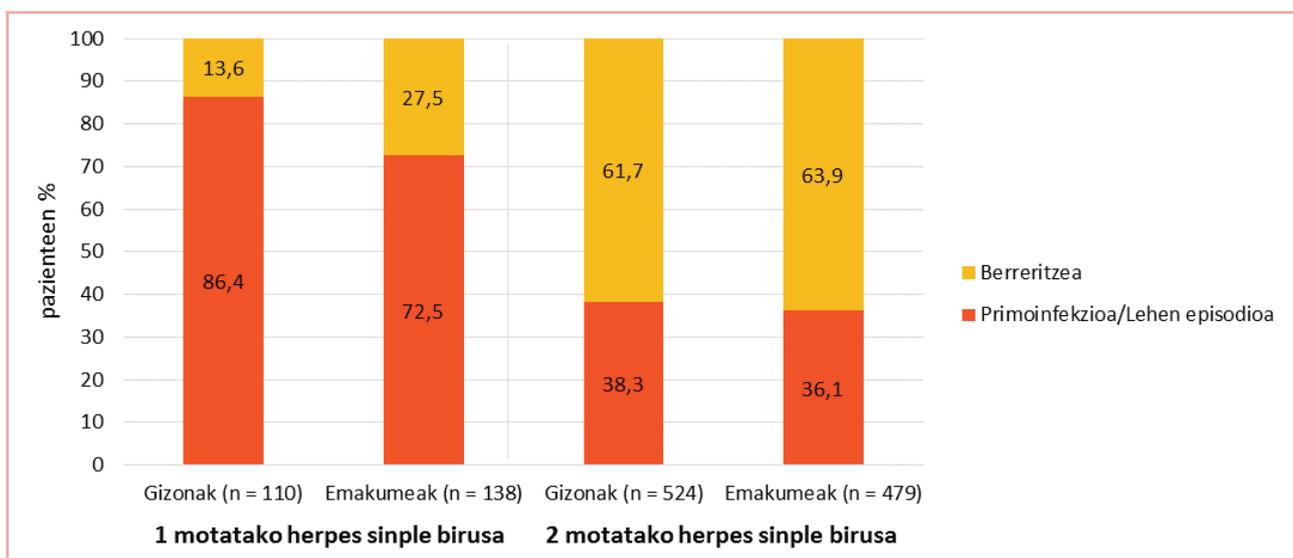
HSB1ak eragindako HGa zutenen %22,9k bikotekidearen aho-ezpainetako lesioekin kontaktua izan zuen (p<0,0001) eta HSB2aren infekzioa zutenen %18,4k, ordea, genitaletako lesio herpetikoekin (p=0,0013). Aldagai anitzeko analisisian, azken datu hau, HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin independenteki erlazionaturiko aldagaietako bat izan zen.

HGaren diagnostiko mikrobiologikorako laginik ugariena lesio genitala (%87,9) izan zen eta hazkuntza birala (%87,6) proba mikrobiologikorik erabiliena, HSB motaren arabera ezberdintasun adierazgarririk lortu ez zelarik (p=0,0832).

HSB1 eta HSB2aren infekzioa zuten pazienteen sintomarik ohikoena eremu genitaleko ultzera eta xixkuen lesio mingarriak izan ziren (%83,5 eta %85,5, hurrenez hurren). HGaren bestelako sintomak, hala nola, sumina (%37,1), iztaietako linfadenopatia (%29), pruritoa (%26,6), disuria (%13,7) eta sukarra eta ondoeza (%10,9) arruntagoak izan ziren HSB1ak eragindako HGa zuten pazienteetan (p<0,05).

HGaren primoinfekzioa edo lehen episodioaren sintoma eta zeinu fisikorik arruntenak zonalde genitaleko ultzera eta xixkuen lesio mingarriak (%82,4), sumina (%32,1), iztaietako linfadenopatiaren haztapena (sintomen %24,6 eta zeinuen %32,1), disuria (%11,8) eta sukarra eta ondoeza izan ziren (%9,9) (p<0,0001). Horrez gain, HGaren lehen episodioa zuten emakumezkoetan ohikoak izan ziren bai sintoma zein zeinu gisa leukorrea (%11,5 eta %5,7, hurrenez hurren) eta zerbizitisa (%5,9), berrerritzeekin alderatuz (p<0,0001). HGaren berrerritzeetan genitaletako xixku eta ultzera mingarriak sarriagoak izan ziren (%97,5) (p<0,0001). HSB1ak eragindako HGa izan zuten pazienteen artean, gizonezkoek esanguratsuki maizago pairatu zuten disuria (%20), meatitisa (%6,4) eta proktitisa (%3,6), emakumezkoetan ohikoagoa izan zelarik pruritoa (%32,6) (p<0,05). Aipatzekoa da HSB2ak eragindako HGaren lehen episodioa izan zuten 3 pazienteek sintoma neurologiko iragankorrak azaldu zituztela, hala nola, beheko gorputz-adarretako parestesiak eta hipoestesiak, hemiparesia eta HSB2aren ondoriozko meningitis aseptikoa. Horrez gain, 18 pazienteek herpes bipolar sintomatikoa aurkeztu zuten, eremu genitaleko eta nerbio trigeminoak inerbaturiko aurpegiko aldibereko lesio herpetikoak, hain zuzen ere. Kaltetutako gaixo gehienek, 14 pazienteek, HSB1ak eragindako HGaren diagnostikoa izan zuten, kasu guztiak lehen episodio klinikoak izan zirelarik. Horietariko 5 pazienteek aho-ezpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izan zutela adierazi zuten. Genitalen kanpoko lesioen baieztapen mikrobiologikoa 10 gizabanakoetan burutu zen, horietatik 8 HSB1ari positiboak izanik. Herpes bipolarren klinikari dagokienez, 8 pazienteek aho-barrunbean ultzera mingarriak nabaritu zituztela eta faringitisaren eta konjuntibitisaren sintomak izan zituztela adierazi zuten. Aldagai bakarreko analisisian, herpes bipolarren aurkezpen klinikoa HSB2aren HG izateko arrisku baxuagorekin erlazionatu zen.

Diagnostikatutako HGaren etapari dagokienez, desberdintasun adierazgarriak lortu ziren HSB motaren arabera. Pazienteen %52,4 HGaren berrerritze batenga-



5. Irudi. Diagnostikatutako infekzioaren etapa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

tik abiatu zen STGen kontsultara, gehienak HSB2aren infekzio genitalarekin (%62,7). Aldagai bakarreko analisisian HGaren berreritzea izateak HSB2aren infekzio genitala izateko 6,18 arrisku altuagoa suposatu zuen eta HGaren episodio klinikoaren aurrekaria independenteki erlazionatu zen HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin aldagai anitzeko analisisian. Pazienteen %47,6ak, berriz, HGaren lehen episodioa aurkeztu zuen eta horietatik %78,6 HSB1aren infekzioari egokitu zitzaion ($p < 0,0001$). Ez zen desberdintasun adierazgarriarik lortu HGaren etaparen eta pazienteen sexuaren arteko konparaketan ($p = 0,569$), HSB motaren arabera aldagai anitzeko analisisian salbu. Izan ere, HSB1aren infekzioa zuten gizabanakoen artean, gizonezkoak ugariagoak izan ziren lehen episodio klinikoaren diagnostikoan (%86,4) emakumezkoekin alderatuz (%72,5) ($p = 0,008$). Bestalde, 30 urte baino gutxiagoko adin-tarteetan HGaren primoinfekzio edo lehen episodioaren proportzioak altuagoak izan ziren ($p = 0,030$).

HGaren berreritze gehien izan zuten pazienteak HSB2aren infekzio genitala zutenak izan ziren, maiztasun altuenetik baxuenera, berreritze bakarria urtean (%29,5), 2-4 berreritze (%15,3) eta 6 berreritze baino gehiago (%14,7). HSB1aren infekzioa izan zuten gehienek, ordea, ez zuten geroko berreritze klinikorik izan (%72,9) ($p < 0,0001$). Aldagai bakarreko analisisian urtean 2 edo errekurjentzia kliniko gehiago pairatzeak HSB2aren infekzio genitala izateko 10,52 arrisku altuagoa suposatu zuen. Ez zen ezberdintasun esanguratsurik lortu, berriz, urteko berreritzeen kopurua eta pazienteen sexuaren artean ($p = 0,748$).

Pazienteen %13,7ak ez zuen tratamendu antibiralik jaso. Gainontzekoetan aziklobirra izan zen (%34,4) antibiralen artean erabiliena. Gaixotasunaren bilakaera klinikoa ona izan zen %98,4 kasuetan eta ez zen ezberdintasun adierazgarriarik lortu HSB motaren ezta pazienteen sexuaren arabera ($p > 0,05$).

