

ACADEMIC JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

MEDICINA BALEAR



Clinical and epidemiological analysis of 38 cases of acute respiratory infection caused by Enterovirus D68

Determining the efficiency of different malnutrition tests in septic patients

Assessment of respiratory function in workers and its relationship with sociodemographic variables

Prevalence of COVID-19 in oral health professionals of the Balearic Islands in the period of confinement and start of the deescalated

Emerging infectious diseases in a globalized world

Changing trends in COVID-19 mortality

Comparison of low-dose ketamine intravenous infusion with spinal anesthesia in pain control of mothers being a candidate for painless labor

Oropharyngeal cancer

First case of systemic sclerosis secondary to nivolumab: case report and review of literature

Fever and non-Hodgkin lymphoma

De Medicina Balear a Academic Journal of Health Sciences

1986-2021

La historia de **Medicina Balear** se remonta a más de 35 años y ha estado siempre asociada a la Institución Académica, en los primeros tiempos a la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca y posteriormente a la Real Academia de Medicina de les Illes Balears. Varios han sido los compañeros que han ocupado el cargo de director de la publicación durante estos años, desde su primer número allá por 1986. Hasta el año 1991 la dirección recayó en Arnau Casellas Bernat, posteriormente desde 1992 hasta 2002 la responsabilidad fue asumida por José María Rodríguez Tejerina; la siguiente etapa que comenzó en el año 2003 y acabó en la segunda mitad del año 2015 fue liderada por nuestro actual presidente Matías Tomás Salvá, para concluir con el periodo actual bajo mi dirección.

Durante esta larga trayectoria de 36 años y 107 números publicados una revista centenaria como la nuestra ha vivido momentos importantes, entre los que destacaríamos el abandono de la publicación en papel para pasar a ser una revista exclusivamente digital en el año 2013, año en el que también dimos un salto de calidad incluyendo la revisión por pares en todos nuestros artículos. Un tercer hecho importante se produjo cuando fuimos incluidos en el *Emerging Sources Citation Index (ESCI) de la Web of Science Core Collection* aspecto que incrementó la ya de por sí alta calidad de nuestra revista. El último aspecto que me gustaría destacar se ha producido ya en el año 2021, coincide con este número de la revista y no es otro que el cambio de nombre incorporando un título en inglés para dar un nuevo impulso a nuestro afán de internacionalización de la publicación de la Real Academia.

La elección del nombre de **Academic Journal of Health Sciences** no ha sido arbitraria, ha sido el resultado final de un proceso altamente meditado y refrendado por todos los miembros de una institución como es la **Real Academia de Medicina de les Illes Balears** que cuenta en la actualidad con 30 plazas de Académico Numerario de las que 6 corresponden a profesionales no médicos y que pertenecen a lo que denominamos ciencias afines. Esta ha sido la razón principal de la inclusión de las palabras Health Sciences y no Medical Sciences en el título de una publicación que es el órgano de expresión de una institución científica formada por diferentes profesionales relacionados directa o indirectamente con las ciencias de la salud.

¿Por qué ahora este cambio de nombre? Esta pregunta tiene una fácil respuesta. Toda publicación científica tiene, o al menos debería tener, como objetivo difundir el conocimiento entre sus lectores, intentando en todo momento incrementar la calidad del mismo a la vez que se incrementa el número de personas a las que se dirige. Las publicaciones del ámbito de la salud que tienen la intención de ser leídas por gran cantidad de personas tienen la obligación de utilizar como idioma vehicular principal el inglés por ello es necesario publicar en su mayoría artículos en esta lengua integrando también el título en este idioma. El incremento en la calidad de una publicación viene definido por la calidad de los artículos que publica que se puede objetivar por las bases de datos en las que la revista está indexada. Una vieja aspiración de esta publicación es la de estar indexada en los dos lugares más prestigiosos SCOPUS y Web of Science. Esta aspiración aunque tremendamente difícil es el objetivo que nos marcamos cubrir en los próximos años. Hace tiempo ya lo intentamos y no fue posible, pero las recomendaciones que entonces nos hicieron nos han marcado el camino a seguir. El primer espaldarazo nos lo dio la propia Web of Science al incluirnos en ESCI y los siguientes ya los estamos dando nosotros. En el año 2020 ya incrementamos la periodicidad de la revista pasando de cuatrimestral a trimestral, incrementamos el número de originales pasando de los 10-12 habituales de los últimos años a 24 originales, se aumentó también el número de artículos en inglés y la procedencia de los artículos, publicando ya uno llegado de fuera de nuestras fronteras. Este camino iniciado el año anterior no sólo se ha mantenido sino que se ha aumentado y podemos decir con satisfacción que ya en este mes de marzo tenemos 30 artículos originales de los que 22 son en inglés y proceden de 8 países diferentes, abarcando distintas temáticas relacionadas con ciencias de la salud.

Si no conseguimos nuestro objetivo principal de contar con una revista indexada y con factor de impacto al menos habremos mejorado la calidad de nuestra publicación y seremos una revista mejor y más internacional.

Figura: Portadas de Medicina Balear 1986-2001, 2002-2012, 2013-2020 y Academic Journal of Health Sciences 2021.



From **Medicina Balear** to **Academic Journal of Health Sciences**

1986-2021

The history of **Medicina Balear** goes back more than 35 years and has always been associated with the academic institution, in the early days with the Royal Academy of Medicine and Surgery of Palma de Mallorca and later with the Royal Academy of Medicine of the Balearic Islands. Several colleagues have held the position of director of the publication during these years, from its first issue back in 1986 until 1991 the direction fell on Arnau Casellas Bernat, then from 1992 to 2002 the responsibility was assumed by José María Rodríguez Tejerina, the next stage that began in 2003 and ended in the second half of 2015 was led by our current president Matías Tomás Salvá, to conclude with the current period under my direction.

During this long trajectory of 36 years and 107 issues published, a centenary journal such as ours has experienced important moments, among which we would highlight the abandonment of paper publication to become an exclusively digital journal in 2013, a year in which we also made a leap in quality by including peer review in all our articles. A third important event occurred when we were included in the Emerging Sources Citation Index (ESCI) of the Web of Science Core Collection, an aspect that increased the already high quality of our journal. The last aspect that I would like to highlight occurs in the year 2021 and coincides with this issue of the journal and is none other than the change of name incorporating a title in English to give a new impetus to our desire to internationalize the publication of the Royal Academy.

