

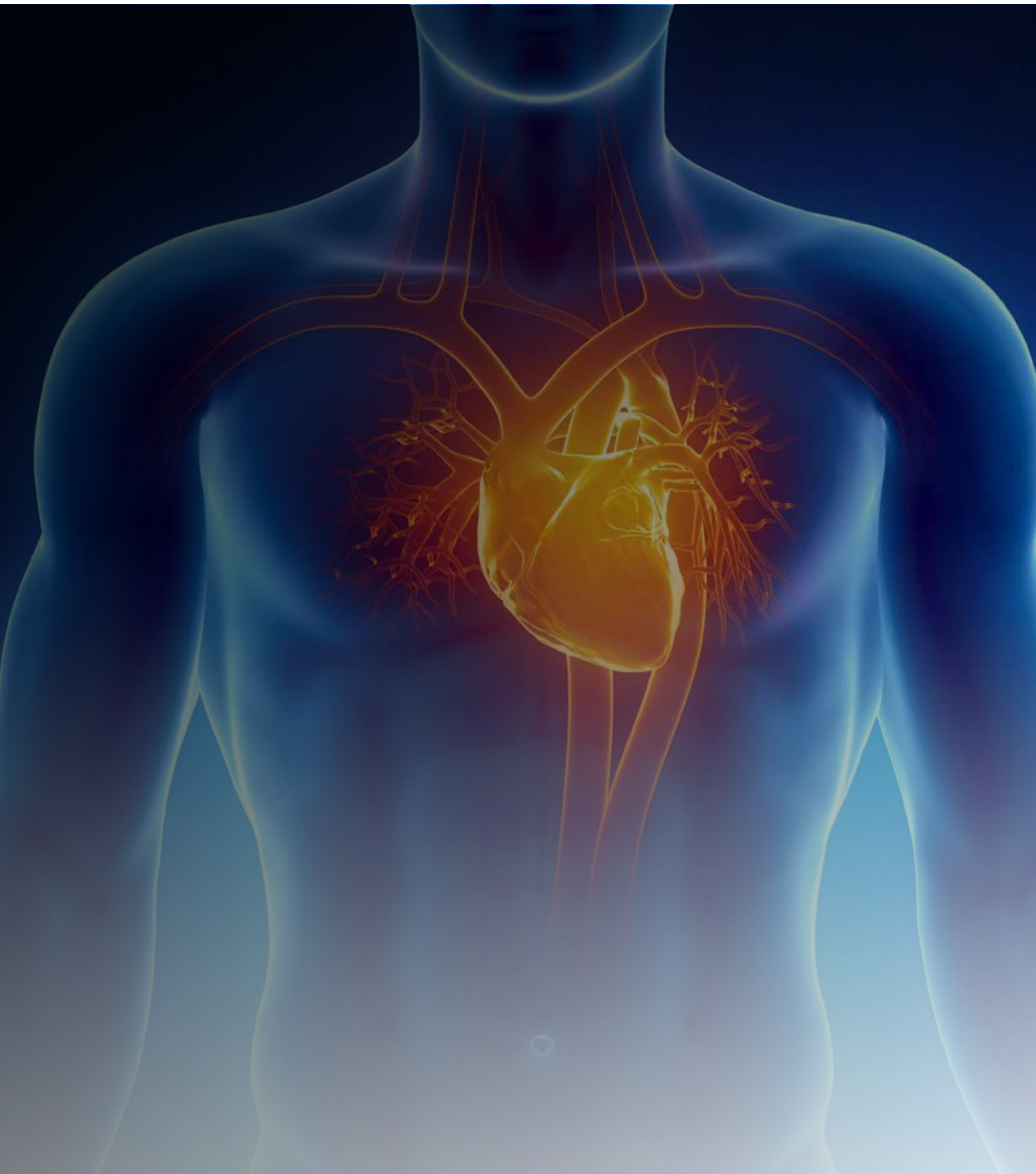
CARDIOLOGÍA *hay*

MEDICINA CARDIOVASCULAR DE PRECISIÓN

Coordinación científica:

Andrés Iñiguez Romo

Jefe del Servicio de Cardiología,
Área Sanitaria de Vigo (Hospital
Álvaro Cunqueiro), Vigo, Pontevedra.



sumario

COORDINACIÓN CIENTÍFICA:

Andrés Iñiguez Romo

Jefe del Servicio de Cardiología, Área Sanitaria de Vigo (Hospital Álvaro Cunqueiro), Vigo, Pontevedra.

P. 02

ACTUALIZACIÓN

Sergio Raposeiras Roubín y Andrés Iñiguez Romo

Medicina de precisión

Se entiende por medicina de precisión la medicina centrada en la individualización de la atención en salud que no solo cubre la perspectiva terapéutica, sino también la preventiva y predictiva bajo el principio sencillo de tratar individuos ajustándose al perfil concreto de cada paciente. Si bien el mayor progreso en cuanto a medicina de precisión se ha hecho en lo referente al manejo del cáncer, esta medicina personalizada y de precisión adquiere actualmente en la cardiología una dimensión extraordinaria a partir del desarrollo de nuevas técnicas moleculares, genómicas, de imagen e incluso informáticas.

P.10

EL ESPACIO DEL RESIDENTE

Iria Ruth Martínez-Primoy, Irene Médez Santos y María del Mar Martínez Quesada

En búsqueda del dato clave: la dificultad de la disnea

P. 15

PUESTA AL DÍA

Leopold JA, Loscalzo J.

The Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease

Circ Res. 2018;122:1302-15.

P. 17

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Se proporcionan modelos de representación gráfica de la aplicación de la medicina personalizada en la patología cardiovascular.

P. 19

ENTREVISTA

Dr. Borja Ibáñez

Director de Investigación Clínica del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid

Medicina de precisión

Sergio Raposeiras Roubín y Andrés Iñiguez Romo*

Servicio de Cardiología, Área Sanitaria de Vigo (Hospital Álvaro Cunqueiro), Vigo, Pontevedra.

*Jefe del Servicio de Cardiología.

■ Introducción

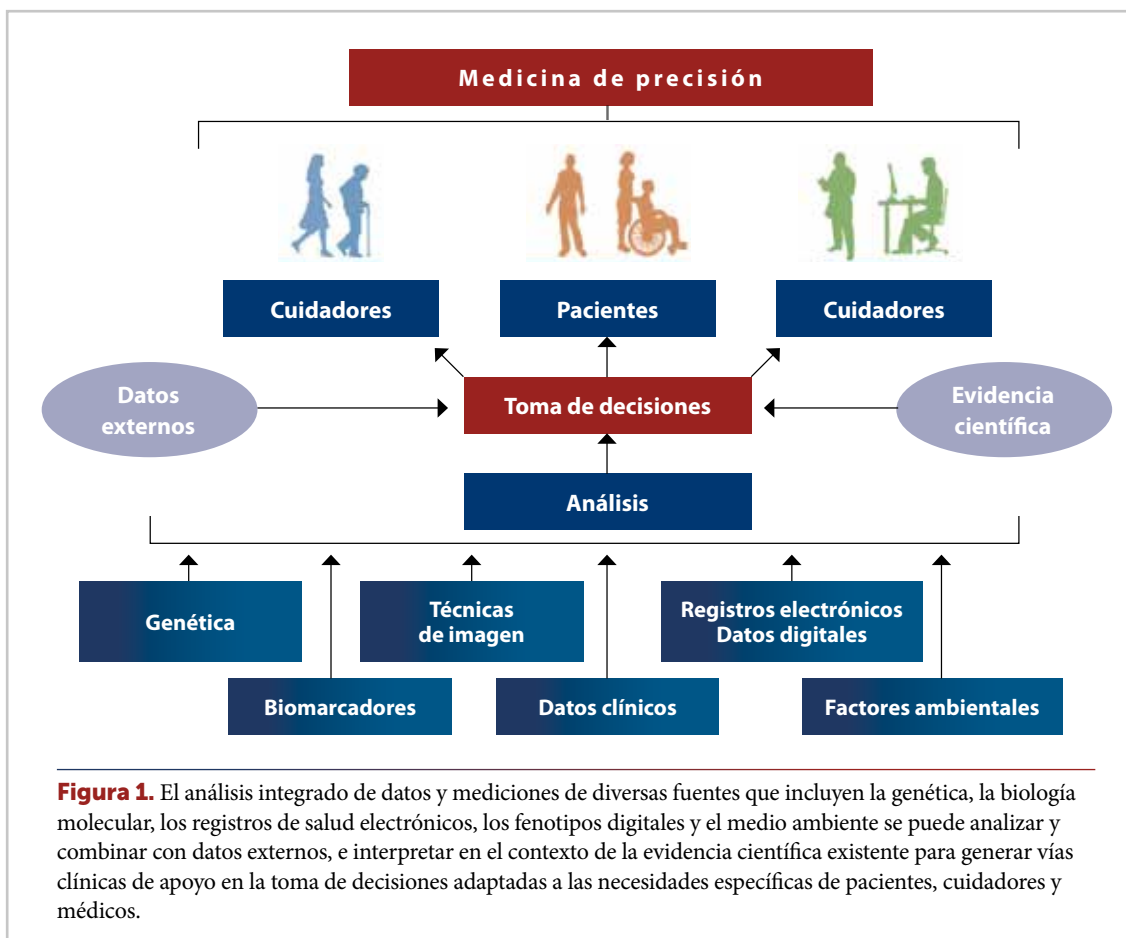
La medicina contemporánea avanza hacia la búsqueda constante de herramientas diagnósticas y terapéuticas ajustadas al perfil concreto de cada paciente. Ello se debe a que una misma patología no se expresa igual en todos los pacientes, ni en un mismo paciente en función de desarrollar y aplicar soluciones hechas “a la medida”. Esta *medicina centrada en la individualización de la atención en salud*, cubriendo desde la perspectiva preventiva, predictiva y terapéutica bajo el principio sencillo de tratar individuos, es lo que se conoce como medicina de precisión¹.