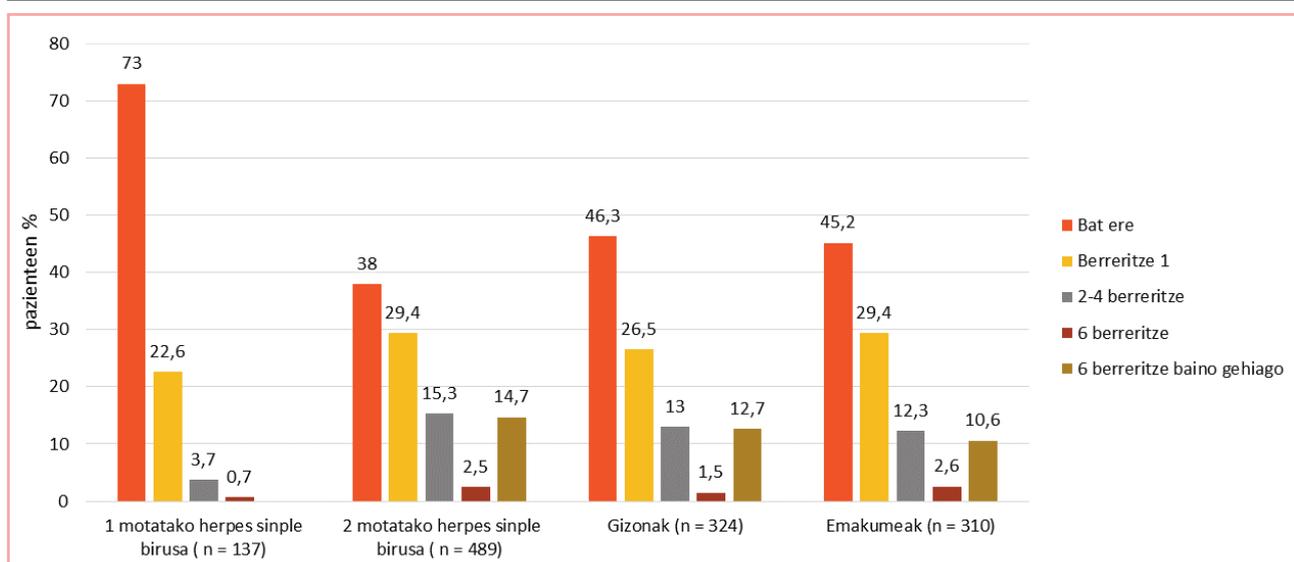
HGa izan zuten pazienteetan profil sexual arrunteak bikotekide egonkorra (%73,7) eta noizbehinkako kontaktu sexuala izatea (%31,1) izan ziren. Profil sexual jakin batzuk, hala nola, prostituzioa erabiltzea

(%9,4), prostituzioan aritzea (%6,9), prostituzioan aritu izana (%3,6) eta droga parenteralen drogazale ohia izatea (%3,2) HSB2ak eragindako HGa izan zuten pazienteetan sarriagoak izan ziren ($p < 0,05$). Aldagai anitzeko analisisian, bada, prostituzioarekin erlazionaturiko profil sexuala HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin erlazionaturiko aldagai independente-etariko bat izan zen.

Pazienteen generoa kontuan hartuz, noizbehinkako kontaktu sexuala izatea (%45,8), prostituzioa erabiltzea (%15,5), GIB positiboa den bikotekide egonkorra izatea (%4,2) eta prostituzioan aritzen den bikote egonkorra izatea (%1,7) ugariagoak izan ziren gizonezkoetan. Emakumezkoetan, berriz, maizagoak izan ziren bikotekide egonkorra izatea (%80,2), prostituzioan aritzea (%10,6) eta prostituzioan aritu izanaren aurrekaria (%5,4) bezalako profil sexualak ($p < 0,05$).

Azken urtean pazienteek izan zuten bikotekide edo kontaktu sexualen kopuruari dagokionez, gehiengoak bikote edo kontaktu bakarria izan zuen (%47,3), 2 eta 5 bitarteko bikote-kopurua jarraiki (%32,1). HSB1aren HGa izan zutenen artean ere ohikoagoa izan zen 5 bikotekide baino gutxiago izatea; HSB2aren infekzio genitala zutenen artean, aldiz, 20 bikotekide baino gehiago izatea ugariagoa izan zen aurrekoekin alderatuz (%11,1) ($p < 0,0001$). Pazienteen sexua kontuan harturik, emakumezkoen artean bikotekiderik ez zutenak (%4), bikote bakarria zutenak (%55,7) eta 20 bikote baino gehiago zutenak (%11,8) ugariagoak izan ziren proportzionalki gizonezkoekin alderatuz ($p < 0,0001$). Joera sexualari dagokionez, heterosexualen bikote bakarria izatea (%50,4) eta 2 eta 5 bikote artean izatea (%33) izan zen arruntena. Praktika homosexualak zituztenen artean, berriz, ugariagoak izan ziren 6 eta 10 bikote (%15,7) eta 11 eta 20 bikote (%13,5) zituztenak. Azkenik, joera bisexuala zutenak izan ziren azken urtean 20 bikote baino gehiago izan zuten gehiengoak (%42,9) ($p < 0,0001$).

Pazienteen gehiengoak ez zuen inolako antisorgailu metodorik erabiltzen (%40,9), eta sistemaren bat erabili zutenen artean preserbatiboa (%39,3) izan zen usua.



6. Irudi. Urteko berreritzeen kopuruaren banaketa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

Heterosexualetan arrunta izan zen antisorgailurik ez erabiltzea (%44,3) beste joera sexuarekin alderatuz; izan ere, homosexualak (%87,6) eta bisexualak (%85,7) hesimetodoak erabili ohi zituzten ($p < 0,0001$). Pazienteen adina kontuan hartuz, antisorgailurik erabiltzen ez zituztenak 30 eta 39 urte bitartekoak (%38) eta 40 urte edo nagusiagoak (%31,4) izan ziren batez ere. Antisorgailu mota nagusienak, hala nola, preserbatiboa (%36), ahobideko (%33,3) eta baginako antisorgailuak (%37) ugariagoak izan ziren 30 eta 39 urte bitartean ere. Umetoki barneko antisorgailuak (%46,9), emakumezkoen (%70) eta gizonezkoen (%100) antisorgailu kirurgikoak eta azalazpiko antisorgailu hormonalak (%84,6) sarriagoak izan ziren 40 urte edo nagusiagoak ziren pazienteetan ($p < 0,0001$).

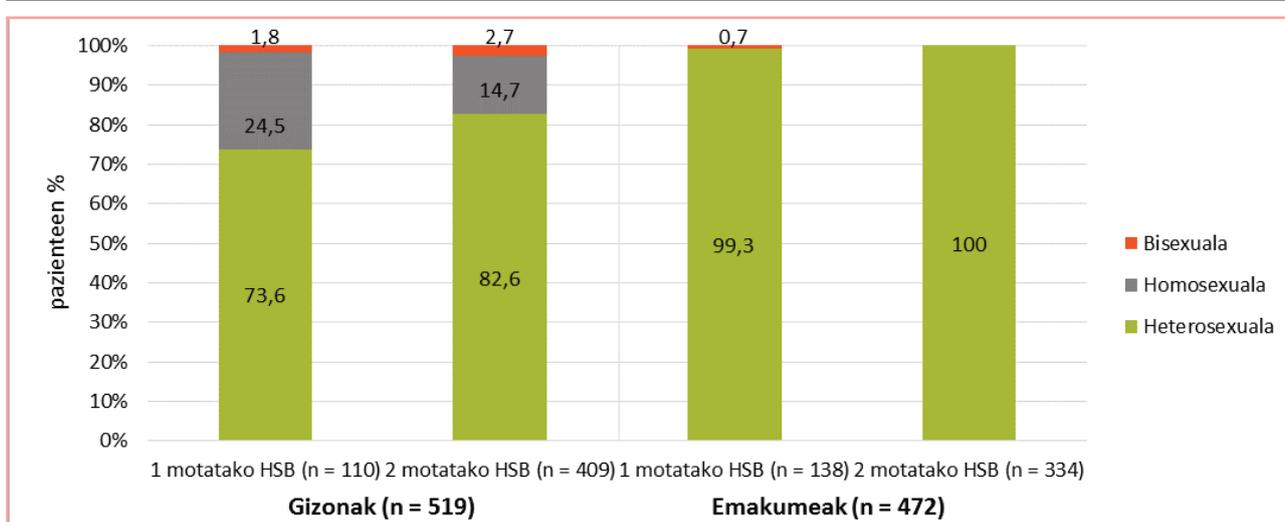
Gaixoen %48,7ak STGen edo infekzio genitalen aurrekariren bat gutxienez izan zuen. GIB infekzioa (%13), B hepatitis (%12,2), luesa (%9,9), *Neisseria gonorrhoeae* (%9,2), *Molluscum contagiosum* (%1,9) eta pubis-zorriak (%2,9) esanguratsuki arruntagoak izan ziren gizonezkoetan emakumezkoetan baino ($p < 0,05$). Azken hauetan, berriz, *Trichomonas vaginalis* (%6,3), kandidiasi genitala (%30,9), *Gardnerella vaginalis* (%18,4), *Mycoplasma hominis* (%6,3), *Ureaplasma urealyticum* (%12,3), eta *Streptococcus agalactiae* (%6,7) sarriagoak izan ziren ($p < 0,05$). HSB2aren infekzioa izan zuten gizabanakoek esanguratsuki honako STGen aurrekariak adierazi zituzten maiztasun altuetik baxuenera: kondiloma akuminatuak (%12,5), GIB infekzioa (%10,7), B hepatitis (%10,8), luesa (%9,4), *N. gonorrhoeae* (%6,9), *T. vaginalis* (%4), C hepatitis (%3,8) eta pubis-zorriak (%2,4). Aurrekari hauek, HSB1aren infekzioa zuten pazienteekin alderatuz, estatistikoki adierazgarriak suertatu ziren ($p < 0,05$). Aurrekari horietatik, aldagai anitzeko analisisian, *N. gonorrhoeae* infekzioa HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin erlazioaturiko aldagai independentea izan zen.