The choice of the name **Academic Journal of Health Sciences** has not been arbitrary, but has been the final result of a highly meditated process and endorsed by all the members of an institution such as the **Royal Academy of Medicine of the Balearic Islands**, which currently has 30 positions of Full Academician, 6 of which correspond to non-medical professionals who belong to what we call related sciences. This has been the main reason for the inclusion of the words Health Sciences and not Medical Sciences in the title of a publication that is the organ of expression of a scientific institution made up of different professionals directly or indirectly related to the health sciences.

Why this name change now? This question has an easy answer. Every scientific publication has, or at least should have, the objective of disseminating knowledge among its readers, trying at all times to increase the quality of the same while at the same time increasing the number of people to whom it is addressed. Publications in the field of health that are intended to be read by a large number of people are obliged to use English as the main vehicular language, which is why it is necessary to publish the majority of articles in English and to include the title in this language. The increase in the quality of a publication is defined by the quality of the articles it publishes, which can be objectified by the databases in which the journal is indexed. A long-standing aspiration of this publication is to be indexed in the two most prestigious sites SCOPUS and Web of Science. This aspiration, although extremely difficult, is the goal we have set ourselves for the next two years. Some time ago we tried and it was not possible but the recommendations made to us have marked the way forward, the first endorsement was given by the Web of Science itself to include us in ESCI and the following ones we are already giving ourselves. In 2020 we increased the periodicity of the journal from quarterly to quarterly, we increased the number of originals from the usual 10-12 of recent years to 24 originals, we also increased the number of articles in English and the origin of the articles, publishing one article from outside our borders. This path started last year has not only been maintained but has increased and we can say with satisfaction that in March we have 30 original articles, 22 of which are in English and come from 8 different countries, covering different topics related to health sciences.

If we do not achieve our main objective of having an indexed journal with an impact factor, at least we will have improved the quality of our publication and become a better and more international journal.

Figure: Medicina Balear covers pages 1986-2001, 2002-2012, 2013-2020 and Academic Journal of Health Sciences 2021.



ACADEMIC JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

www.medicinabaleaar.org

Academic Journal of Health Sciences Medicina Balear is the organ of the **Royal Academy of Medicine of the Balearic Island**, It was created in 1986 with the aim of following up the scientific concerns and promoting the research spirit of health professionals in the Balearic Islands and with the additional objective of projecting health issues of interest to society.

Currently **Academic Journal of Health Sciences Medicina Balear** publishes in English, Spanish or Catalan original papers, review articles, letters to the editor and other writings of interest related to health sciences. The journal submits the originals to the anonymous review of at least two external experts (peer review).



The scientific material published in **AJHS Medicina Balear** is protected by copyright. **AJHS Medicina Balear** is not responsible for the information and opinions of the authors.

This work-unless otherwise indicated in the text, photographs, or other illustrations-is licensed under the Creative Commons NonCommercial-NoDerivativeWorks 3.0 Spain license.

Creative Commons; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>. In addition, the general public is authorized to reproduce, distribute and communicate the work provided that the authorship and the publishing entity are acknowledged and that no commercial use or derivative work is made.

Medicina Balear is included in the Digital Library of the Balearic Islands, of the University of the Balearic Islands, and is included in the following databases: Emerging Sources Citation Index (ESCI), Sherpa Romeo, Dulcinea, Latindex (catàleg), Dialnet, Índice Médico Español, DOAJ, Imbiomed, REDIB i Google Scholar.



Biblioteca digital de les
Illes Balears



Universitat
de les Illes Balears



SHERPA
RoMEO



DULCINEA
CONDICIONES DE AUTO-ARCHIVO DE
LAS REVISTAS CIENTÍFICAS ESPAÑOLAS

latindex

Dialnet

CSIC IME
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
Índice Médico Español

DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

IMBIOMED

REDIB | Red Iberoamericana
de Investigatory Científicas Certificadas

Google Scholar

EDIT

Royal Academy of Medicine of the Balearic Islands



www.ramib.org

Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30 Email: info@ramib.org
Pàgina web: <http://www.ramib.org>

Dipòsit Legal: PM 486 - 95

eISSN: 2255 - 0569

Design and layout

Intelagencia Publicitat - www.intelagencia.es - intelagencia@intelagencia.es

ACADEMIC JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

Three-monthly journal of the Royal Academic of Medicine
of the Balearic Island

Editor A. Arturo López González, *RAMIB*,
Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears (*RAMIB*)

EDITORIAL COUNCIL

Assistant manager Joan March Noguera, *RAMIB*
Scientific editor Marta Couce Matovelle, *Case Western Reserve University*
Editorials consultings José A. Guijarro Pastor, *AEMET* · Jaume Rosselló Mir, *UIB*
Editor-in -chief J. L. Olea Vallejo, *RAMIB*
Vowels Antoni Aguiló Pons, *Universitat de les Illes Balears* · Antonia Barceló Bennassar, *Hospital Son Espases* · Bartolomé Burguera González, *Cleveland Clinic (Ohio)* · Amador Calafat Far, *Socidrogalcohol* · Carlos Campillo Artero, *Universitat Pompeu Fabra* · Valentín Esteban Buedo, *Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana* · Carmen González Bosch, *Universitat de València* · Miguel A. Limon Pons, *Institut Menorquí d'Estudis* · Jordi Martínez Serra, *Hospital Son Espases* · Virgili Páez Cervi, *Bibliosalut* · Lucio Pallarés Ferreres, *Hospital Son Espases* · Ignacio Ricci Cabello, *University of Oxford* · Guillermo Sáez Tormo, *Universitat de València* · M^a Teófila Vicente Herrero, *IUNICS*