Este nuevo tipo de medicina se sustenta en el conocimiento científico, interaccionando datos clínicos, de laboratorio, radiológicos, epidemiológicos y genéticos que se integran con modelos animales de enfermedades, así como modelos informáticos que permiten establecer las relaciones oportunas que se adapten a la realidad biopsicosocial del individuo. A nivel práctico esto se traduce en una medicina personalizada enfocada a individualizar la predicción, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento

de enfermedades². Si bien el mayor progreso en cuanto a medicina de precisión se ha hecho en lo referente al manejo del cáncer, esta medicina personalizada y de precisión adquiere actualmente en la cardiología una dimensión extraordinaria. Los avances tecnológicos han permitido un desarrollo de *nuevas técnicas moleculares* (con especial énfasis en los biomarcadores), *nuevas técnicas genómicas* (con el desarrollo de subespecialidades como la farmacogenómica), *nuevas técnicas de imagen* (con integración de estudios anatómicos y fisiológicos) y *nuevas técnicas informáticas* (con el desarrollo de la inteligencia artificial). Todo ello hace que hoy en día se hable de una medicina cardiovascular de precisión (**Figura 1**)³.

■ De los registros clínicos a la medicina genómica

En medicina, la única forma de conocer los factores de riesgo es mediante el registro continuo de la actividad asistencial. A gran escala esto es fundamental de cara a poder entender la aparición, el comportamiento y el pronós-



tico de muchas enfermedades. Generar *registros de datos individuales y poblacionales* es la base para una mejor toma de decisiones en salud. A través de grandes cohortes poblacionales, con datos clínicos, epidemiológicos y biológicos medidos a nivel individual que permitan representar a una gran cantidad de la población que padece dicha patología, podemos construir *modelos predictivos de enfermedad*, incluyendo la variabilidad étnica y la diversidad geográfica y ambiental. A nivel regional, registrar es fundamental para identificar desigualdades en salud, monitorizar indicadores clave y evaluar el impacto de las políticas sanitarias.

El desarrollo tecnológico actual trata de optimizar al máximo el tiempo y los recursos, de ahí que en este sentido se desarrollen programas de *ciencia de datos* que permiten desarrollar sistemas de recogida, integración y análisis de datos, a través de un uso de la propia información generada en los sistemas nacionales de salud, orientados a obtener conclusiones a nivel individual y así mejo-

rar, directa o indirectamente, la salud de cada paciente en particular. El objetivo de la ciencia de datos es optimizar la gestión de la información generada para el beneficio de la sociedad, con objetivos de salud pública, planificación sanitaria e investigación⁴. Pero no solo es necesario registrar dicha información, sino interpretarla y aplicarla de la manera más efectiva para la población y el sistema sanitario. En este sentido, es necesario proporcionar herramientas bioinformáticas para la gestión e integración de datos clínicos que faciliten la interoperabilidad de los sistemas de información clínica de los diferentes sistemas de salud. Hoy hablamos ya de *informática médica*. Y su rol no solo se centra en hacer posible el desarrollo de la ciencia de datos, sino que también desempeña un papel clave en la interpretación e integración de los resultados de pruebas de imagen, técnicas moleculares o estudios genéticos. Poder investigar la información genética de una población y aplicarla a un paciente permite individualizar la asistencia sanitaria⁵.

La *secuenciación masiva del genoma humano* es una de las técnicas que más está ayudando a evolucionar en la aplicación clínica de una cardiología de precisión. Pero hay que tener en cuenta que lo importante no es tanto secuenciar, sino interpretar adecuadamente los resultados de dicha secuenciación. Para ello es fundamental coordinar a *bioinformáticos* (con conocimientos de cardiopatías genéticas para un adecuado filtrado de las secuencias) y *cardiólogos especializados en genética* (que interpreten los resultados que aporta la bioinformática, comparándolos con las grandes bases de datos existentes para poder decidir qué hacer en un paciente concreto). Hacen falta recursos y nuevas especialidades como la *cardiogenética* o la *bioinformática*, así como la creación de estructuras que sean transversales para permitir un *abordaje multidisciplinar*. La medicina genómica deberá adaptarse en este fascinante camino mediante el desarrollo de infraestructuras y protocolos de coordinación que permitan llevar a cabo análisis genómicos de forma eficaz y eficiente, orientándolos a las necesidades de diagnóstico genético y prestando especial atención al diagnóstico molecular temprano de las enfermedades poco frecuentes⁶.

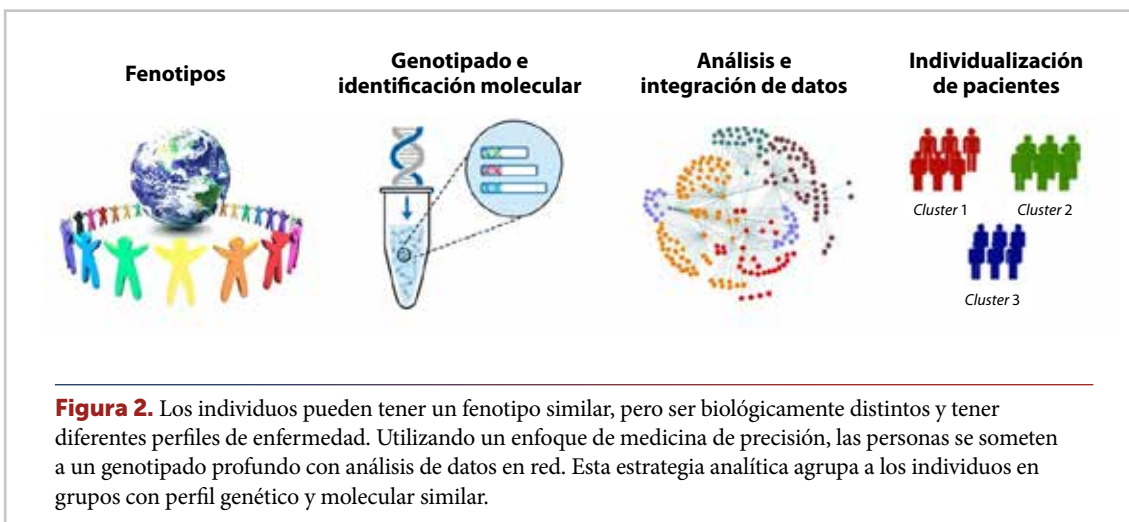
La integración de la información médica de los diferentes registros clínicos, incluyendo resultados analíticos y de técnicas de imagen, con la información molecular y genómica, es un desafío, que requiere de *modelos de computación avanzada* y de *análisis complejos mediante técnicas de inteligencia artificial*. El avance en este

terreno está siendo vertiginoso, y en la actualidad disponemos de ejemplos de aplicaciones reales en determinadas patologías, si bien será su uso generalizado el que posibilite la transición completa hacia una medicina de precisión (Figura 2).