Eztabaida

Argitalpen ezberdinek aditzera ematen dutenaren arabera, HGaren intzidentzia areagutzen ari da azken ha-

markadetan, bai maila internazionalan^{1, 2, 13, 39-48}, bai estatu-mailan¹⁵ eta baita maila autonomikoan ere¹⁶. Ikerlan honetan, kaltetutako gizabanakoek kopuruak, aipaturiko datuen antzera, gora egin du 41 kasuetatik 2004 urtean 125 kasuetara 2015ean.

HSB2a HGaren eragilerik nagusia da, gaixotasunaren hiru laurdenak suposatzen dituelarik⁶⁻⁹. Ikerlan honetan bildutako 1.003 pazienteetatik %75 inguru HSB2aren infekzio genitalaz diagnostikatuak izan dira eta gainontzekoa HSB1aren infekzio genitalaz. Azken hiru hamarkadetan HSB1ak eragindako HGaren intzidentzia handitu egin da munduko garatutako herrialde ezberdinetan. AEBetan HSB1aren HGaren lehen episodioen diagnostikoak gora egin du %31tik 1993 urtean %78ra 2001ean⁴⁹. Europako eta Asiako beste herrialdeetan HSB1ak eragindako infekzio genitalarekin erlazioaturiko aldaketa epidemiologiko hau ere suertatu da, nahiz eta zenbait aldakortasun geografiko agertu⁵⁰⁻⁵¹. Eskozian, 15 urtetako ikerketa batean, 1986-1988 eta 1998-2000 hirurtekoetan HSB1ari positiboak ziren laginen proportzioa %33tik %56ra handitu zen⁵² eta Finlandian 1994-1996 eta 2000-2002 urteetan proportzioa %19tik %26ra⁸. Australian egindako azterlanek aditzera ematen dutenez, HSB1ak eragindako HGa pairatzen duten pazienteen proportzioa 1980 urtean %16 ingurukoa zen⁶ eta %42koa 2004-2006 denboraldian⁵³. Espainian, jakinarazitako HSB1aren infekzio genitalen kasuak nahiko egonkor mantentzen dira⁵⁴, nahiz eta 1995-2003 denboraldian Palma de Mallorcoan egindako ikerketan, lagin genitaletan isolatutako HSB1aren ehunekoa %33 arte igo azken urtean⁵⁵. Madrilen antzeko emaitzak lortu ziren 1995-1998 denboraldian, HSB1aren infekzio genitala zutenen proportzioa %30 ingurukoa izanik⁵⁶. Euskal Autonomia Erkidegoan EAEIMSk genitaleto laginetan buruturiko HSB2aren detekzioen edo isolamenduen jakinarazpenak soilik biltzen ditu. Hori dela eta, gure ingurunean HSB1aren infekzio genitalaren informazio epidemiologikoa ez da ezagutzen¹⁶. Ikerlan honetan HSB1ak eragindako HGa duten pazienteen proportzioak gora egiten du ere %12tik lehen urtean %31ra heldu arte 2015ean.



7. Irudi. Joera sexuala sexuaren eta herpes simple birus motaren arabera.

Datu soziodemografikoei dagokienez, gizabanakoen batezbesteko adina 34 urtekoa izan da, beste azterlanetan aurkitutako antzerakoa^{8, 12}, eta gizonezkoen proportzioa emakumezkoena baino zertxobait altuagoa. HGa dutenen artean aurkitutako gizonezkoen nagusitasun hori Parisko¹² eta Finlandiako⁸ STGen zentroetan burututako antzeko azterlanetan ere nabarmendu da. Hala ere, infekzio genitala eragin duen HSB motaren arabera ezberdintasunak agertu dira pazienteen sexuari eta adinari dagokienez. HSB2ak eragindako HGa duten gehiengoak gizonezkoak dira eta batezbesteko adin altuagoa dute HSB1aren infekzioa dutenekin alderatuz⁷⁻⁹.

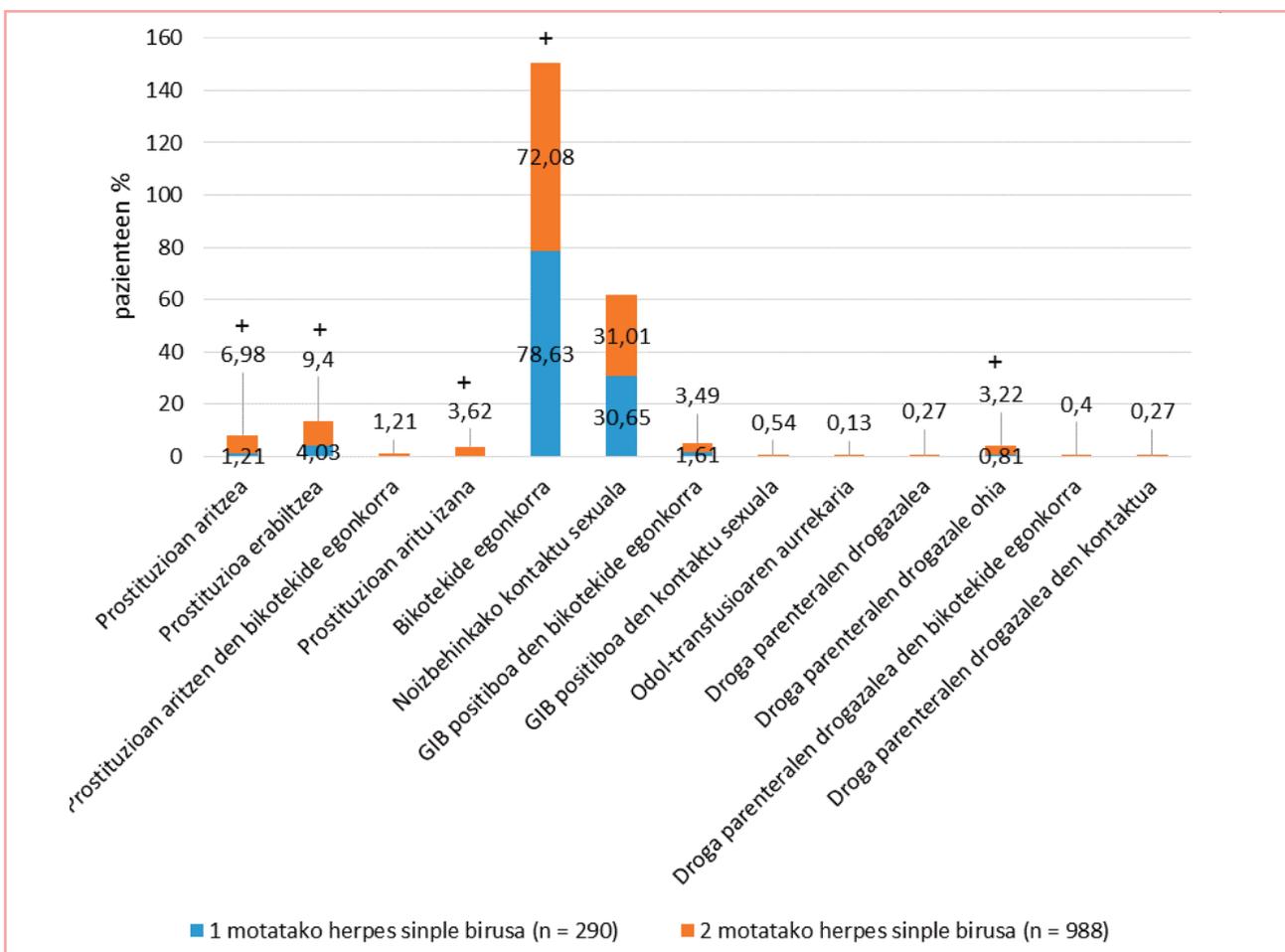
HSB1ak eragindako HGa dutenak emakume gazteak dira batez ere eta talde honen ezaugarri nagusia datu epidemiologiko hori izan ohi da^{6, 8, 12, 49, 50, 52, 57, 58}. Löwhagen et al. Autoreen arabera, emakumezkoetan praktika sexual oral harkorra arruntagoa izaten da gizonezkoetan baino, eta hori dela eta HSB1aren infekzio genitala ohikoagoa izaten da emakumetan. Horrez gain, gizon eta emakumeen artean dauden ezberdintasun anatomiko eta histologikoei, esate baterako emakumeen mukosa genitala sentikorragoa izatea infekzio mota hauen aurrean, bi generoen artean dauden aldeak eragiten dituzte HSB1aren infekzio genitala dutenengan⁵⁹.