SCIENTIFIC COUNCIL

M^a José Anadón Baselga (*Universidad Complutense de Madrid*), Miquel Capó Martí (*Universidad Complutense de Madrid*), Antonio Coca Payeras (*Universitat de Barcelona*), James Drane (*Edinboro University*), Leopoldo Forner Navarro (*Universitat de València*), Alexandre García-Mas, (*Universitat de les Illes Balears*), Antoni Gelabert Mas (*Universitat Autònoma de Barcelona*), Joan Grimalt Obrador (*Consell Superior d'Investigacions Científiques, CSIC*), Federico Hawkins Carranza (*Universidad Complutense de Madrid*), Joan Carles March Cerdà (*Escuela Andaluza de Salud Pública, EASP*), Gabriel Martí Amengual (*Universitat de Barcelona*), Jasone Monasterio Aspiri (*Universitat Autònoma de Barcelona*) Rosa Pulgar Encinas (*Universidad de Granada*), Ciril Rozman (*Universitat de Barcelona*), Joan Benejam Gual (*Hospital de Manacor*), Joan Llobera Cànaves (*Atenció Primària - Mallorca*), José Reyes Moreno (*Hospital de Inca*), José María Vicens Colom (*Cercle d'Economia de Mallorca*), Carmen Tomás-Valiente Lanuza (*UIB*), Antonio Pareja Bezares (*Conselleria de Salut*), Farhad Safarpour Dehkordi (*Tehran University*), Anton Erkoreka Barrena (*Director del Museo Vasco de Historia de la Medicina y de la Ciencia*), José Ignacio Ramírez Manent (*Atención Primaria de Mallorca-Facultad de Medicina UIB*), Colwyn M. Jones (*European Association of Dental Public Health*), Pål Barkvoll (*Universitetet i Oslo*), Teresa Szupiany-Janeczek (*Jagiellonian University Medical College Krakow*), Yarmukhamedov Bekhzod (*Tashkent University*).

With the collaboration



G CONSELLERIA
O PRESIDÈNCIA,
I CULTURA I IGUALTAT
B
/





PREMIOS Y BECAS 2021

PREMIOS DE INVESTIGACIÓN

La **Fundació Patronat Científic** convoca los Premios de Investigación **Mateu Orfila**, **Damià Carbó** y **Metge Matas** con la finalidad de **premiar la trayectoria de la investigación en Ciencias de la Salud** en nuestra comunidad.

<http://www.comib.com/wp-content/uploads/2021/02/01-Convocatoria-Premios-investigacio0n-2021-web.pdf>

PREMIO FUNDACIÓ MUTUAL MÈDICA AL MEJOR PROYECTO DE TESIS DOCTORAL

El premio tiene como finalidad **facilitar a los médicos colegiados** en las Illes Balears la **obtención del título de Doctor**. Con el patrocinio de la **Fundació Mutual Mèdica**.

<http://www.comib.com/wp-content/uploads/2021/02/04-Convocatoria-mejor-proyecto-de-tesis-doctoral-2021-web.pdf>

BECAS FUNDACIÓ BANCO SABADELL DE ROTACIÓ EXTERNA PARA MÉDICOS RESIDENTES

Facilitar a los médicos que realicen la residencia en hospitales de Balears la **formación**, al menos durante un mes, en **centros hospitalarios nacionales y extranjeros**, en los dos últimos años de la residencia o al terminar la misma. Con la colaboración de la **Fundació Banc Sabadell**.

<http://www.comib.com/wp-content/uploads/2021/02/02-Convocatoria-Becas-Fundaci0-Banc-Sabadell-web-.pdf>

BECAS DE INNOVACIÓN

Tienen como objetivo facilitar a los médicos colegiados en las Illes Balears, excepto MIR, la **formación**, durante al menos un mes, en **centros sanitarios nacionales y extranjeros en técnicas diagnósticas o terapéuticas**.

<http://www.comib.com/wp-content/uploads/2021/02/03-Convocatoria-Becas-de-Innovacion-2021-web.pdf>

CERTAMEN DE CASOS CLÍNICOS PARA MÉDICOS RESIDENTES

Premios a los mejores casos clínicos presentados por médicos residentes colegiados en Illes Balears de cualquier **especialidad médica o quirúrgica**.

<http://www.comib.com/wp-content/uploads/2021/02/05-Convocatoria-Certamen-de-casos-clinicos-2021-web.pdf>

PREMIO CAMILO JOSÉ CELA DE HUMANIDADES MÉDICAS

Premio literario de ámbito nacional destinado a **honrar la especial relación que tuvo el Nobel con los médicos** a lo largo de su vida.

<http://www.comib.com/wp-content/uploads/2021/02/06-Convocatoria-Premio-Camilo-Jose3-Cela-2021web.pdf>

ACADEMIC JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

CONTENTS

VOLUME 36 NUM. 1

JANUARY - MARCH 2021

EDITORIAL

- Smoking** _____ 11
Javier Cortés
- Centennial of epidural anesthesia** _____ 12
Alfonso Ballesteros

ORIGINALS ARTICLES

- Clinical and epidemiological analysis of 38 cases of acute respiratory infection caused by Enterovirus D68** _____ 13-16
Jordi Reina, Francesc Ferrés, Carmen Morales, María Busquets, Cristina Norte, Victoria López-Corominas
- Determining the efficiency of different malnutrition tests in septic patients** _____ 17-21
Mehmet Turan Inal, Dilek Memiş, Seyda Cigdem Tek, Ahmet Senol Uyar, Muhammet Fatih Özel, Taner Ciftci, Fatma Nesrin Turan
- Assessment of respiratory function in workers and its relationship with sociodemographic variables** _____ 22-30
M^a Teófila Vicente Herrero, M^a Victoria Ramírez Iñiguez, Cristina Santamaría Navarro, Ivanka Torres Segura, Luisa Capdevila García
- Prevalence of COVID-19 in oral health professionals of the Balearic Islands in the period of confinement and start of the deescalated** _____ 31-37
Pere Riutord Sbert, Thais Cristina Pereira, Nora López Safont, Pedro Alomar Velasco, Diego González Carrasco, Bartomeu Riutord Fe, Ángel Arturo López González
- Emerging infectious diseases in a globalized world** _____ 38-41
Jordi Serra-Cobo
- Changing trends in COVID-19 mortality** _____ 42-49
Tarek Sidawi, Javier Garau
- Comparison of low-dose ketamine intravenous infusion with spinal anesthesia in pain control of mothers being a candidate for painless labor** _____ 50-55
Somayeh Nikfar, Ramin Parviz Rad, Saeid Soltani, Yousef Shah Taheri, Alireza Kamali