■ Potencial de la medicina de precisión a nivel cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en España. A pesar del gran progreso terapéutico que se ha producido en los últimos 25 años y de la concienciación poblacional en lo que se refiere a riesgo cardiovascular, la prevalencia de las patologías cardiovasculares sigue siendo elevada. Ello se traduce en un importante problema de salud, que además deriva en un importante gasto sanitario. De ahí que el impacto económico de las enfermedades cardiovasculares sea considerable. La interacción de diferentes y múltiples factores de riesgo de naturaleza genética, epigenética, económica, sociocultural y ambiental, no necesariamente excluyentes entre sí, hace que no resulte fácil abordar dicho problema. Las acciones de promoción y prevención a nivel colectivo han resultado sumamente eficientes. Sin embargo, en la búsqueda de una eficacia plena, necesitamos dar un paso más, coordinando estas estrategias grupales con acciones individuales.

El conocimiento de las bases moleculares y los mecanismos celulares asociado a diferentes enfermedades cardiovasculares ha puesto de



manifiesto una *compleja interacción entre factores genéticos, epigenéticos, biológicos y socioambientales*. La posibilidad de interferir en las causas de enfermedades cardiovasculares específicas con vistas a ayudar a mantener y mejorar la salud de las personas plantea un nuevo paradigma para el desarrollo de la medicina cardiovascular, *integrando la información genómica y epigenómica en la práctica clínica diaria*. La integración de los datos procedentes de la biología molecular, genética y celular con los datos clínicos, así como con aquellos procedentes de las diferentes técnicas de imagen, analizados a nivel individual y poblacional (bioinformática, *big data*), permitirá identificar precozmente a individuos o grupos de individuos vulnerables que se beneficien de medidas terapéuticas concretas de forma temprana⁷.

Dado que tanto la prevención como el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares están influenciados por la convergencia entre aspectos biológicos, sociales y culturales, la medicina de precisión tiene un enorme potencial para avanzar en el conocimiento, generando la evidencia científica necesaria para aplicarla a la práctica clínica diaria. *Predecir, prevenir y*

detectar las enfermedades cardiovasculares en etapas tempranas y curables facilita la identificación de pacientes susceptibles de responder a ciertos tratamientos y permite predecir la respuesta a estos. La medicina de precisión a nivel cardiovascular es ya una necesidad que requiere una respuesta coordinada multidisciplinar (Figura 3).

■ Aplicaciones en la práctica clínica actual

Medicina genómica

Los análisis moleculares y genómicos han revelado ya mecanismos subyacentes de diferentes cardiopatías, lo cual podría tener implicaciones significativas para la detección no invasiva y el seguimiento de enfermedades cardiovasculares, la estratificación terapéutica y la predicción de respuestas terapéuticas.

Con la disponibilidad de *tecnologías de secuenciación de nueva generación* desde principios de la década de 2000, los *ARN no codificantes* —como los micro ARN, los ARN largos no

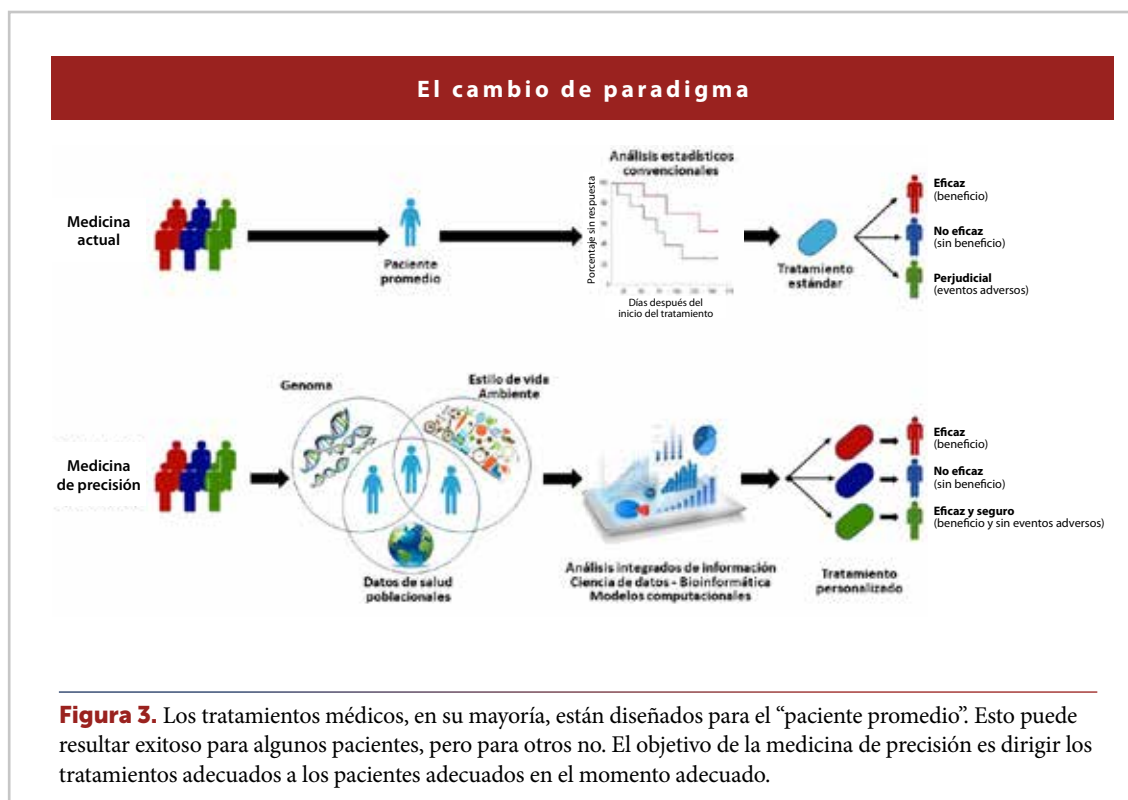


Figura 3. Los tratamientos médicos, en su mayoría, están diseñados para el “paciente promedio”. Esto puede resultar exitoso para algunos pacientes, pero para otros no. El objetivo de la medicina de precisión es dirigir los tratamientos adecuados a los pacientes adecuados en el momento adecuado.

codificantes y los ARN circulares— se han evaluado como posibles dianas terapéuticas para numerosas enfermedades, incluidas las cardiovasculares. Un ejemplo lo constituyen los perfiles de ARN mensajero y de microARN que se expresan diferencialmente en los pacientes con aterosclerosis coronaria, pudiendo ayudar a predecir rupturas de placa y también respuesta a tratamientos médicos. Uno de los propósitos en un futuro no muy lejano es integrar la información de los perfiles de ARN mensajero de los microARN en cada etapa de la historia natural de la enfermedad cardiovascular, incluyendo la evaluación de factores de riesgo, la predicción y detección de la enfermedad arterial coronaria y el síndrome coronario agudo y, finalmente, en la respuesta a los tratamientos para la cardiopatía isquémica y sus secuelas, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva. Dado que muchos ARN no codificantes aún no se han anotado funcionalmente, el número de posibles dianas diagnósticas y terapéuticas de ARN para las enfermedades cardiovasculares seguirá aumentando en los próximos años, y con ello el potencial del uso de productos moleculares basados en oligonucleótidos tales como ARN modificado, ARN de interferencia pequeño e imitadores/inhibidores de ARN para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares⁸.

Las técnicas de *secuenciación genómica masiva* brindan a los cardiólogos la oportunidad de tomar decisiones de tratamiento basadas en la composición molecular de sus pacientes, a través del desarrollo e implementación de una sólida plataforma de perfiles moleculares para su uso en el tratamiento en tiempo real en los grandes centros de cardiología. El estudio a escala genómica de las enfermedades cardiovasculares permite entenderlas mejor para optimizar y dirigir terapias personalizadas. Un ejemplo lo constituyen las miocardiopatías y las canalopatías⁹. Ambos tipos de enfermedad causan la muerte súbita en individuos previamente asintomáticos en los que la muerte súbita cardíaca es la primera manifestación de cardiopatía en un porcentaje alto de casos. Dado que se trata de enfermedades hereditarias, es muy probable que haya portadores de variantes genéticas de riesgo que se encuentren asintomáticos, en los que una detección precoz podría ayudar a prevenir una muerte súbita. En este sentido, se han descrito más de 100 genes implicados en las enfermedades asociadas a

muerte súbita cardíaca^{10,11}. Esto tiene relevancia en el estudio tanto del paciente como de sus descendientes, con vistas a estratificar el riesgo de presentar eventos fatales. Actualmente tenemos un ejemplo claro de su utilidad clínica en pacientes con síndrome de Brugada, y su aplicación en la estratificación y manejo de los pacientes con miocardiopatía dilatada es prometedora¹². Pero también lo podemos extender a pacientes con alteraciones metabólicas que se asocian con miocardiopatías, con vistas a estratificar el riesgo de desarrollarlas¹³.