Hala ere, ikerlan honetan HSB1ak eragindako HGa duten pazienteen kopuruaren gorakada nabarmenagoa

izan da gizonezkoetan. Datu esanguratsu hau Australiar Tran et al. argitaratutako azterlanean ere sumatu zuten⁶. Alabaina, beste ikerketa batzuen arabera HSB1aren HGa dutenen proportzioaren igoera denboran zehar bai emakumezkoetan⁸ eta bai bi sexuetan era berean gertatzen da ere⁴⁹.

Jaioterriari dagokionez, paziente gehienak autoktonoak dira, bigarren jaioterriak usuena Hego Amerika izan delarik. Autoktonoen taldean HSB1aren infekzioa dutenak eta gizonezkoak ugariagoak dira. Hego Amerikan jaio direnen artean, HSB2aren HGa duten pazienteen proportzio altua aipagarria da oso. Datu horiek mundu-mailan argitaratutakoarekin bat egiten dute² eta baita AEBetan egindako HSB2aren seroprebalentzia azterketetan aurkitutako arrazen arteko ezberdintasunekin, zeinetan populazio hispanoa bigarren arraza ohikoa den arraza beltz ez-hispanoaren ondoren^{30, 37}.

Ikerlan honetan bildutako pazienteen joera sexuala kontuan hartuz, HGaren transmisio-mekanismo nagusia babesik gabeko harreman sexual heterosexualak izatean datza. Birusaren transmisiorako ohiko bidea, HSB2aren infekzio genitala duten gaixoetan, baginala izan da eta HSB1aren HGa dutenetan, berriz, bide orala. Azken datu honi erreparatuz, eta beste ikerketa batzuetan argitaratutakoarekin bat eginez^{7, 11, 59, 61}, praktika sexual oralak maizago jarduten dira emakumezkoetan eta HSB1aren HGa duten kideetan.



8. Irudi. Profil sexualen banaketa herpes simple birus motaren arabera. + p 0.05; ++ p 0.0001.

I. Taula
2 motatako herpes simple birusak eragindako herpes genitalarekin erlazionaturiko arrisku-faktoreen
aldagai anitzeko analisisia

	Aldagai bakarreko analisisia		Aldagai anitzeko analisisia	
	OR (%95 KT)	<i>p</i> balorea	OR (%95 KT)	<i>p</i> balorea
Sexua (gizona)	1,54 (1,15-2,05)	0.0045	-	-
Batezbesteko adina	1,09 (1,07-1,11)	< 0,0001	1,08 (1,06-1,10)	< 0.0001
Jaioterria				
Autoktonoa	Ref.	-	Ref.	-
Atzerritarra	9,39 (6,14-14,36)	< 0,0001	8,26 (5,22-13,06)	< 0.0001
STGen aurrekariak				
GIB infekzioa	2,86 (1,46-5,62)	0.0022	-	-
B hepatitis	2,37 (1,27-4,43)	0.0068	-	-
C hepatitis	4,81 (1,14-20,34)	0.0327	-	-
Luesa	8,47 (2,64-27,12)	0.0003	-	-
<i>N. gonorrhoeae</i>	4,49 (1,61-12,55)	0.0042	3,91 (1,20-12,73)	0.0235
<i>C. trachomatis</i>	1,85 (0,98-3,49)	0.057	-	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	10,36 (1,41-76,18)	0.0217	-	-
Kondiloma akuminatuak	1,72 (1,03-2,88)	0.0395	-	-
Herpes genitalaren aurrekari klinikoak	4,18 (2,99-5,83)	< 0,0001	2,92 (1,98-4,31)	< 0.0001
Ohiko praktika sexualak				
Genitalak	2,14 (0,67-6,80)	0.198	-	-
Oralak	0,31 (0,18-0,54)	< 0,0001	-	-
Analak	1,29 (0,93-1,78)	0.1312	-	-
Joera sexuala				
Heterosexuala	Ref.	-	Ref.	-
Homosexuala	0,72 (0,45-1,16)	0.1806	-	-
Bisexuala	1,19 (0,33-4,30)	0.7914	-	-
Azken urteko bikotekide kopurua				
Bat ere	Ref.	-	Ref.	-
Bikote 1	0,17 (0,04-0,72)	0.0165	-	-
2-5 bikote	0,15 (0,03-0,62)	0.3084	-	-
> 6 bikote	0,36 (0,08-1,60)	0.002	-	-
Lesio herpetikoen aurreko kontaktua				
Aho-ezpainetakoa	0,08 (0,05-0,14)	< 0,0001	0,14 (0,08-0,27)	< 0.0001
Genitala	2,10 (1,33-3,33)	0.0015	2,14 (1,26-3,64)	0.0051
Prostituzioaren profil sexuala	3,54 (1,96-6,39)	< 0,0001	2,08 (1,06-4,08)	0.0328
			AUC = 0,865	

Ez da praktika sexual analen eta HSB motaren artean ezberdintasun adierazgarririk lortu, AEBetan Lafferty et al. egileen ikerlana ez bezala, zeinetan praktika sexual analak izateak HSB1aren HGa izateko arriskua handitzen duen¹¹. Hala ere, azterlan honetako HSB1ak eragindako HGa duten gaixoetan, praktika sexual analak esanguratsuki ugariagoak dira gizonezkoetan emakumezkoetan baino. Datu hau azaltzearen arrazoia gizonezko homosexualen artean HSB1aren HGa duten proportzio altua izan daiteke.

Lehen aipatu bezala, praktika orogenitalen hasiera goiztiarra HSB1ak eragindako HGa izateko arrisku-fak-

tore bat da. Ikerlan honetan, HSB1aren infekzio genitala dutenek, 25 urte baino gazteagoak bereziki, aurretik euren lagun sexualaren aho-ezpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izan dutela adierazten dute. Aldagai anitzeko analisisian, aurretik aho-ezpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izatea HSB2aren infekzio genitala izateko arrisku baxuagoarekin erlazionatzen da. Aurkikuntza honi jarraituz, Löwhagen et al. egileen azterlanean, aho-ezpainetako herpesaren aurrekaria esanguratsuki ugariagoa izan zen HSB1aren infekzioa zuten gizabanakoen kontaktu sexualetan⁵⁹.

II. Taula

Herpes single birus motaren arabera urteen eta urte-aldien zeharreko pazienteen banaketa sexua eta batezbesteko adina kontuan hartuz

Urtea	n	Guztira		1 motatako herpes single birusa			2 motatako herpes single birusa		
		Batezbesteko adina (DE)	Gizona/Emakumea	n (%)	Batezbesteko adina (DE)	Gizona/Emakumea	n (%)	Batezbesteko adina (DE)	Gizona/Emakumea
2004	41	34,41 (9,55)	22/19	5 (12,2)	26,00 (5,95)	1-abr	36 (87,8)	35,58 (9,41)	21/15
2005	53	34,20 (9,84)	29/24	10 (18,9)	30,10 (8,98)	4-jun	43 (81,1)	35,16 (9,88)	25/18
2006	67	30,10 (7,96)	25/42	17 (25,4)	25,05 (7,95)	mar-14	50 (74,6)	31,82 (7,27)	22/18
2007	63	32,71 (11,60)	31/32	15 (23,8)	25,80 (7,16)	5-oct	48 (76,2)	34,87 (11,93)	26/22
2004-07	224	32,59 (9,91)	107/117	47 (21)	26,46 (7,76)	13/34	177 (79)	34,22 (9,80)	94/83
2008	74	36,06 (10,60)	43/31	13 (17,6)	27,69 (6,86)	7-jun	61 (82,4)	37,85 (10,43)	36/25
2009	97	35,29 (10,58)	56/41	20 (20,6)	29,20 (9,76)	9-nov	77 (79,4)	36,88 (10,26)	47/30
2010	79	36,07 (9,53)	38/41	15 (19)	32,60 (10,09)	9-jun	64 (81)	36,89 (9,29)	29/35
2011	78	33,07 (9,90)	36/42	17 (22,4)	29,94 (9,06)	abr-13	59 (77,6)	33,69 (10,08)	31/28
2008-11	328	35,13 (10,20)	173/155	65 (19,9)	29,87 (9,10)	29/36	261 (80,1)	36,39 (10,09)	143/118
2012	103	36,28 (12,06)	58/45	32 (31,4)	31,34 (10,79)	14/18	70 (68,6)	38,22 (11,86)	44/26
2013	110	32,41 (9,03)	60/50	35 (33)	29,00 (8,07)	17/18	71 (67)	34,14 (9,27)	42/29
2014	113	34,30 (11,37)	53/60	31 (27,9)	28,35 (7,46)	13/18	80 (72,1)	36,28 (11,76)	39/41
2015	125	35,61 (11,83)	73/52	38 (30,6)	29,76 (9,95)	24/14	86 (69,4)	38,18 (11,79)	48/38
2012-15	451	34,66 (11,21)	244/207	136 (30,7)	29,61 (9,15)	68/68	307 (69,3)	36,76 (11,33)	173/134
Guztira	1.003	34,35 (10,64)	524/479	248 (24,7)	29,08 (8,95)	110/138	745 (74,3)	36,03 (10,59)	410/335