SPECIAL ARTICLE

- Oropharyngeal cancer** _____ 56-59
Carmen Vidal, Javier Cortés

CASE ESTUDIES

- First case of systemic sclerosis secondary to nivolumab: case report and review of literature** _____ 60-62
Carolina Domínguez-Mahamud
- Fever and non-Hodgkin lymphoma** _____ 63-67
Sara Aida Jiménez, Héctor Rodrigo Lara, Ana Sofía de Freitas, Rafael Félix Ramos Asensio, Manuel del Río Vizioso, Beatriz Crespo Martín



¿Qué profesional puede tener 45 años de edad y 90 de experiencia?

La respuesta es Banca March

La experiencia de un profesional no está únicamente en su edad, sino también en la edad de la firma para la que trabaja.

Y 90 años de experiencia es lo que ofrecen los profesionales de Banca March.

90 años gestionando patrimonios y demostrando entre otras cosas, que la prudencia no está reñida con la rentabilidad.

 **BancaMarch**

ACADEMIC JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

SUMARIO

VOLUMEN 36 NUM. 1

ENERO - MARZO 2021

EDITORIAL

Tabaquismo _____ 11
Javier Cortés

Centenario de la anestesia epidural _____ 12
Alfonso Ballesteros

ORIGINALS

Análisis clínico y epidemiológico de 38 casos de infección respiratoria aguda causados por el Enterovirus D68 _____ 13-16

Jordi Reina, Francesc Ferrés, Carmen Morales, María Busquets, Cristina Norte, Victoria López-Corominas

Determinación de la eficacia de diferentes tests de desnutrición en pacientes sépticos _____ 17-21

Mehmet Turan Inal, Dilek Memiş, Seyda Cigdem Tek, Ahmet Senol Uyar, Muhammet Fatih Özel, Taner Ciftci, Fatma Nesrin Turan

Valoración de la función respiratoria en trabajadores y su relación con variables sociodemográficas _____ 22-30

M^a Teófila Vicente Herrero, M^a Victoria Ramírez Iñiguez, Cristina Santamaría Navarro, Ivanka Torres Segura, Luisa Capdevila García

Prevalencia de la COVID-19 en profesionales de la salud bucodental de las Illes Balears en el período de encierro e inicio de la desescalada _____ 31-37

Pere Riutord Sbert, Thais Cristina Pereira, Nora López Safont, Pedro Alomar Velasco, Diego González Carrasco, Bartomeu Riutord Fe, Ángel Arturo López González

Enfermedades infecciosas emergentes en un mundo globalizado _____ 38-41
Jordi Serra-Cobo

Mortalidad de COVID-19. Tendencias en la evolución de la pandemia _____ 42-49
Tarek Sidawi, Javier Garau

Comparación de la infusión intravenosa de ketamina en dosis bajas con anestesia espinal en el control del dolor de madres candidatas a un trabajo de parto indoloro _____ 50-55

Somayeh Nikfar, Ramin Parviz Rad, Saeid Soltani, Yousef Shah Taheri, Alireza Kamali

ARTICLE ESPECIAL

El cancer orofaríngeo _____ 56-59
Carmen Vidal, Javier Cortés

ESTUDI DE CASOS

Primer caso descrito de esclerosis sistémica por Nivolumab: caso clínico y revisión de la literatura _____ 60-62

Carolina Domínguez-Mahamud

Fiebre y linfoma no Hodgkin _____ 63-67

Sara Aida Jiménez, Héctor Rodrigo Lara, Ana Sofía de Freitas, Rafael Félix Ramos Asensio, Manuel del Río Vizioso, Beatriz Crespo Martín

Haz algo grande por tu salud



#Duerme 1HoraMás

En Asisa somos expertos en salud y sabemos que el sueño es vital para el buen funcionamiento de tu corazón, tu cerebro y todo tu organismo.

Los especialistas determinan que **una persona adulta necesita entre 7 y 9 horas diarias de sueño** para estar bien.

Sin embargo, se estima que el 80% de los españoles duermen menos de este tiempo,

exponiéndose a **sufrir hipertensión, taquicardia, depresión, pérdida de memoria, sobrepeso y diabetes**, entre otros problemas. Y como sabes, **en Asisa solo nos preocupa tu salud. Por eso invertimos todos nuestros recursos en cuidarte**, incluido este anuncio en el que te aconsejamos que duermas una hora más todos los días.

Empresa Colaboradora:

TR 200 AÑOS

Asisa Palma de Mallorca.
C/ Pere Dezcallar i Net, 10
asisa.es 901 10 10 10

*Nada más que tu salud
Nada menos que tu salud*

asisa

EDITORIAL

Tabaquismo*Smoking***Javier Cortés** *Comité Técnico Nacional de la AECC. Presidente Junta Provincial de Islas Baleares de la AECC*

La Asociación Española contra el Cáncer (AECC) ha mostrado su preocupación¹ por la noticia de muy reciente publicación que detalla que se va a producir de forma inmediata la liberalización del consumo de tabaco por las calles de ciudades y pueblos de nuestra Comunidad, aunque siempre respetando la distancia de seguridad entre las personas. Quisiera detallar los motivos de esta preocupación, porque estamos ante una decisión que desde la AECC interpretamos como un retroceso de gran trascendencia en la calidad de la salud de nuestros conciudadanos.

El tabaquismo es la causa directa de uno de cada tres cánceres que inciden en nuestra población, de nueve de cada diez cánceres de pulmón², una localización cancerosa que no somos capaces hoy por hoy de diagnosticar precozmente y de tratar con alta eficacia, curamos dos de cada diez cánceres de pulmón, lo que ha provocado que este tipo de cáncer fuera en 2019 en Islas Baleares la primera causa de mortalidad por cáncer en varones y la tercera en mujeres³. Antes estas evidencias, ¿es lógico retroceder en la normativa que limita el consumo público del tabaco?