En la actualidad hay evidencia de que los *cambios epigenéticos*, definidos como cambios en la actividad de los genes que pueden ser heredables y que no dependen directamente de la secuencia del ADN, se modifican a medida que las células envejecen. Y estos cambios también se han asociado con el riesgo cardiovascular. En este sentido, tenemos el ejemplo de la hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP, *clonal hematopoyesis of indeterminate potential*). La presencia de CHIP (frecuencia de variante alélica mutante en sangre superior al 2%) está asociada con elevación de citocinas inflamatorias, actuando como un vínculo importante entre el envejecimiento y la inflamación en las enfermedades cardiovasculares¹⁴. Esto se traduce en el desarrollo acelerado de aterosclerosis y disfunción cardíaca observado en estudios en animales y humanos, que actualmente se está estudiando como un posible marcador de riesgo y/o diana terapéutica¹⁵.

A nivel terapéutico, la evolución de la genética aplicada a la medicina nos abre las puertas a la *farmacogenómica*, una de las áreas más importantes y de mayor auge en la medicina de precisión. Consiste en estudiar los genes que se encargan de codificar a las enzimas o proteínas que tienen un papel importante desde la perspectiva farmacodinámica y farmacocinética, con el objetivo principal de aumentar las tasas de eficacia y disminuir el número de efectos adversos. Hoy por hoy, la medicina basada en la evidencia nos ha demostrado que cerca del 90% de la respuesta a un tratamiento farmacológico se basa en la genética del paciente. Su aplicación en cardiología es de gran relevancia. Lo evidenciamos a través de los ejemplos que se exponen a continuación. En los pacientes anticoagulados con acenocumarol, el estudio de los genes que metabolizan los citocromos y

los genes que producen el receptor de vitamina K permite establecer algoritmos clínicos probados para poder individualizar la dosis de los pacientes¹⁶. En el caso del clopidogrel, antiagregante plaquetario que es un profármaco que debe activarse, la farmacogenómica tiene un rol clave. Si nuestro paciente no metaboliza porque tiene pérdida de función de los alelos *2 y *3 del gen *CYP2C19*, no va a convertir en el metabolito activo al fármaco y, por ende, no tendrá el efecto antiplaquetario que estamos buscando¹⁷. Eso significa que seguirá con el mismo riesgo de reinfarto, como si no le estuviéramos tratando. Y por último, otro ejemplo es el de los pacientes tratados con estatinas: un metabolismo lento en las estatinas aumenta hasta 4-7 veces el riesgo de desarrollar una miopatía¹⁸.

El creciente interés en las “ómicas” que evalúan las características de las personas a nivel molecular ha permitido dar un paso más allá dentro de la farmacogenómica, permitiendo pensar ya en el desarrollo de *ensayos clínicos individuales*, un concepto innovador para evaluar la efectividad de fármacos dirigidos a dianas moleculares concretas. Este concepto fue popularizado hace unos años por Nicholas Schork, director de Biología Humana en el Instituto J. Craig Venter y profesor de la Universidad de California en San Diego, en un comentario en la revista *Nature*¹⁹. En este tipo de ensayo clínico se recogen múltiples datos de relevancia clínica a partir de un único paciente. Posteriormente, con el análisis estadístico adecuado, los investigadores comparan el efecto de diferentes tratamientos en la misma persona. Nadie duda de que en la actualidad esta opción no es más que una entelequia, hoy por hoy utópica, pero el desarrollo de fármacos a medida es un concepto que cada vez cobra más peso, sobre todo en lo referente a enfermedades raras.

Según coinciden algunos expertos, otras tecnologías que abren grandes promesas y que sin duda van a tener su papel protagonista en la medicina de precisión son la *terapia génica* y las técnicas CRISPR (acrónimo en inglés de *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, en español repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas) de edición genética. De la primera, lo más destacable es el creciente número de ensayos clínicos en marcha, centrados en promover la angiogénesis y promover un remodelado ventricular favorable²⁰. Sin embargo, sus expectativas siguen estando

muy por encima de los resultados reales. De la segunda, sus opciones son aún un tanto difusas, pero el potencial que se le atribuye, probablemente cierto, debe ser verificado²¹.

■ **Big data e inteligencia artificial**

Hablando de medicina de precisión, la secuenciación genómica probablemente no sea lo más difícil, entendiéndolo que con las actuales técnicas de secuenciación todavía se generan datos incongruentes, incapaces de leer fragmentos concretos de ADN; por lo que el hecho de descifrar e interpretar los datos obtenidos cada vez cobra más relevancia, con vistas a evitar llegar a resultados imprecisos para la aplicación a un individuo en particular. No basta con tecnologías de secuenciación, que cada vez son más eficientes, sino que es preciso desarrollar tecnologías seguras para el almacenaje de los datos obtenidos, la puesta a punto de bases de datos accesibles para la comunidad científica y un avance sustancial en el análisis y manejo de estos datos. Todo esto nos lleva al concepto de *big data*. El análisis de los datos, su manejo y su interpretación clínica requiere también una profunda revisión de la bibliografía médica en forma de unas cada vez más frecuentes metarrevisiones. Si se cumplen las expectativas, como fruto de la ingente generación de datos que se produce a diario, es esperable que en relativamente poco tiempo la comunidad científica tenga a su disposición bases de datos específicas de gran tamaño que permitan integrar datos clínicos y poblacionales, con el objetivo de aportar conocimiento en el campo de la salud tanto a nivel preventivo como predictivo y terapéutico. El ejemplo extremo de esto sería el emparejamiento de un tratamiento con un código genético, lo cual daría sin duda una nueva dimensión a la práctica médica. En esta traslación de los resultados a la práctica clínica es donde cabe hablar de nuevos modelos de farmacogenómica, ensayos clínicos a medida, terapia dirigida y fármacos personalizados.

En este nuevo paradigma, el *dato digital* es una de las claves. Caminamos hacia una medicina basada en datos digitalizados exactos e integrados. El desarrollo de dispositivos portátiles (*wearables*) —que ya se están utilizando en alguno de los grandes proyectos de investigación— se está empleando con el fin de predecir

y prevenir enfermedades aprovechando la generación masiva de datos. Tenemos el ejemplo del *Apple Heart Study*²², un estudio público mediante el cual los usuarios del *Apple Watch* cedían sus datos (de forma anónima) sobre el ritmo cardíaco, permitiendo detectar la aparición de fibrilación auricular y evitando sus consecuencias. Sin duda, este exitoso estudio es un ejemplo de integración de datos digitales. Se trata del estudio más grande jamás creado sobre la detección de dicha arritmia. Así pues, avanzamos hacia una cuantificación precisa de aspectos biológicos y fisiológicos. La acumulación de datos genotípicos y fenotípicos, así como de factores ambientales y de estilo de vida tanto de personas sanas como de enfermos, van a proporcionarnos un conocimiento total sobre cómo se manifestará la enfermedad y cómo responderá al tratamiento. Y eso no es más que un nuevo paradigma en la obtención y posterior tratamiento de datos digitalizados.

En la gestión masiva de datos no solo se suman la bioestadística o la bioinformática, sino también *técnicas específicas de machine learning* y de *inteligencia artificial*. Recientemente se ha publicado un trabajo en *Lancet* sobre la utilidad de técnicas sofisticadas de *machine learning* para la predicción del riesgo de eventos después de un infarto agudo de miocardio²³, elaborando una calculadora de riesgo para la estratificación de los pacientes tras un infarto agudo de miocardio. Esta metodología puede ser de gran utilidad no solo para predecir y pronosticar enfermedades, sino también para optimizar la medicación.