Horrez gain, Cherpès et al. autoreen arabera, HSB1aren aurrean seronegatiiboak diren emakumezkoetan praktika sexual oral harkorrak izatea, birusa genitaleara transmititzeko berebiziko arrisku-faktorea da⁶¹. Beraz, garrantzitsua da pazienteei ohartaraztea, lesioak agerikoak izan ala ez, HGa sorrarazten duen birusa transmititzeko bide ezberdinak daudela eta preserbatiboa bezalako hesi-metodoak erabili behar direla edozein motatako praktika sexualetan.

HGaren diagnostiko burutu den proba mikrobiologikorik erabiliena hazkuntza birala izan da, HSB motaren arabera ezberdintasun adierazgarririk lortu ez delarik. Hazkuntza biralaren emaitza positibo edo negatiboen proportzioak biologia molekularren teknikekin eta HSB motekin alderatuz ere ez da ezberdintasun esanguratsurik lortu. Hortaz, datu hauek adierazten dute, proba bat ala bestea erabili

arren eskuratutako emaitza mikrobiologikoak ez direla HSB motaren arabera aldatzen.

HGaren sintomatologia lokala zein sistemikoa kontuan hartuz, ezin dira bi HSB mota bata bestearengandik bereiztu. HGaren adierazpen klinikorik ohikoena genitaleko xixku eta ultzera mingarrien agerpena izaten da. Hala ere, ikerlan honetan genitaleko lesioez gain, sumina, pruritoa, disuria, iztaietako limfadenopatia mingarriak eta sukerra eta ondoeza bezalako sintomak maizago azaldu dira HSB1aren infekzio genitala duten gaixoean. HGaren lehen episodioa diagnostikotzat izan dutenetan ere, antzeko emaitzak lortu dira, ziur aski HSB1aren HGa dutenetan ohikoagoa delako etapa hura. Adierazpen kliniko horiez gain, emakumezkoetan, HGaren lehen episodio klinikoan, batez ere HSB2ak eragindako kasuetan, ugariagoak dira leukoreia eta zerbizitisa berreritzeekin alderatuz. Sintoma

edo zeinu hauek, beraz, lagungarriak izan daitezke alde aurretik HGaren agerraldirik izan ez dituen gaixo batean HGaren lehen episodioaren diagnostikoa egiteko. Aipagarria da ere, proktitisa ugariagoa dela HSB1aren infekzio genitala duten gizonezkoetan, praktika sexual analak dituzten homosexualekin erlazionatuta batik bat.

Beste azterlan batzuetan argitaratutako aurkikuntzekin bat eginez, HGaren lehen episodio klinikoa, primoinfekzioan batez ere, sintoma lokal eta sistemikoak larriagoak izaten dira²¹. Lehen episodio klinikoa HSB1aren HGa dutenen proportzioa altuagoa denez gero, adierazpen klinikoa ikusgarriagoak izaten dira gaixo hauetan. Bernstein et al. ikerlanean, ez zuten ezberdintasun edo harreman adierazgarriak aurkitu HGaren sintomatologiaren eta HSB motaren artean⁵⁷. Bestalde, Richards et al. autoreek aditzera eman zuten, gizonezkoen sintoma nagusia genitaletako lesioak izan ziren eta emakumezkoetan, ordea, genitalen zonaldeko mina⁵⁸.

HGaren ondorioz agertu daitezkeen konplikazioei dagokienez, ikerlan honetan HSB2ak eragindako HGaren lehen episodioa izan duten 3 pazienteek sintoma neurologikoak azaldu dituzte ere. Infekzio genitalarekin erlazionaturiko konplikazioen tasa altua ez bada ere eta kalte neurologikoak berez sendatzen diren arren¹⁸, nerbio-sistema zentralaren infekzioaren diagnostiko baten aurrean, HSB2aren meningoentzefalitisa kasu, infekzio genitala konplikazio horren eragilea izan dela baieztatu edo deuseztatzea funtsezkoa da.

Ikerlanean bildutako 18 pazienteek herpes bipolar sintomatikoa aurkeztu dute, eremu genitaleko eta nerbio trigeminoak inerbaturiko aurpegiko aldebereko lesio herpetikoak, hain zuzen ere. Bestelako ikerlanek ere adierazten dute bi HSB motek gaitasuna dutela aipaturiko gorputzeko bi zonaldeak, hau da, orofaziala eta genitala, aldi berean infektatzeko, adierazpen klinikoa primarioak eta errekurriteak sorrarazteko eta eskrezio biral asintomatikoaren aldiak eragiteko⁶²⁻⁶⁶. Fenomeno hau gune anatomiko batean edo bestean birusa autoinokulazteagatik edo primoinfekzioan gertatzen den biremiagatik gauzatzen da⁶²; pazienteak, beraz, bi birus motetarako edo mota baterako seronegatiiboak izan ohi dira. Sukarra bezalako sintoma sistemikoaren agerpenak herpes bipolarra biremiaren ondorioz gertatzen dela iradokitzen du, eta adierazpen sistemikoak agerikoak ez direnean, aldiz, autoinokulazioaren posibilitatea gailendu egiten da^{62, 65, 67}. HSB2ak aho-mailan infektatzeko eta berraktibatze gaitasun baxuagoa du bertako kontrol immunologiko zorrotzagatik, eta hori dela eta, herpes bipolarra duten pazienteen laginetan HSB2aren isolamendua urria izaten da⁶⁶. Aipaturiko gorputzeko bi zonalde anatomikoetan lesio herpetikoak agertu edota eskrezio biral asintomatikoa gertatzen denez gero, infektaturiko gaixoari ohartarazi behar zaio bide ezberdinetatik birusa transmititu dezakeela, baita aldi asintomatikoetan ere⁶⁵. Bestalde, medikuak gaixoari anamnesi egokia egiteko eta miaketa fisikoan foku ezberdinak, sexu-transmisiozkoak izan ala ez, aztertzeo HGaren klinika bipolarra ezagutzea lagungarria da^{63, 68}.

Diagnostikatutako HGaren infekzioaren etapa aldatuak da infekzio genitala eragin duen HSB motaren arabera. Gaixoen %52k HGaren berriritzea aurkeztu du, HSB2aren infekzio genitala dutenak batez ere. Aldagai bakarreko analisisian HGaren berriritzea izateak HSB2aren infekzio genitala izateko 6,18 arrisku altuagoa suposatzen du eta HGaren episodio klinikoa aurrekaria independenteki erlazionatzen da HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin aldagai anitzeko analisisian. HGaren lehen episodio klinikoa pairatzen duten pazienteak, aldiz, HSB1aren infekzio genitala dute batik bat. Aurkitutako ezaugarri hauek argitaratutako zenbait azterlanetan ere aipatzen dira^{7, 11, 51}. HSB motaren araberako analisi estratifikatuan, HSB1ak eragindako HGaren lehen episodio klinikoa duten pazienteak 30 urte baino gazteagoak diren gizonezkoak dira bereziki. Sexu horren nagusitasuna talde horretan, lehenago aipatu den bezala, gizonezko homosexual gehienak HSB1aren infekzio genitala dutelako izan daiteke. Gizonezko homosexualen taldean lorturiko emaitza hauek, Lafferty et al. egileek aurkitutakoen oso antzekoak dira¹¹. Beste alde batetik, Nilsen et al. ikerketan bezala⁵¹, HSB1aren berriritze klinikoa bi aldiz ohikoagoak dira emakumezkoetan gizonezkoetan baino.