En la AECC creemos que en absoluto lo es y afirmamos y recomendamos desde la acción ejecutiva tres líneas de trabajo preventivo:

1. Educación para no iniciarse en el consumo.
2. Ayuda para dejarlo.
3. Promulgación de normativa que amplíe los espacios sin humo.

En cubrir los dos primeros puntos la AECC trabaja activamente, con intervenciones formativas en cultura de salud y con programas de desintoxicación, muy en la línea que sigue la Dirección General de Salud Pública. El tercer punto es el que ahora mismo, en opinión de la AECC, debemos reconducir o retomar en su línea precedente, la que creó playas sin humo y limitó mucho el consumo público de tabaco. Si no lo hacemos, el descenso importante de la venta de tabaco que se ha detectado en los últimos meses en Islas Baleares será pasajero y asistiremos con toda probabilidad y por desgracia a un repunte del tabaquismo y sus nefastas consecuencias, para quien lo practica y también para quien, involuntariamente, aspira el humo que genera⁴. Si todos nos unimos en evitarlo, lo conseguiremos.

Bibliografía

1. Nota de Prensa de 29 de Noviembre 2020. Diario de Mallorca. Última Hora.

2. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/causas-riesgos-prevencion/que-lo-causa.html> Acceso 30.XI.2020

3. <http://observatorio.aecc.es/#datos-informes> Acceso 30.XI.2020

4. <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/prevencion/no-fumes/riesgos-asociados/fumador-pasivo> Acceso 30.XI.2020

Centenario de la anestesia epidural

Centennial of epidural anesthesia

Alfonso Ballesteros 

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

El empleo de la antisepsia (Fenol. Joseph Lister, 1865, Glasgow) y el uso de material estéril (Autoclave. Charles Chamberland, 1878, París) junto con la Anestesia han permitido el gran desarrollo de la Cirugía.

Aunque desde antiguo se han buscado pócimas que disminuyeran el dolor y el nivel de consciencia, el nacimiento de la Anestesia se atribuye al odontólogo bostoniano Horace Wells que en 1844 logró extraer muelas sin dolor haciendo inhalar óxido nitroso a los pacientes. Su colega William Morton en 1846 obtenía los mismos resultados con éter etílico y colaboró con el cirujano John C. Warren para extirpar de forma indolora un voluminoso tumor cervical en el Hospital General de Massachusetts.

Para reducir los riesgos de dormir completamente al paciente se buscaron otros sistemas anestésicos, pues inicialmente esa práctica la realizaban ayudantes con escasa formación. Hasta 1927, en la Universidad de Wisconsin, no se instauró la enseñanza universitaria reglada de las técnicas anestésicas y, resulta ilustrativo, que en España la especialidad de anestesista data de 1950.

Con la Anestesia Raquídea se lograba anestesiar, manteniendo la consciencia, la parte inferior del cuerpo inyectando una solución de cocaína en la médula espinal. Fueron pioneros en esta técnica el alemán August Bier y el francés Theodore Tuffier que consagraron el método en el Congreso de Medicina de París de 1900. Ese mismo año la introdujo en España Francisco Rusca Doménech profesor de Cirugía en Barcelona.

Como la aplicación de la cocaína en la médula espinal provocaba diversos problemas decayó su aplicación comenzándose a emplear la estovaína y la novocaína. El prestigioso cirujano militar Mariano Gómez Ulla obtenía muy buenos resultados con una solución de suero fisiológico con ácido láctico, estovaína y estricnina.

Un paso decisivo fue la descripción de la Anestesia Epidural que consiste en introducir a menor profundidad la aguja con el anestésico, inyectándolo por fuera de la duramadre de la médula espinal. Al realizarse en un espacio virtual, en función del volumen inyectado y de la altura en la que se realiza la punción, se logra el nivel de anestesia deseado a nivel dorsal o lumbar.

En enero de 1921 el médico militar español Fidel Pagés Miravé describió esta nueva técnica en la Revista Española de Cirugía y en la Revista de Sanidad Militar denominándola Anestesia Metamérica (una metámera es un fragmento de la médula espinal que da origen a una raíz nerviosa). Diez años más tarde el cirujano italiano Achille M. Dogliotti

publicó idéntico método ignorando la publicación previa. Afortunadamente las gestiones de los cirujanos argentinos Alberto Gutiérrez y Tomás Rodríguez consiguieron que las sociedades científicas internacionales reconocieran a Pagés como el genuino pionero. Esta técnica se popularizó desde que en 1942 se generalizó su uso en los partos.

Fidel Pagés nació en Huesca el 26 de enero de 1886 cursando la licenciatura de Medicina en Zaragoza con premio extraordinario. En 1908 ingresó en el Cuerpo de Sanidad Militar y nada más terminar su formación en la academia fue destinado al Hospital Militar de Melilla. Por entonces, el Protectorado Español de Marruecos sufrió gravísimos ataques de los rífelos rebeldes que originaban numerosas bajas entre las tropas españolas. Como consecuencia, adquirió una gran experiencia y habilidad en el tratamiento de los heridos de guerra.

En 1912 regresó a Madrid presentando su tesis doctoral y, en 1915, obtuvo el número uno en la oposición de cirujano de Hospital Provincial de Madrid. Por su prestigio fue nombrado médico de la Casa Real y honrado con la amistad de la reina regente S. M. María Cristina.

Atendiendo a su prestigio profesional y a su dominio del francés y el alemán, en 1916 fue comisionado a la Embajada de España en Viena para la inspección de los campos de prisioneros. Hasta regresar a Madrid en septiembre de ese año tuvo ocasión de realizar numerosas intervenciones en hospitales austrohúngaros.

En 1919 fue cofundador de la Revista Española de Cirugía en la que ocupó diversos cargos directivos. En esos años también fue profesor de Cirugía en la Universidad de Madrid y colaboró con el Estado Mayor Central en planes de reorganización del Ejército. En enero de 1921 publicó el citado artículo sobre la Anestesia Metamérica y fue enviado de nuevo unos meses al Hospital Militar de Melilla por incrementarse gravemente los ataques de los rebeldes marroquíes.