■ Desafíos y limitaciones

El avance tecnológico actual aplicado en ciencias de la salud nos conduce a una medicina de precisión orientada a la predicción, la promoción, la prevención, la detección temprana y las terapias dirigidas y selectivas, así como al desarrollo de programas globales y locales de vigilancia, monitorización y evaluación aplicados a toda la población en riesgo. Para ello, y de forma aplicada a la cardiología, se requiere el desarrollo de acciones rápidas para incrementar y acelerar la generación e integración del conocimiento sobre los determinantes biológicos, la etiología

y la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. El potencial de la medicina de precisión hace que se avance hacia un *ecosistema global que pueda acumular datos sobre cientos de millones de pacientes en el mundo*, con el fin de identificar las mejores terapias para las enfermedades cardiovasculares; desarrollar modelos que fomenten la calidad y el intercambio de datos, y generar redes de prevención, de diagnóstico y de tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Es necesario continuar trabajando en investigación científica traslacional, entendiendo la investigación básica y clínica como un *continuum* con un objetivo común: la *incorporación de nuevos avances en medicina molecular en pro del cuidado de los pacientes y de las poblaciones*. Para ello, es necesario fomentar *equipos multidisciplinares*, en los que la ingeniería y la informática biomédica desempeñan un rol fundamental, asumiendo la aplicación de las técnicas computacionales a los modelos de enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, la puesta en práctica de la medicina de precisión en el manejo de las enfermedades cardiovasculares requiere superar algunas barreras para su adopción, incluyendo el alto coste de las pruebas, la escasez de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren la eficacia, la falta de un reglamento específico de las agencias de control y vigilancia de medicamentos, la interpretación de los genomas secuenciados y sus implicaciones en descendientes, etc. La medicina de precisión es un reto (un reto necesario si queremos estar a la vanguardia de la investigación) que requiere la creación de *planes estratégicos nacionales y globales* que fomenten su implementación para evitar inequidades diagnósticas y terapéuticas. Además, la implementación de esta estrategia debe venir acompañada de proyectos de investigación, indicadores de calidad, historias clínicas electrónicas que integren los datos de los pacientes y que permitan compartir la información generada; todo ello bajo un marco regulatorio que asegure el tratamiento de los datos y la confidencialidad de la información. En su conjunto, todas estas medidas deben fomentar el sustrato ético-legal y el conocimiento necesario que permitan una mejor atención al paciente con enfermedad cardiovascular.

■ CONCLUSIONES

La aplicación de una medicina de precisión en cardiología transformará la manera en que podemos tratar las enfermedades cardiovasculares, hecho que permitirá a los médicos practicar la medicina predictiva y preventiva; así como seleccionar herramientas diagnósticas y tratamientos que mejoren las posibilidades de supervivencia y reducción de la exposición a efectos adversos. La medicina de precisión tiene un enorme potencial en el manejo de la salud y de las enfermedades cardiovasculares, al igual que para generar la evidencia científica necesaria para aplicarla a la práctica clínica diaria y a la salud pública. Buscamos *dar el tratamiento correcto, en el momento correcto y a la persona correcta*. El desafío es enorme, pero el camino ya está iniciado y el objetivo es claro, por lo que no estamos lejos de lograrlo.

■ Bibliografía

- Burki TK. Defining precision medicine. *Lancet Oncol.* 2017;18:e719.
- Horgan D, Paradiso A, McVie G, *et al.* Is precision medicine the route to a healthy world? *Lancet.* 2015; 386:336-7.
- Pretorius E. Precision Medicine and a Patient-Orientated Approach: Is this the Future for Tracking Cardiovascular Disorders? *Curr Pharm Des.* 2017;23:889-93.
- Aldridge RW. Research and training recommendations for public health data science. *Lancet Public Health.* 2019;4:e373.
- Vigilante K, Escaravage S, McConnell M. Big Data and the Intelligence Community – Lessons for Health Care. *N Engl J Med.* 2019;380:1888-90.
- Flahault A, Utzinger J, Eckerle I, *et al.* Precision global health for real-time action. *Lancet Digit Health.* 2020; 2:e58-9.
- Leopold JA, Loscalzo J. Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2018; 122:1302-15.
- Lu D, Thum T. RNA-based diagnostic and therapeutic strategies for cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16:661-74.
- Parikh VN, Ashley EA. Next-Generation Sequencing in Cardiovascular Disease: Present Clinical Applications and the Horizon of Precision Medicine. *Circulation.* 2017;135:406-9.
- Jimenez-Jaimez J, Peinado R, Zorio Grima E, *et al.* Diagnostic Approach to Unexplained Cardiac Arrest (from the FIVI-Gen Study). *Am J Cardiol.* 2015;116:894-9.
- Khera AV, Mason-Suares H, Brockman D, *et al.* Rare Genetic Variants Associated With Sudden Cardiac Death in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2623-34.
- Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC, Seidman JG, Seidman CE. Precision Medicine in the Management of Dilated Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2921-38.
- Lopez-Sainz A, Dominguez F, Rocha Lopes L, *et al.* Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenesis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:186-97.
- Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, *et al.* Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:111-21.
- Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, *et al.* Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science.* 2017;355:842-7.
- Ravva K, Weissert JA, Ruff CT, Chi CL, Tonellato PJ. Personalized Anticoagulation: Optimizing Warfarin Management Using Genetics and Simulated Clinical Trials. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001804.
- Angiolillo DJ, Capodanno D, Danchin N, *et al.* Derivation, Validation, and Prognostic Utility of a Prediction Rule for Nonresponse to Clopidogrel: The ABCD-GENE Score. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:606-17.
- Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM, Murkherjee C, Luzum JA. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2016;9:97-106.
- Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature.* 2015;520:609-11.
- Cannatà A, Ali H, Sinagra G, Giacca M. Gene Therapy for the Heart Lessons Learned and Future Perspectives. *Circ Res.* 2020;126:1394-414.
- Khouzam JPS, Tivakaran VS. CRISPR-Cas9 Applications in Cardiovascular Disease. *Curr Probl Cardiol.* 2021; 46:100652.
- Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, *et al.* Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;381:1909-17.
- D'Ascenzo F, De Filippo O, Gallone G, *et al.* Machine learning-based prediction of adverse events following an acute coronary syndrome (PRAISE): a modelling study of pooled datasets. *Lancet.* 2021;397:199-207.

el espacio del residente

Iria Ruth Martínez-Primoy, Irene Médez Santos
y María del Mar Martínez Quesada

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

En búsqueda del dato clave: la dificultad de la disnea

■ Mensajes clave

- Los síntomas de los pacientes de cardiología suelen tener un origen cardíaco, pero en ocasiones son difíciles de distinguir de otros orígenes orgánicos.
- El seguimiento en consultas externas de forma integral favorece el abordaje conjunto del paciente por parte de distintas especialidades.
- Solo teniendo una visión global de los pacientes lograremos la optimización del tratamiento.

■ Presentación del caso clínico

Anamnesis exploración

Paciente derivada a la consulta de cardiología desde la de enfermedades infecciosas por presentar disnea y palpitations tras una endocarditis mitral.

Mujer de 40 años, adenoidectomizada, exfumadora, sin otros antecedentes de interés.

Ingresó en el servicio de medicina interna por presentar fiebre sin foco de 20 días de evolución. La exploración física era estrictamente normal. En la analítica destacaban los datos de infección (ligera leucocitosis con neutrofilia; proteína C reactiva, 144; procalcitonina, 2,77). Se realizó radiografía de tórax, urocultivo, serología de cribado y fondo de ojo que resultaron normales. En la tomografía computarizada abdominal se detectó pequeño infarto esplénico. Se efectuó una ecocardiografía transtorácica (ETT) que resultó compatible con la normalidad. Días después, la ecocardiografía transesofágica (ETE) mostró la presencia de una verruga endocárdica sobre la válvula mitral y de regurgitación o insuficiencia mitral

(IM) ligera. En los hemocultivos crecía *Haemophilus parainfluenzae*. Al no presentar complicaciones, recibió el alta con el diagnóstico de “endocarditis infecciosa del grupo HACEK con infarto esplénico” y tratamiento con ceftriaxona (2 g/24 h) y completó la pauta.

Desde el momento de ingreso, la paciente refería disnea de esfuerzo de presentación brusca y negaba presentar otros síntomas de insuficiencia cardíaca.

En la auscultación cardiopulmonar destacaba soplo sistólico mitral II/VI, sin otras alteraciones. El peso de la paciente era normal.

Tras progresar la IM de ligera a moderada-grave, se realizaron pruebas de Holter-ECG de 24 h (con resultados normales), ETT y ETE de control.

El caso se siguió estrechamente durante 20 meses en diferentes consultas. Se objetivó un deterioro funcional hasta presentar disnea de clase funcional II-III de la NYHA (*New York Heart Association*). Ante la sospecha de progresión de la valvulopatía, se repitió la ETT y la ETE y se descartó un empeoramiento de esta. Se solicitó una ergoespirometría para hacer una valoración funcional.

Pruebas complementarias

- Primera ETE, diagnóstica (**Figura 1**): prolapso mitral. En cara ventricular del velo anterior mitral, imagen compatible con verruga endocárdica. Jet de IM grado I-II. Resto normal.