HSB2aren infekzioa duten gaixoak berriritze klinikoen kopurua altuagoa izan dutenak dira eta urtean 2 edo errekurritzia klinikoa gehiago pairatzeak HSB2aren infekzio genitala izateko 10,52 arrisku altuagoa suposatzen du. HSB1ak eragindako HGa duten %73 pazienteek, ordea, ez du ondorengo inolako berriritzerik izan. Emaitza horiek beste lan batzuetan argitaratu diren antzekoak dira⁶⁹, Benedetti et al. autoreen azterlanean esaterako⁷⁰, HSB2aren HGa dutenek urtean batezbesteko 5 errekurritzia izaten dituzte eta HSB1aren infekzio genitala dutenek, berriz, urtean berriritze bakarra. Ikerlan horretako egileen arabera, HSB1ak eragindako HGa duten gaixoen berriritze-tasa baxuagoa dute.

HGa duten pazienteen profil sexual nagusia bikotekide sexual egonkorra izatea da. Hala ere, infekzio genitala eragin duen HSB motaren eta gaixoen sexuaren arabera desberdintasunak aurkitu dira. Prostituzioarekin erlazionaturiko profilak (prostibuzioaren erabilera, prostituzioan aritzea eta prostituzioan aritu izanaren aurrekaria) eta droga parenteralen drogazale ohia izatea HSB2aren HGa dutenetan ohikoagoak dira. Horrez gain, gizonezkoetan arruntagoa da noizbehinkako kontaktu sexualak izatea emakumezkoekin alderatuz, eta azken hauek, bikotekide egonkorra dutela adierazi ohi dute. Prostituzioan aritzea eta prostituzioan aritu izanaren aurrekaria adierazgarriak diren proportzio baxuetan azaltzen dira emakumezkoetan. Era berean, van de Laar et al. egileek prostituzioan jarduten zuten emakumezkoek HSB2ak eragindako HGa izateko arrisku altuagoa zutela ohartu ziren⁷¹. Prostituzioaren bezero diren gizonezkoen proportzioa %16 izatera heldu da lan honetan, zifra hori Balaeva et al. ikerlanean aurkitutakoaren antzekoa izanik. Lan horretan profil sexual horren eta HSB2aren aurrean seropositiboak ziren gi-

zonezkoen artean harreman esanguratsua topatu zuten⁷².

HGa duten pazienteen bikote edo kontaktu sexualen kopuruari dagokionez aniztasun handia aurkitu da. Tarterik ugarienak bikote edo kontaktu bakarra lehenik eta 2 eta 5 bitarteko kontaktu sexualak bigarrenaz izan dira. Banaketa hau HSB1aren HGa dutenetan eta joera heterosexuala duten gaixoetan behatu da, batik bat. Bikotekide anitzak izatea ohikoagoa da homosexualetan eta bisexualetan. Aipagarria da ere, urtean 20 kontaktu sexual baino gehiago dituzten pazienteen proportzioa nabaria dela HSB2aren infekzioa dutenetan eta emakumezkoetan, prostituzioarekin erlazionaturiko profil sexuala dutenengatik ziur aski, ugariagoak baitira HSB2aren HGa duten gaixoetan eta emakumeetan. Seroprebalentzia ikerketa batzuen arabera bizitzan zehar bikotekide kopuru handiagoa duten gizabanakoek HSB2aren aurreko seropositibitate altuagoa izaten dute^{36, 72, 73}, nahiz eta Cherpes et al. azterlanean, bizitzan zehar 5 edo bikotekide sexual gehiago izan zituzten emakumezkoek HSB1aren seroprebalentzia altuagoa erakutsi⁶¹.

HGa duten paziente gehienek ez dute antisorgailurik erabiltzen, batez ere joera heterosexuala duten gaixoen. Adin-taldean araberako analisisan, adin-tarte guztietan erabiltzen den antisorgailurik nagusia hesi-metodoa da, nahiz eta urteak aurrera egin ahala bere erabilera murriztuz joaten den. Ahobideko eta baginako antisorgailu hormonalak erabiltzen dituzten 30 urte baino gazteagoak diren emakumezkoen proportzio altua aztertuz, STGak izateko arriskua paziente horietan handitu egiten dela argitzea funtsezkoa da.

Ikerlan honetako pazienteen %50 inguru gutxienez STG edo infekzio genital baten aurrekariak ditu. Emakumezkoetan lorturiko emaitzek bat egiten dute bulbobaginitisaren kausarik ohikoekin, hala nola, kandidiasia, trikomoniasia eta baginosi bakterianoa^{74, 75}. *M. hominis*, *U. urealyticum* eta *S. agalactiae* gernu eta aparatu genitaleko mikrobiotaren mikroorganismo komentsalak izan ohi dira eta euren prebalentzia altuagoa izaten da emakumezkoetan. Hori dela eta, gernu edo genitaleko laginetan bakterio horiek detektatzeak ez du zertan infekzio genitalaren eragileak direnik adierazi behar, baizik eta tokiko disbiosia⁷⁶. Disbiosi hauek HSBaren infekzio genitala erraztu dezakete, eta era berean, azken honek mukosa genitaleko desoreka ekologikoa eragin⁷⁷.

HSB1aren infekzio genitala dutenekin alderatuz, HSB2ak eragindako HGa duten pazienteetan bestelako STGen aurrekariak sarriagoak dira. Aldagai anitzeko analisisan, *N. gonorrhoeae* infekzioa da HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin erlazionatzen den aldagai independentea. Emaitza hau van de Laar et al. autoreek HSB2aren seroprebalentzia ikerketan ere aurkitu zuten⁶¹ eta bestelako azterlanek ere aditzera ematen dutenez, infekzio genitala eragin duen HSB motaren arabera ezberdintasunak badaude. Nieuwenhuis et al. ikerlanean, aurretik diagnostikaturiko beste STGak bikoiztu egiten ziren HSB2ak sorrarazitako HGa zuten pazienteetan⁷ eta Gottlieb et al. seroprebalentzia

ikerketan luesa, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* eta *T. vaginalis* infekzioak HSB2aren infekzio genitalarekin erlazionatu ziren³⁶. Beste zenbait ikerlanetan STGen aurrekariak ugariagoak izan ziren ere gaixo hauek^{72, 78-80}. Hala ere, antzeko ezaugarriak dituzten azterlan batzuetan, HSB2aren seropositiboak zirenak bestelako STGen aurrekariak izan bazituzten ere, aurkikuntzak ez ziren estatistikoki esanguratsuak izan^{12, 69, 81, 82}.

Interesgarria izango litzateke, IMSn gauzatzen den era berean, EAEIMSn HSB1aren jakinarazpenak ere gehitzea, populazio orokorrean infekzio genital horren inpaktua ezagutzeko. Era berean, seroprebalentzia inkesta bat burutzea baliagarria izango litzateke, birus hauek sorrarazitako infekzioen epidemiologia eta gizabanako immune eta ez-immuneen prebalentzia eskuartzeko.

Autoretzaren deklarazioa

Ikerlan epidemiologiko erretrospektibo hau pazienteen historia klinikoetan dagoen informazioa jaso eta aztertzean oinarritu da. Beraz, ez zaie patienteei inolako prozedura edo tratamendu medikorik ezarri. Historia klinikoetatik ateratako informazio eta datu guztiak konfidentzialak dira eta osasun-esparru profesionalean eta ikerlanaren helburuak betetzeko erabili izan dira bakarrik. Ikerlanean bildutako pazienteen historia klinikoen informazioa eskuratu eta aztertu ahal izateko Basurto Unibertsitate Ospitaleko Ikerkuntza Klinikoko Batzorde Etikoaren baimena eta onespena lortu da. Idazki hau Mikele Macho autoreak idatzi eta berrikusi du eta, beraz, bera da artikulua honen erantzulea.

Esker onak

Nire eskerrik beroenak doktorego tesirako ikerlan honen zuzendariari, Ramón Cisterna doktoreari, lan hau egiteko aukera eman didalako eta bere zuzendaritzapean hurbiltasuna eta erabateko laguntza jaso ditudalako. Nire eskerrik zintzoenak Basurto Unibertsitate Ospitaleko Mikrobiologia Zerbitzuko lankideei. Lehenik eta behin Manolo Imaz kideari, lan honen eraketarako inspirazioa izan delako eta biologia esparruan egindako esfortzu jarraiari esker aurrera atera delako. Era berezi batean, sexu-transmisiozko gaixotasunen sailean lan egiten dutenei, hots, Valentín Esteban, José Ángel Álava eta Leah Hernández medikuei, eskerrak eman nahi dizkiet pazienteak zaintzeko eta historia klinikoak eratzeko duten arreta arduratsuegatik. Esker minak ere Bombero Etzaniz osasun-zentroan lan egiten dutenei, Mari Mar Cámara eta Josefina López de Munain medikuei, eskainitako adeitasunegatik eta baliabideengatik euren pazienteen historia klinikoak berrikusi ahal izateko. Gomendio jakintsu eta iradokizun baliagarriak jasotzeagatik eskerrak eman nahi dizkiet gainontzeko lankideei ere. Datuen azterketa estatistikorako jasotako orientazio eta arduragatik, esker mila Amaia Bilbaori. Azkenik, esker onak eman nahi dizkiot Miren Basaras, Euskal Herriko Unibertsitatean Mikrobiologiako irakaslea denari, mikrobiologiako mundu magiko honetan murgiltzeko arrazoia izategatik.