Desgraciadamente el día 21 de septiembre de 1923, contaba solo 37 años, falleció en un accidente automovilístico uno de los médicos españoles más destacados y, como suele suceder, más desconocidos incluso en los medios sanitarios españoles.

En el 2008 la Inspección General de Sanidad Militar creó el "Premio Fidel Pagés" y en el Museo de Sanidad Militar de Madrid se ha montado una exposición conmemorativa. La Sociedad Española de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor también tiene creado desde 1957 un premio en su honor.

Análisis clínico y epidemiológico de 38 casos de infección respiratoria aguda causados por el Enterovirus D68

Clinical and epidemiological analysis of 38 cases of acute respiratory infection caused by Enterovirus D68

Jordi Reina¹ , Francesc Ferrés² , Carmen Morales¹,
María Busquets¹ , Cristina Norte¹ , Victoria López-Corominas² 

1. Unidad de Virología 2. Servicio de Microbiología, Unidad de Urgencias
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Espases.

Correspondencia

Jordi Reina
Unidad de Virología, Hospital Universitario Son Espases
E-mail: jorge.reina@ssib.es

Recibido: 28 -X - 2020
Aceptado: 22 - XI - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.13

Resumen

Introducción: Analizar de forma prospectiva la incidencia de infecciones respiratorias agudas causadas (IRA) por el Enterovirus D68 (EV-D68).

Pacientes y método: Durante el período comprendido entre Julio de 2017 y Junio de 2018 se ha estudiado la presencia de EVs y otros virus respiratorios en las muestras respiratorias (aspirados o frotis faríngeos) de pacientes pediátricos con sospecha de IRA. La detección viral se realizó mediante una técnica de amplificación genómica comercial, tipo RT-PCR en tiempo real, que detecta de forma simultánea y diferencial 16 virus distintos.

Resultados: A lo largo del estudio se han analizado 4.590 muestras respiratorias, siendo consideradas positivas 2.436 (53%). En ellas se detectó la presencia de EVs en 135 muestras. De estos 135 EVs, 38 (28.1%) fueron tipificados como EV-D68, lo que representa el 0.8% de todas las muestras y el 1.5% de las positivas. Todos los casos fueron comunitarios y esporádicos no relacionados con ningún brote.

Las principales patologías respiratorias detectadas fueron bronquiolitis (26.3%), broncoespasmo (23.6%) y cuadro catarral (23.6%), lo que determinaron que el 37.1% de los pacientes requirieran de ingreso hospitalario, siendo trasladado a la UCI pediátrica uno de ellos (7.9%). No se detectaron síntomas ni afectación neurológica en ninguno de ellos. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente a pesar de lo cual el 25.7% fueron tratados con algún tipo de antibiótico. Ningún paciente falleció a causa o como consecuencia de la infección por el EV-D68.

Conclusiones: A la vista de nuestros datos parece que la cepa de EV-D68 que circula en nuestro país no presenta la misma virulencia o predilección por el sistema nervioso central que la cepa epidémica americana. Es posible que exista un clon europeo del EV-D68 que determine su comportamiento clínico y epidemiológico.

Palabras clave: Infecciones del sistema respiratorio, enterovirus humano D, epidemiología.

Abstract

Introduction: To prospectively analyze the incidence of acute respiratory infections (ARI) caused by Enterovirus D68 (EV-D68).

Patients and method: During the period from July 2017 to June 2018, the presence of EVs and other respiratory viruses in respiratory samples (aspirates or pharyngeal swabs) of pediatric patients with suspicion of ARI has been studied. Viral detection was performed using a commercial genomic amplification technique, real-time RT-PCR type, which simultaneously and differently detects 16 different viruses.

Results: Throughout the study, 4,590 respiratory samples were analyzed, being considered 2,436 positive (53%). The presence of EVs was detected in 135 samples. Of these 135 EVs, 38 (28.1%) were typified as EV-D68, representing 0.8% of all samples and 1.5% of the positive ones. All cases were community-based and sporadic unrelated to any outbreak.

The main respiratory pathologies detected were bronchiolitis (26.3%), bronchospasm (23.6%) and flu syndrome (23.6%), which determined that 37.1% of the patients required hospital admission, one of them being transferred to the pediatric ICU 7.9%). No symptoms or neurological involvement were detected in any of them. All patients evolved favorably despite which 25.7% were treated with some type of antibiotic. No patient died because of or due to infection with EV-D68.

Conclusions: In view of our data it seems that the EV-D68 strain circulating in our country does not present the same virulence or predilection for the central nervous system as the American epidemic strain. It is possible that there is an European clone of the EV-D68 that determines its clinical and epidemiological behavior.

Key words: Respiratory tract infections, enterovirus D human, epidemiology.

Introducción

Los enterovirus constituyen un grupo vírico muy amplio que infectan preferentemente a la población infantil dando en muchas ocasiones manifestaciones clínicas inespecíficas o asintomáticas^{1,2}.

Estas infecciones se presentan generalmente como brotes epidémicos durante los meses de verano (predominio estacional) o como casos esporádicos a lo largo de todo el año. Las principales manifestaciones clínicas son meningitis linfocitaria, síndromes febriles autolimitados, exantemas, procesos diarreicos y patologías neuromusculares¹⁻³.

Aunque existen muchos estudios sobre la mayoría de infecciones por enterovirus, no es así sobre su participación en las infecciones respiratorias agudas (IRAs) tanto del tracto superior como inferior. Estudios clásicos parecen indicar que los enterovirus podrían ser los principales virus causantes de las enfermedades respiratorias agudas durante los meses de invierno³⁻⁵, pudiendo llegar a representar entre el 23-27% de todos los virus en este período anual⁶.

El enterovirus D68 (EV-D68) es un virus que pertenece a la especie D del género *Enterovirus* dentro de la familia *Picomaviridae*¹. En 2014 se comunicó en EE.UU una importante epidemia de infecciones respiratorias causadas por el EV-D68 afectando a más de 1.100 pacientes⁷. A raíz de esta situación diferentes países iniciaron la búsqueda de este virus en las infecciones respiratorias, tanto pediátricas como de adultos, del tracto respiratorio alto y bajo. Este virus se ha descrito en Francia, Italia, Holanda y Alemania entre otros países europeos^{8,9}.