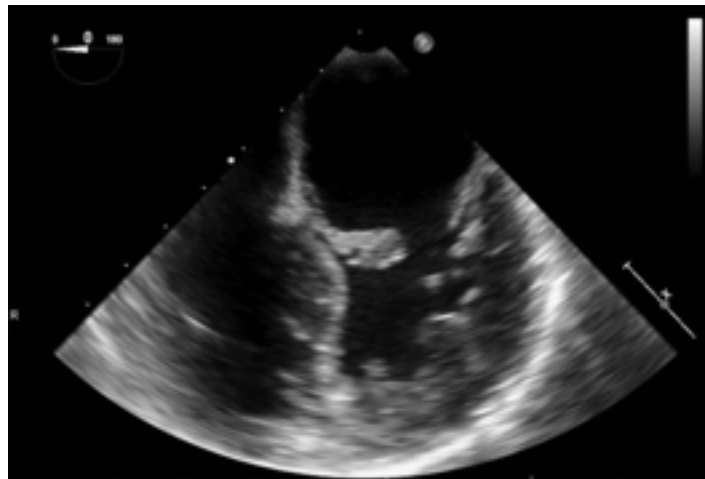


Figura 1. Ecocardiografía transesofágica diagnóstica: verruga endocárdica en velo anterior mitral.

- Tercera ETE, de seguimiento (**Figura 2**): prolapso valvular mitral. Zona aneurismática hacia cavidad auricular, rotura del segmento P3 del velo posterior mitral. IM moderada-grave (grado III), vena contracta = 4 mm. Presión sistólica de la arteria pulmonar: 24 mmHg. Resto normal.

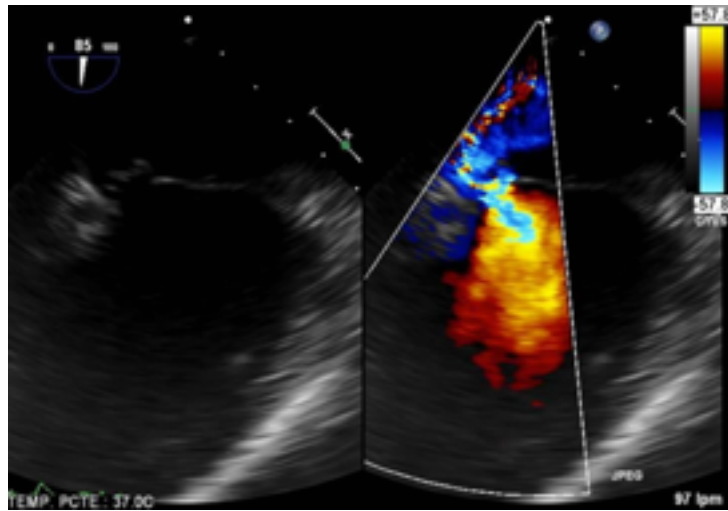


Figura 2. Ecocardiografía transesofágica de seguimiento: rotura del velo posterior mitral e insuficiencia mitral grado III.

- Valores de pro-BNP (propéptido natriurético cerebral): 44,9 pg/mL.
- Prueba de esfuerzo con consumo de O_2 : cicloergómetro, incremento de 10 W/min; 06:21 min, carga de 63 W (60% del teórico). Cociente respiratorio (RER), 1,01. Frecuencia cardíaca (FC), 173 lpm (103% del máximo teórico). Finalización por disnea, al presentar sibilancias en ambos hemitórax.
- Respiratorio: espirometría basal normal. Respuesta ventilatoria anormal, taquipnea patológica. Queda un 56% de reserva ventilatoria final. La paciente no desatura. Curva flujo-volumen con patrón obstructivo al esfuerzo.
- Cardiovascular: negativa para isquemia. Extrasistolia ventricular aislada. Respuesta tensional normal.
- Intercambio gaseoso: consumo de oxígeno máximo = 16,4 mL/kg/min (52% del teórico), disminución moderada. Consumo en umbral anaerobio (UA) = 9,1 mL/kg/min (29% del teórico, ligeramente adelantado).
- Eficiencia ventilatoria: normal en reposo, hiperventilación en ejercicio. Equivalentes respiratorios de CO_2 en reposo = 36,1; en UA = 38,5. Equivalentes de O_2 en reposo = 26,7; en pico de ejercicio = 41,9. Pendiente $VE/VCO_2 = 38,6$.
- Interpretación: capacidad aeróbica moderadamente disminuida por limitación respiratoria (hiperreactividad bronquial desencadenada por ejercicio). Respuesta cardiovascular adecuada.

Juicio clínico

Ante los resultados de las pruebas, se diagnostica a la paciente de IM moderada-grave (grado III) orgánica postendocardítica, estable hasta la fecha.

No presenta dilatación de cavidades cardíacas, signos de hipertensión pulmonar u otras valvulopatías. La función biventricular está conservada.

Dada la llamativa clínica de la paciente —causante de importante limitación funcional (no puede caminar 300 m) y discordante con la situación

cardiológica que presenta (en intensidad y evolución)—, se decide remitirla a la consulta de neumología para estudio de la disnea ante la detección de hiperreactividad bronquial desencadenada por el ejercicio.

Tratamiento y evolución

En la consulta de neumología realizan anamnesis dirigida y descubren episodios previos de bronquitis asmática diagnosticados y tratados por el médico de familia con broncodilatadores inhalados y antihistamínicos orales: una información que la paciente no había facilitado previamente.

Refiere episodios repetidos de tos seca (principalmente nocturna), sin autoescucha de sibilantes o dolor torácico. Comenta haber presentado disnea relacionada con los esfuerzos (e incluso con alteraciones emocionales) de inicio súbito.

Se practica espirometría (capacidad vital forzada [CVF]: 85% del teórico; volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁]: 97% del teórico; FEV₁/CVF: 90%), test de broncodilatación y detección de óxido nítrico exhalado (6 partes por billón) y todos los resultados son normales. No se detectan alergias a neumoalérgenos.

Pese a los resultados negativos obtenidos en las pruebas complementarias, y dada la tipicidad de la clínica de la paciente, en la consulta de neumología inicia tratamiento con un inhalador de vilanterol/fluticasona 184/22 µg (1 inhalación/24 h) y montelukast 10 mg (1 comprimido/24 h).

Tres meses después, la paciente presenta una completa resolución de la sintomatología y ha recuperado totalmente su capacidad funcional.

A día de hoy la paciente no sigue ningún tratamiento cardiológico por considerar en la consulta de cardiología que presentaba una IM moderada-grave asintomática. Se realizarán controles ecocardiográficos y clínicos para determinar con la mayor celeridad posible el momento idóneo para el recambio valvular al que se tendrá que someter. Gracias a la prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno como parte del estudio de la valvulopatía y al manejo multidisciplinar ambulatorio, se ha evitado la realización de una intervención prematura a una paciente joven y estable.

■ Discusión

La disnea es un síntoma complejo con condicionantes fisiológicos, psicológicos, sociales y ambientales. Esta naturaleza convierte el diagnóstico etiológico de la patología causal en una tarea difícil¹.

Dado que la mayoría de disneas se relacionan con el ejercicio y provocan incapacidad funcional, la prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno puede ayudarnos en el diagnóstico diferencial de su origen cardiovascular frente a pulmonar y objetivar la gravedad².

La paciente presentaba una IM (causa frecuente de disnea), aunque no justificaba la gravedad ni el patrón brusco de esta. Dada la progresiva gravedad de la valvulopatía y la limitación funcional, se buscó de forma insistente una justificación cardiológica para el problema.

Una de las decisiones más difíciles en cardiología es determinar el momento óptimo para llevar a cabo una intervención valvular. En los pacientes con IM que permanecen asintomáticos se buscan datos ecocardiográficos de repercusión en la función ventricular (dilatación/disfunción sistólica), la auricular (fibrilación auricular) o la circulación pulmonar

(hipertensión pulmonar). La sintomatología en sí misma justificaría la intervención. La cirugía prematura puede comportar los peligros de portar una prótesis y, en caso de haberlo, del tratamiento anticoagulante; mientras que su retraso puede implicar la irreversibilidad del daño³.

Además, si erramos el diagnóstico etiológico, la intervención no solventará la clínica. Así, es especialmente relevante usar herramientas que distingan la causa de la disnea y objetiven la capacidad funcional.