Finantziazioa

Finantziazorik gabe.

Interes gatazkak

Ikerlan honek ez dauka interes gatazkarik.

Bibliografia

- 1 Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, et al. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. *PloS one* 2015;10(10):e0140765.
- 2 Looker KJ, Magaret AS, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS One* 2015 Jan 21;10(1):e114989.
- 3 Tao G, Kassler WJ, Rein DB. Medical care expenditures for genital herpes in the United States. *Sex Transm Dis* 2000;27(1):32-38.
- 4 Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspectives on sexual and reproductive health* 2004;36(1):6-10.
- 5 Aslam M, Kropp RY, Jayaraman G, Dinner K, Wong T, Steben M. Genital herpes in Canada: Deciphering the hidden epidemic. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2012;23(1):e6-e9.
- 6 Tran T, Druce JD, Catton MC, Kelly H, Birch CJ. Changing epidemiology of genital herpes simplex virus infection in Melbourne, Australia, between 1980 and 2003. *Sex Transm Infect* 2004 Aug;80(4):277-279.
- 7 Nieuwenhuis RF, van Doornum GJ, Mulder PG, Neumann H, van der Meijden, Willem I. Importance of herpes simplex virus type-1 (HSV-1) in primary genital herpes. *Acta Derm Venereol* 2006;86(2):129-134.
- 8 Kortekangas-Savolainen O, Vuorinen T. Trends in herpes simplex virus type 1 and 2 infections among patients diagnosed with genital herpes in a Finnish sexually transmitted disease clinic, 1994-2002. *Sex Transm Dis* 2007 Jan;34(1):37-40.
- 9 Buxbaum S, Geers M, Gross G, Schöfer H, Rabenau H, Doerr H. Epidemiology of herpes simplex virus types 1 and 2 in Germany: what has changed?. *Medical Microbiology and Immunology* 2003;192(3):177-181.
- 10 Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2--United States, 1999-2010. *J Infect Dis* 2014 Feb 1;209(3):325-333.
- 11 Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *J Infect Dis* 2000 Apr;181(4):1454-1457.
- 12 Janier M, Scieux C, Meouchi R, Tournoux C, Porcher R, Maillard A, et al. Virological, serological and epidemiological study of 255 consecutive cases of genital herpes in a sexually transmitted disease clinic of Paris (France): a prospective study. *Int J STD AIDS* 2006 Jan;17(1):44-49.
- 13 Abedi Kiasari B, Zare Tooranposhti Z. The Changing Epidemiology of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection: The Associated Effects on the Incidence of Ocular Herpes. *Archives of Razi Institute* 2016;71(2):125-134.
- 14 Díaz A, Díez M, Cano R. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 1995-2010. *Boletín epidemiológico semanal* 2012;20(7):63-69.
- 15 Sistema de Información Microbiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2000-2015. Madrid.
- 16 Sistema de Información Microbiológica de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Vigilancia Epidemiológica. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2004-2014. Eusko Jaurlaritza-Gobierno Vasco.
- 17 Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ashley R, Corey L. Genital shedding of herpes simplex virus among men. *J Infect Dis* 2002 Oct 15;186 Suppl 1:S34-9.
- 18 Zuckerman AJ. Principles and practice of clinical virology. 5th ed. Great Britain: John Wiley & Sons; 2009.
- 19 Abu-Raddad LJ, Magaret AS, Celum C, Wald A, Longini Jr IM, Self SG, et al. Genital herpes has played a more important role than any other sexually transmitted infection in driving HIV prevalence in Africa. *PloS one* 2008;3(5):e2230.
- 20 Money D, Steben M, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: Genital herpes: gynaecological aspects. Number 207, April 2008. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Feb;104(2):162-166.
- 21 Kimberlin D, Rouse D. Genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:1970-7 2004(350):1970-1977.
- 22 Klausner JD, Kohn R, Kent C. Etiology of clinical proctitis among men who have sex with men. *Clinical infectious diseases* 2004;38(2):300-302.
- 23 Bissessor M, Fairley CK, Read T, Denham I, Bradshaw C, Chen M. The etiology of infectious proctitis in men who have sex with men differs according to HIV status. *Sex Transm Dis* 2013;40(10):768-770.
- 24 Navarro D, Navalpotro D, Fraile O. Actualización en el diagnóstico del herpes genital. *Control Calidad SEIMC Revisiones temáticas* 2006.
- 25 Anderson NW, Buchan BW, Ledebner NA. Light microscopy, culture, molecular, and serologic methods for detection of herpes simplex virus. *J Clin Microbiol* 2014 Jan;52(1):2-8.
- 26 Singh A, Preiksaitis J, Ferenczy A, Romanowski B. The laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005 Mar;16(2):92-98.
- 27 Geretti AM. Genital herpes. *Sex Transm Infect* 2006 Dec;82 Suppl 4:iv31-4.
- 28 Wald A, Huang ML, Carrell D, Selke S, Corey L. Polymerase chain reaction for detection of herpes sim-

- plex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis* 2003 Nov 1;188(9):1345-1351.
- 29 Ramaswamy M, McDonald C, Smith M, Thomas D, Maxwell S, Tenant-Flowers M, et al. Diagnosis of genital herpes by real time PCR in routine clinical practice. *Sex Transm Infect* 2004 Oct;80(5):406-410.
- 30 Gardella C, Brown Z. Prevention of neonatal herpes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2011;118(2):187-192.
- 31 LeGoff J, Pere H, Belec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virology* 2014 May 12;11:83-422X-11-83.
- 32 Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines (2015). *Reproductive Endocrinology* 2015;3(64):27-32.
- 33 Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, Peters B, Vejlsgaard G, Saari S, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. *International Valaciclovir HSV Study Group. Genitourin Med* 1997 Apr;73(2):105-109.
- 34 Johnston C, Zhu J, Jing L, Laing KJ, McClurkan CM, Klock A, et al. Virologic and immunologic evidence of multifocal genital herpes simplex virus 2 infection. *J Virol* 2014 May;88(9):4921-4931.
- 35 Garland SM, Steben M. Genital herpes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2014;28(7):1098-1110.
- 36 Gottlieb SL, Douglas JM, Jr, Schmid DS, Bolan G, Iacosta M, Malotte CK, et al. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted-disease clinics. *J Infect Dis* 2002 Nov 15;186(10):1381-1389.
- 37 Engelberg R, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis* 2003;30(2):174-177.
- 38 Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
- 39 Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2--United States, 1999-2010. *J Infect Dis* 2014 Feb 1;209(3):325-333.
- 40 Wallace L, Nicholson D, Cullen B, Goldberg DJ, Eastick K. Genital herpes simplex, genital chlamydia and gonorrhoea infection in Scotland: laboratory diagnoses 2003 - 2012. *HPS Weekly Report* 2013;47(34):287-294.
- 41 Trends in genital herpes infections, England: 2002-2011. *Health Protection Report* 2012;6(48).
- 42 Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually Transmitted Diseases Among American Youth: Incidence and Prevalence Estimates, 2000. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. 2004;36(1):6-10.
- 43 Ross JD, Smith IW, Elton RA. The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh 1978-1991. *Genitourin Med* 1993 Oct;69(5):381-383.
- 44 Pebody R. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sexually Transmitted Infections*. 2004;80(3):185-191.
- 45 Woestenberg P, Tjhe J, de Melker H, van der Klis F, van Bergen J, van der Sande M et al. Herpes simplex virus type 1 and type 2 in the Netherlands: seroprevalence, risk factors and changes during a 12-year period. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1).
- 46 Vyse AJ, Gay NJ, Slomka MJ, Gopal R, Gibbs T, Morgan-Capner P, et al. The burden of infection with HSV-1 and HSV-2 in England and Wales: implications for the changing epidemiology of genital herpes. *Sex Transm Infect* 2000 Jun;76(3):183-187.
- 47 Gil A, González A, Dal-Ré R, Ortega P, Dominguez V. Prevalence of antibodies against varicella zoster, herpes simplex (types 1 and 2), hepatitis B and hepatitis A viruses among Spanish adolescents. *Journal of Infection*. 1998;36(1):53-56.
- 48 Suligoi B, Torri A, Grilli G, Tanzi E, Palù G. Seroprevalence and seroincidence of herpes simplex virus type 1 and herpes simplex virus type 2 infections in a cohort of adolescents in Italy. *Sex Transm Dis* 2004;31(10):608-610.
- 49 Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis* 2003;30(10):797-800.
- 50 Samra Z, Scherf E, Dan M. Herpes Simplex Virus Type 1 Is the Prevailing Cause of Genital Herpes in the Tel Aviv Area, Israel. *Sexually Transmitted Diseases*. 2003;30(10):794-796.
- 51 Nilsen Amyrmel H. Changing trends in genital herpes simplex virus infection in Bergen, Norway. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2000;79(8):693-696.
- 52 Scoular A, Norrie J, Gillespie G, Mir N, Carman WF. Longitudinal study of genital infection by herpes simplex virus type 1 in Western Scotland over 15 years. *BMJ* 2002 Jun 8;324(7350):1366-1367.
- 53 Ryder N, Jin F, McNulty A, Grulich A, Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sexually Transmitted Infections*. 2009;85(6):416-419.
- 54 Sistema de Información Microbiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2000-2015. Madrid.
- 55 Reina J, Gutiérrez O, de Gopegui ER, Padilla E. Incidencia de infecciones genitales causadas por el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) durante el período 1995-2003. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(8):482-484.
- 56 González-Escalada A, Prieto C, Maldonado S, Babiano M, Otero J. Frecuencia de la infección genital por virus herpes simple tipo 1 en mujeres. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:424.
- 57 Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW, 3rd, Levin MJ, Wald A, Ewell MG, et al. Epidemiology, clinical presen-