En nuestro país se han comunicado algunos casos aislados de infección respiratoria aguda (IRA) asociados al EV-D68 tanto en población adulta como en niños comunitarios y hospitalizados¹⁰⁻¹². Por ello se presenta un estudio prospectivo sobre la participación de este virus en las IRAs pediátricas.

Pacientes y métodos

Durante el período comprendido entre Julio de 2017 y Junio de 2018 se ha estudiado la presencia de EVs y otros virus respiratorios en las muestras respiratorias (aspirados o frotis faríngeos) de pacientes pediátricos (<15 años) con sospecha de IRA.

La detección viral se realizó mediante una técnica de amplificación genómica comercial, tipo RT-PCR en tiempo real, que detecta de forma simultánea y diferencial 16 virus distintos (Allplex Respiratory Full Panel Assay; Seegen, Corea del Sur). Esta técnica permite diferenciar

entre enterovirus y rinovirus pero no tipifica los diferentes enterovirus. Las muestras positivas a enterovirus fueron remitidas al Centro Nacional de Microbiología (Madrid) donde se realizó el tipado definitivo.

Resultados

A lo largo del estudio se han analizado 4.590 muestras respiratorias, siendo consideradas positivas (detección de algún virus) 2.436 (53%). En ellas se detectó la presencia de EVs en 135 muestras, lo que representa el 5.5% de las muestras positivas y el 2.9% del total de muestras analizadas. De estos 135 EVs, 38 (28.1%) fueron tipificados como EV-D68, lo que representa el 0.8% de todas las muestras y el 1.5% de las positivas. Los porcentajes de detección del EV-D68 variaron a lo largo de los meses del estudio, alcanzando la mayor incidencia en el mes de mayo de 2016 (70.5%) (**Figura 1**). Todos los casos fueron comunitarios y esporádicos no relacionados con ningún brote.

Los 38 casos de IRA causados por el EV-68 correspondían a 27 niños (71.4%) y 11 niñas (28.6%). La edad media de los pacientes fue de 2.7 años (rango 1 mes-9 años), en 10 (28.5%) casos la edad era inferior a 1 año.

Las características generales de los pacientes se presentan en las **tablas I y II**. Las principales patologías respiratorias detectadas fueron bronquiolitis (26.3%), broncoespasmo (23.6%) y cuadro catarral (23.6%), lo que determinaron que el 37.1% de los pacientes requirieran de ingreso hospitalario, siendo trasladado a la UCI pediátrica uno de ellos (7.9%).

En 8 pacientes (21.1%) se detectó coinfección con otro virus, siendo su asociación con el EV-71 la predominante (42.8%). No se detectaron síntomas ni afectación neurológica en ninguno de ellos. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente a pesar de lo cual el 25.7% fueron tratados con algún tipo de antibiótico. Ningún paciente falleció a causa o como consecuencia de la infección por el EV-D68.

Figura 1: Evolución del número de casos y porcentaje de la incidencia de IRAs causados por el EV-D68.

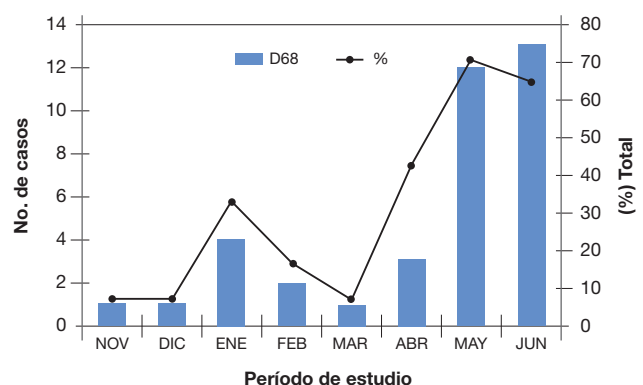


Tabla I: Características generales de los pacientes con infección respiratoria causada por el EV-D68.

Niño	27 (71.1)*
Niña	11 (28.9)
Patología respiratoria:	
Bronquiolitis	10 (26.3)
Broncoespasmo	9 (23.6)
Cuadro catarral	9 (23.6)
Bronquitis	4 (10.5)
Neumonía	3 (7.8)
Faringoamigdalitis	3 (7.8)
Síntomas:	
Fiebre	26 (68.4)
Sibilancias	3 (7.8)
Distress	2 (5.2)
Vómitos	2 (5.2)
Expectoración	1 (2.6)

* porcentaje.

Tabla II: Características generales de los pacientes con infección respiratoria causada por el EV-D68.

Patología de base	12 (31.5)*
Asma	8 (21.1)
Prematuridad	3 (7.8)
Cardiopatía congénita	1 (2.6)
Ingreso hospitalario	14 (36.8)
Ingreso en UCI	1 (2.6)
Tratamiento antibiótico	10 (26.3)
Coinfección con otro virus:	8 (21.1)
Enterovirus A71	3
Rinovirus	2
Echovirus 13	1
Coxsackievirus B4	1
Adenovirus	1

* porcentaje.

Discusión

La participación de los EVs en las IRAs varía ampliamente dependiendo de la edad, época del año y zona geográfica^{3,6,13}. En general las grandes epidemias se han presentado clásicamente en las zonas asiáticas, en donde pueden llegar a representar el 25% de estas patologías⁶.

En Europa la incidencia siempre ha sido menor (3-9%) aunque no existe un registro específico de todos los países. Sin embargo desde el brote epidémico ocurrido en EE.UU en 2014 se han realizado estudios prospectivos para conocer la incidencia real de los diferentes EVs en las IRAs pediátricas^{8,9}. En un amplio estudio realizado en Alemania en 14.838 muestras pediátricas, se comprobó que en el período 2013-2014 los EVs representaban tan solo el 1.7% de los virus implicados en patologías respiratorias⁹. En nuestro estudio el porcentaje ha sido del 5.5%, mucho más elevado que de estos autores, quizás por ser un estudio prospectivo y dirigido. Aunque en un estudio previo realizado entre 1997 y 1999⁵ los EVs representaban el 4% de los virus respiratorios, utilizando en este estudio el cultivo celular como técnica diagnóstica, presentando una menor sensibilidad que la técnica molecular utilizada

en este nuevo estudio. Rojo-Bello et al.¹¹ en Valladolid han comunicado una incidencia del 2%.