En este caso, la IM era de grado III y no había datos secundarios de repercusión cardíaca ni indicación quirúrgica³. Tras obtener múltiples pruebas de imagen y un marcador de presión intracardiaca negativo, se efectuó una ergoespirometría.

En IM, la incapacidad funcional es con frecuencia el primer síntoma de gravedad y la utilidad de una prueba de capacidad funcional con intercambio de gases para evaluar el pronóstico está estudiada⁴.

El consumo de O₂ bajo ($VO_{2\text{máx}} < 85\%$ teórico) indica disminución de capacidad aeróbica y se calcula mediante la fórmula de Fick (determinada por FC, volumen sistólico, contenido arterial de O₂ y contenido venoso mixto de O₂)⁵. También caerá si el esfuerzo realizado en la prueba es insuficiente, valorado por el inicio del metabolismo anaeróbico ($RER > 1$) y la FC alcanzada ($> 85\%$ de FC máxima teórica).

Por último, las curvas flujo-volumen reflejan la mecánica ventilatoria en esfuerzo⁶.

La paciente realizó esfuerzo suficiente y presentó una disminución moderada de la capacidad funcional. Aunque los registros cardíacos fueron normales, generó un patrón obstructivo en la curva flujo-volumen con empeoramiento de la eficiencia ventilatoria por alteración de la ventilación alveolar.

La broncoconstricción inducida por el ejercicio se diagnostica por la clínica y la limitación al flujo aéreo desencadenada por esfuerzo, reflejada en una curva flujo-volumen^{7,8}.

En conclusión, el estudio del cardiólogo clínico debe ir más allá del corazón. La prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno puede ayudar a evaluar funcionalmente las valvulopatías y determinar el momento óptimo de intervención.

Bibliografía

1. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, *et al.* An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:435-52.
2. Arós F, Boraita A, Alegría E, *et al.* Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1063-94.
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38:2739-91.
4. Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2521-7.
5. Neuberger GW, Friedman SH, Weiss MB, Herman MV. Cardiopulmonary exercise testing. The clinical value of gas exchange data. *Arch Intern Med.* 1988;148:2221-6.
6. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Berton DC, Domnik NJ, Neder JA. Advances in the Evaluation of Respiratory Pathophysiology during Exercise in Chronic Lung Diseases. *Front Physiol.* 2017;8:82.
7. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG, *et al.* An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:1016-27.
8. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, *et al.* Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1292-1295.e36.

EL PAPEL EMERGENTE DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

The Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease

AUTORES:

Leopold JA, Loscalzo J.

REFERENCIA:

Circ Res. 2018;122:1302-15.



ANTECEDENTES

El enfoque actual para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en personas en riesgo o con enfermedades ya establecidas se basa en un planteamiento reduccionista tradicional y utiliza un sistema de varios niveles con aportes de los pacientes, el médico, el sistema médico y en general la medicina basada en la evidencia. Si bien todos los pacientes son fundamentalmente únicos, el reduccionismo en medicina presupone que los pacientes con signos y síntomas comunes comparten el mismo fenotipo patológico de enfermedad y, por lo tanto, responderán de manera similar a intervenciones médicas, de procedimiento o conductuales probadas en grupos de individuos similares.

Debido a los avances en panómica (genómica, transcriptómica, epigenómica, metabolómica, proteómica, microbiómica), es decir, tecnologías y análisis de datos que brindan una fenotipificación clínica, biológica y molecular en profundidad, existe una conciencia creciente de que este enfoque convencional puede ser una visión demasiado simplista de los múltiples contribuyentes y de la complejidad del fenotipo de enfermedad cardiovascular de un individuo.



OBJETIVO DE LA REVISIÓN

En esta revisión, los autores analizan el espectro actual de la salud y la enfermedad cardiovascular; los promedios poblacionales y la respuesta de los fenotipos extremos a las intervenciones, y las estrategias de tratamiento basadas en la población frente a las de alto riesgo como pretexto para comprender un enfoque de la medicina de precisión para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y las intervenciones terapéuticas.



RESULTADOS PRINCIPALES

¿Qué nos aporta la medicina de precisión?

La medicina de precisión representa una nueva estrategia en el planteamiento de la atención sanitaria al enfocarse en la prevención y el tratamiento al mismo tiempo que se tienen en cuenta las diferencias individuales en la genética, la exposición y los factores de estilo de vida y de salud que son determinantes del fenotipo de la enfermedad de una persona. El objetivo de la medicina de precisión es identificar la atención óptima para un individuo en función de un perfil personal único en lugar de atenerse al de la población media. El poder de la medicina de precisión radica en los datos y requiere la

síntesis de conjuntos de datos que van desde pruebas clínicas, de imagen y de laboratorio estándar hasta estudios de secuenciación, metabólica y proteómica de próxima generación, así como datos históricos de registros de salud.

¿Cuál es el papel de la genética?

Los autores también se plantean la búsqueda de genes de resiliencia y enfermedad mendeliana y exponen argumentos en contra de la teoría de un único gen causal/producto genético como mediador del fenotipo de la enfer-

medad cardiovascular, así como una “panacea” ehrlichiana para resolver la enfermedad cardiovascular.

¿Pueden prevenirse enfermedades?

Por último, resaltan la importancia de la fenotipificación profunda y las redes de interactomas, y del empleo de esta información para un uso racional de la polifarmacia. Existe la necesidad urgente de efectuar una fenotipificación precisa para fomentar la medicina de precisión como una estrategia para mejorar la salud cardiovascular y prevenir enfermedades.

PUNTOS CLAVE

- 】 La medicina de precisión está lista para convertirse en la próxima gran revolución en la práctica de la medicina, así como en el mantenimiento de la salud cardiovascular y la prevención y cura de las enfermedades cardiovasculares.
- 】 A pesar de un camino claro hacia la aplicación generalizada de la medicina de precisión, sigue habiendo debate sobre si un enfoque de la medicina de precisión tendrá un impacto global en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares o solo servirá a un pequeño grupo de pacientes y será relegada a un nicho altamente seleccionado.

Imágenes en cardiología

Figura 1. Modelo de representación gráfica de la aplicación de la medicina personalizada en la patología cardiovascular.

Se establece una terapia personalizada, no solo en cuanto al tipo de intervención destinada a cada paciente en particular, sino en cuanto al momento de la intervención, pudiendo actuar en diferentes fases de la enfermedad.