- tation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis* 2013 Feb;56(3):344-351.
- 58 Richards J, Krantz E, Selke S, Wald A. Healthcare seeking and sexual behavior among patients with symptomatic newly acquired genital herpes. *Sex Transm Dis* 2008 Dec;35(12):1015-1021.
 - 59 Lowhagen G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sexually Transmitted Infections*. 2000;76(3):179-182.
 - 60 Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, Nahmias AJ, Aral SO, Lee FK, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997;337(16):1105-1111.
 - 61 Chernes TL, Meyn LA, Hillier SL. Cunnilingus and vaginal intercourse are risk factors for herpes simplex virus type 1 acquisition in women. *Sex Transm Dis* 2005;32(2):84-89.
 - 62 Osio A, Fremont G, Petit A, Scieux C, Dubertret L, Janier M, et al. An unusual bipolar primary herpes simplex virus 1 infection. *Journal of Clinical Virology* 2008;43(2):230-232.
 - 63 Embil J, Manuel F, McFarlane E. Concurrent Oral and Genital Infection with an Identical Strain of Herpes Simplex Virus Type I. *Sexually Transmitted Diseases*. 1981;8(2):70-72.
 - 64 Kim H, Meier A, Huang M, Kuntz S, Selke S, Celum C et al. Oral Herpes Simplex Virus Type 2 Reactivation in HIV-Positive and -Negative Men. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006;194(4):420-427.
 - 65 Miller R, Whittington W, Coleman R, Nigida S. Acquisition of Concomitant Oral and Genital Infection with Herpes Simplex Virus Type 2. *Sexually Transmitted Diseases*. 1987;14(1):41-43.
 - 66 Wald A. Oral shedding of herpes simplex virus type 2. *Sexually Transmitted Infections*. 2004;80(4):272-276.
 - 67 Marcus B. Herpes simplex: autoinoculation versus dissemination. *Acta Dermatovenerologica Croatica* 2005;13(4):0-0.
 - 68 Maroñas-Jiménez L, Menis D, Delgado-Márquez A, Zarco-Olivo C, Ortiz de Frutos F. Primary herpes simplex infection with genital and extra-genital lesions mimicking disseminated gonococcal disease. *Br J Dermatol* 2015;172(1):278-280.
 - 69 Solomon L, Cannon MJ, Reyes M, Graber JM, Wetherall NT, Reeves WC, et al. Epidemiology of recurrent genital herpes simplex virus types 1 and 2. *Sex Transm Infect* 2003 Dec;79(6):456-459.
 - 70 Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999;131(1):14-20.
 - 71 Van de Laar M, Termorshuizen F, Slomka M, van Doornum G, Ossewaarde J, Brown D et al. Prevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection: evaluation of behavioural risk factors. *International Journal of Epidemiology*. 1998;27(1):127-134.
 - 72 Balaeva T, Grijbovski AM, Sidorenkov O, Samodova O, Firsova N, Sannikov A, et al. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection among young adults in Arkhangelsk, Northwest Russia: a population-based cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2016;16(1):616.
 - 73 Xu F, Schillinger JA, Sternberg MR, Johnson RE, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988-1994. *J Infect Dis* 2002 Apr 15;185(8):1019-1024.
 - 74 Peñas Espinar C, Navarro Sánchez-Ortiz M, Olmo Montes F, Muniáin Ezcurra M, Suárez Barrenechea A. Protocolo diagnóstico y terapéutico de las vaginitis infecciosas: vulvovaginitis candidiásica, tricomoniasis y vaginosis bacteriana. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2014;11(51):3029-3032.
 - 75 Sobel J, Barbieri R, Eckler K. Approach to women with symptoms of vaginitis. *UpToDate* 2016.
 - 76 Baum S, Sexton D, Edwards M. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* infections. *UpToDate* 2016.
 - 77 Kaul R, Nagelkerke NJ, Kimani J, Ngugi E, Bwayo JJ, Macdonald KS, et al. Prevalent herpes simplex virus type 2 infection is associated with altered vaginal flora and an increased susceptibility to multiple sexually transmitted infections. *J Infect Dis* 2007 Dec 1;196(11):1692-1697.
 - 78 Patel P, Bush T, Mayer KH, Desai S, Henry K, Overton ET, et al. Prevalence and risk factors associated with herpes simplex virus-2 infection in a contemporary cohort of HIV-infected persons in the United States. *Sex Transm Dis* 2012 Feb;39(2):154-160.
 - 79 Kucera P, Gerber S, Marques-Vidal P, Meylan P. Seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in pregnant women in Switzerland: an obstetric clinic based study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;160(1):13-17.
 - 80 Cowan F, Johnson A, Ashley R, Corey L, Mindel A. Antibody to herpes simplex virus type 2 as serological marker of sexual lifestyle in populations. *BMJ*. 1994;309(6965):1325-1329.
 - 81 Patnaik P, Herrero R, Morrow RA, Munoz N, Bosch FX, Bayo S, et al. Type-specific seroprevalence of herpes simplex virus type 2 and associated risk factors in middle-aged women from 6 countries: the IARC multicentric study. *Sex Transm Dis* 2007;34(12):1019-1024.
 - 82 Varela JA, Garcia-Corbeira P, Agüanell MV, Boceta R, Ballesteros J, Aguilar L, et al. Herpes simplex virus type 2 seroepidemiology in Spain: prevalence and seroconversion rate among sexually transmitted disease clinic attendees. *Sex Transm Dis* 2001;28(1):47-50.

El Museo Vasco de Historia de la Medicina ya tiene presencia en Internet

www.ehu.es

Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

Museo Vasco de Historia de la Medicina y de la Ciencia

Inicio [euskara](#) | [español](#) | [english](#) Campus Álava | Campus Bizkaia | Campus Gipuzkoa

Perfiles | Estudios | Estructura UPV/EHU | Investigación | Acceso a la Universidad | Áreas temáticas | Servicios | Directorio | Intranet

Buscar

» Inicio Museo Vasco de Historia de la Medicina y de la Ciencia (MHM)

Información general

Exposición Permanente

Exposiciones Virtuales

Publicaciones del Museo

Otras publicaciones

Links
Museología Médica

Museo Vasco de Historia de la Medicina

Accesibilidad | Información Legal | Contacto | Mapa Web | Ayuda UPV/EHU

Información general, exposición permanente, exposiciones virtuales, publicaciones del Museo, enlaces de museología médica, etc.

Visítalo en:

<http://www.bizkaia.ehu.es/p209-shmhmhm/es/>

Museo Vasco de Historia de la Medicina. UPV/EHU. Campus de Leioa (Bizkaia).
Tel.: (34) 946 012 790 / (34) 946 012 270. Correo electrónico: museomed@ehu.es
Visitas: de lunes a viernes, de 8:00 a 14:00 h en periodo lectivo (visitas concertadas).

¿Quieres ser académico?

AHORA TE PUEDES INSCRIBIR EN LÍNEA A TRAVÉS DE LA PÁGINA WEB DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

WWW.ACMBILBAO.ORG

Identifícate
Contactar | Mapa web

Escriba las palabras clave ...

La Academia » Gaceta Médica de Bilbao » Noticias y Agenda » Formación » Secciones y Sociedades » Pacientes » Documentación

Si ya eres académico
REGISTRATE

Si quieres ser académico
INSCRÍBETE

COMUNICADOS Y NOTICIAS

Concierto de navidad a beneficio de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao
dic 09, 2013

Memorial. Albert Jovell
2013

2013 Acto Institucional ACMB. Inicio Curso Académico
dic 02, 2013

[Ver todas](#)

Patrocinada por:

Contacto

Nombre

Entérate antes que nadie y participa de sus actividades, secciones, cursos y conferencias, tanto de Medicina, como de otras Ciencias de la Salud

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao se fundó en 1895.