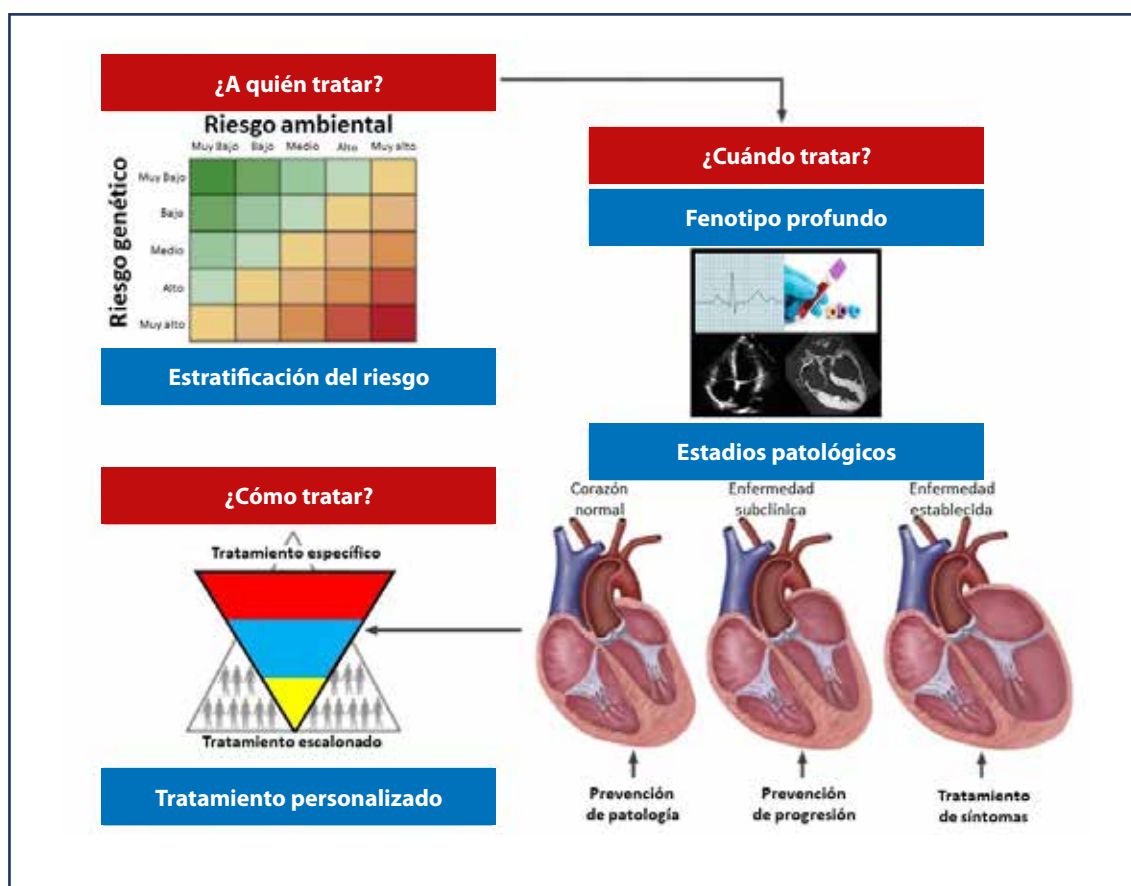
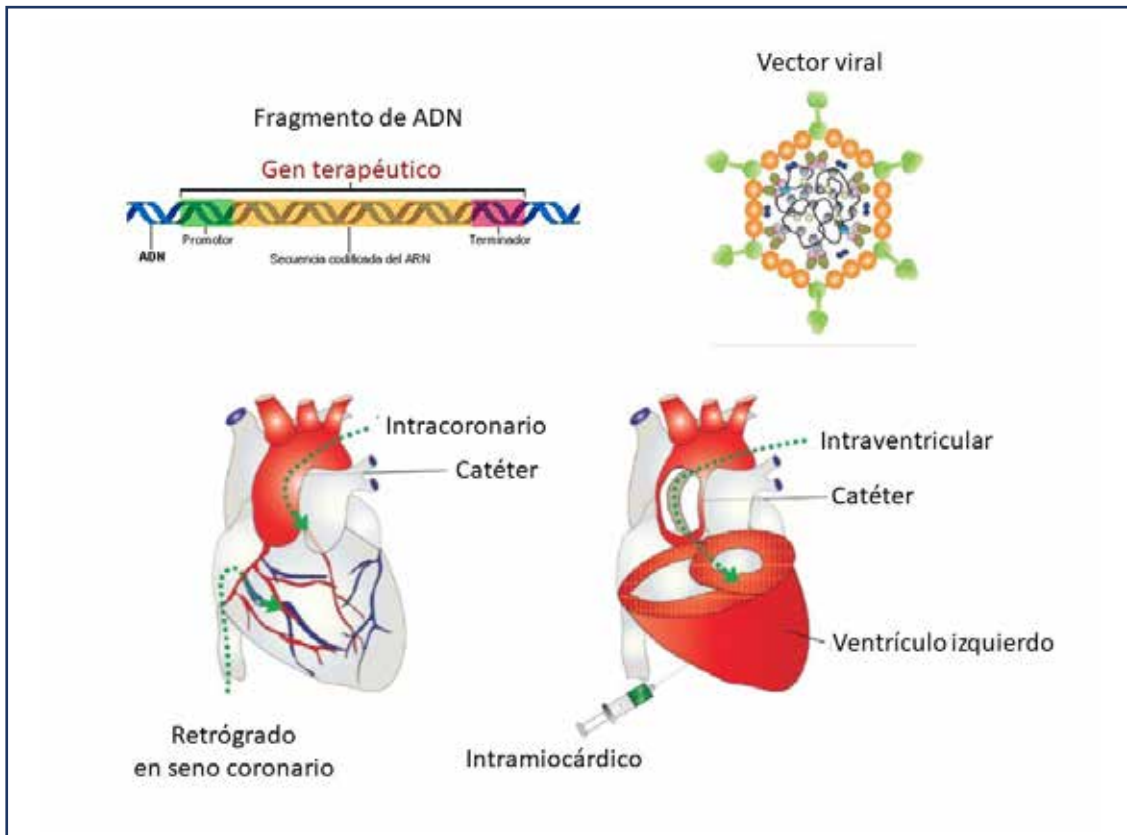


Figura 2. Modelo de terapia génica cardíaca.

Representación esquemática de las principales estrategias de administración para la terapia génica cardíaca (inyección de ADN plasmídico y transducción génica usando vectores basados en virus atenuados). Se incluye la inyección directa en la arteria coronaria o retrógrada en el seno coronario, durante un cateterismo, y la administración intramiocárdica a través de una inyección directa durante un procedimiento quirúrgico.



E entrevista

“En poco tiempo, la medicina de precisión permitirá abordar de forma personalizada el riesgo cardiovascular de los pacientes”



DR. BORJA IBÁÑEZ

Director de Investigación Clínica del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid

¿Qué diferencia hay entre medicina personalizada y medicina de precisión?

Son dos términos que muchas veces se utilizan de manera intercambiable. Lo que subyace al concepto es una medicina en la que se tienen en cuenta las características individuales que impactan en la vulnerabilidad a desarrollar patologías frente a lesiones externas o en la respuesta a tratamientos.

¿Hasta qué punto ha contribuido el desarrollo de la genética a la medicina de precisión?

De todos los factores que contribuyen a la medicina de precisión, la genética es probablemente no solo el campo más estudiado, sino del que se tiene más evidencia en cuanto a su impacto.

¿La medicina de precisión hace más importante que nunca el trabajo multidisciplinar?

Sin ninguna duda en la medicina actual el trabajo multidisciplinar es muy importante. En el caso concreto de la medicina de precisión, es fundamental, ya que los factores que tienen influencia en la medicina de precisión son de disciplinas diferentes y por tanto es obligada una colaboración para poder realizar abordajes a temas complejos.

¿En qué ámbitos de la cardiología la medicina de precisión puede aportar más beneficios?

Probablemente en todos, aunque en algunos es más evidente o intuitivo que en otros. Un ejemplo claro es el de las cardiopatías de origen

genético, donde la penetrancia es variable y, por tanto, ante estímulos similares, la expresión fenotípica es diferente. Pero incluso en las patologías más comunes, como la aterosclerosis, se van conociendo evidencias que muestran que la respuesta a tratamientos (por ejemplo, hipolipemiantes) es variable en función de factores genéticos.

¿Cómo puede contribuir la medicina de precisión a la prevención del riesgo cardiovascular?

Sin duda, la medicina de precisión está llamada a desempeñar un papel fundamental en la prevención, principalmente asociada a la enfermedad aterosclerótica. Cada vez hay más evidencias de que los factores genéticos tienen una influencia en la predicción de riesgo, y también en la respuesta a tratamientos.

¿En qué medida la medicina de precisión será una herramienta útil para el cardiólogo o el médico que trata a un paciente con riesgo cardiovascular a la hora de elegir un tratamiento y optimizar sus resultados?

Estamos en los albores de esta época, pero probablemente en poco tiempo podamos individualizar el abordaje a los problemas de nuestros pacientes con una perspectiva personalizada.

¿Están preparados los sistemas de salud para gestionar y aprovechar la gran cantidad de datos que pueden generarse gracias a los avances tecnológicos?

Está habiendo grandes adaptaciones para ello, pero en el momento actual estamos limitados para poder gestionar la grandísima cantidad de información que se está generando con las nuevas tecnologías. En poco tiempo tendremos sistemas de gestión del llamado “big data” que nos ayudarán en nuestro día a día.

Teniendo en cuenta el papel clave que tienen las técnicas específicas de machine learning y de inteligencia artificial en este nuevo concepto de medicina de precisión, ¿puede entenderse que, de algún modo, pierde valor el juicio clínico o la experiencia del médico frente al análisis “inapelable” de los datos aportados por las nuevas tecnologías?

El juicio clínico, y el llamado tradicionalmente “ojo clínico”, siempre tendrán un papel fundamental en la medicina. Al menos hasta la fecha, las máquinas no pueden proceder basados en instintos o intuiciones, y esto en muchas ocasiones es parte del “arte de la medicina”. Es cierto que una gran parte de la actividad diaria médica podrá realizarse de manera más eficiente por las máquinas, entrenadas con millones de datos de entradas previas. Sin embargo, siempre deberá haber un médico con capacidad de gestionar de manera racional casos concretos.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2021 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.
ISSN: 2695-8767

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.

Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare

Springer Healthcare Ibérica, S.L.
Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España
Tel: +34 91 555 40 62
www.springerhealthcare.com
www.springernature.com

Part of the Springer Nature group