De los diferentes EVs conocidos casi todos ellos han sido descritos como causantes de IRAs, sin embargo alguno de ellos lo hacen con mayor frecuencia. Así en un estudio previo comprobamos como los Coxsackievirus tipo A (35%) y los Echovirus (18%) eran los detectados con porcentajes más elevados, aunque variaban en función de la patología respiratoria¹⁴⁻¹⁶.

La presencia del EV-D68 en las IRAs se ha estudiado recientemente, de este modo en Francia se ha comunicado que representa entre el 5-12% de todos los EVs, mientras que en Alemania alcanza valores situados entre el 13-18% dependiendo del año analizado⁸. Los 38 casos de EV-D68 detectados en este estudio han representado el 0.8% de todas las muestras respiratorias analizadas, porcentaje un poco más elevado del 0.3% descrito por Böttcher et al.⁹. Sin embargo el EV-D68 representó el 28.1% de todos los EVs estudiados, valor mucho más elevado que en otros estudios^{8,9}. Es posible que los países del sur de Europa presenten epidemiológicamente valores de prevalencia e incidencia de infecciones por EVs superiores a países del norte, quizás las condiciones ambientales favorezcan su mayor difusión^{16,17}.

Desde el punto de vista patológico lo llamativo de la epidemia americana eran los cuadros de broncoespasmo, asma y distress respiratorio que obligaban casi al 60% al ingreso en las UCIs pediátricas¹⁸, aunque en un estudio canadiense sólo el 6.8% requirieron del ingreso en intensivos¹⁹. Nuestros pacientes presentaron la mayoría procesos respiratorios leves, como bronquiolitis, bronquitis o simples cuadros catarrales, que presentaron una evolución favorable. Tan solo el 37.1% de los pacientes precisaron de ingreso hospitalario básicamente por alguna de las patologías de base que presentaban previamente. El asma ha sido, como ya se ha descrito, el principal factor asociado a las crisis de broncoespasmo y sibilancias inducidas por la infección del EV-D68 y la causa del único ingreso en la UCI de nuestros pacientes¹⁸⁻²⁰.

La implicación del EV-D68 en las neumonías está poco descrito, pero en China puede representar hasta el 10% de las patologías respiratorias de este tipo viral^{1,2}. Los tres casos (7.8%) observados en nuestro estudio eran pacientes de entre 3-5 años sin antecedentes previos y que evolucionaron favorablemente, a pesar de precisar de ingreso hospitalario.

Una de las manifestaciones que más destaca en la epidemia americana de EV-D68 es su asociación con cuadros de parálisis flácida aguda. De este modo se observó que el 45% de los niños con esta patología neurológica presentaban este tipo de virus

en la faringe^{18,21}. Los casos estaban concentrados en una determinada área geográfica y globalmente sólo representaron el 0.1% de todos los pacientes con infección EV-D68 demostrada virológicamente^{1,16,21}.

En los estudios europeos, sólo el comunicado por Schuffenecker et al.⁸ en Francia ha descrito un caso de parálisis flácida aguda, representando el 0.5% de todos los pacientes infectados, aunque el número de pacientes analizados es bajo. También han descrito dos casos de convulsiones y un cuadro de meningismo⁸. Por su parte el estudio alemán no ha detectado ninguna patología neurológica entre sus pacientes, coincidiendo con nuestro estudio. Parece en general que su implicación debe de ser baja dado los escasos datos comunicados, al menos en los países europeos^{8,9}.

A la vista de nuestros datos parece que la cepa de EV-D68 que circula en nuestro país no presenta la misma virulencia o predilección por el sistema nervioso central, ya que las manifestaciones de este territorio son escasas. Es posible que exista un clon europeo del EV-D68 que determine su comportamiento clínico y epidemiológico. A pesar de ello debe realizarse una vigilancia activa de los casos respiratorios o neurológicos causados por este enterovirus para establecer conclusiones definitivas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Chonmaitree T, Mann L. Respiratory infections. En: Rotbart HA, editor. Human enterovirus infections. American Society for Microbiology, Washington. 1995, p.255-72.
- Pallansch MA, Oberste MS, Whitton JL. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses and newer Enteroviruses. En: Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology (6th). Wolter Kluwer, Philadelphia, 2013, p.490-530.
- Horn ME, Brain E, Gregg I, Yealland SJ, Inglis JM. Respiratory viral infection in childhood. A survey in general practice, Roehampton 1967-1972. *J Hyg* 1975; 74:157-68.
- Denny FW, Collier AM, Henderson FW. Acute respiratory infections in day care. *Rev Infect Dis* 1986; 8:527-32.
- Reina J, Ballesteros F, Ferrer F, Figuerola J, Mesquida X, Galmes M et al. Características clínicas y virológicas de las infecciones respiratorias causadas por Enterovirus. *Rev Esp Pediatr* 2000; 56:395-8.
- Al-Hajjar S, Akhter J, Al-Jumaah S, Hussain SM. Respiratory viruses in children attending a major referral centre in Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18:87-92.
- Nelson R. Outbreaks of enterovirus D68 continue across the USA. *Lancet Respir Med*. 2014; 2:791.
- Schuffenecker I, Mirand A, Josset L, Henqueli C, Hecquet D, Pillorge L, Petitjean-Lecherbonnier J et al. Epidemiological and clinical characteristics of patients infected with enterovirus D68, France, July to December 2014. *Euro Surveill* 2016; 21:pii=30226.
- Böttcher S, Prifert C, Weibrich B, Adams O, Aldabbagh S, Els-Hübinger AM, Dietrich S. Detection of enterovirus D68 in patients hospitalised in three tertiary university hospitals in Germany, 2013 to 2014. *Euro Surveill* 2016; 21:pii=30227.
- Gimferrer L, Campins M, Codina MG, Esperalba J, Martín MC, Fuentes F et al. First enterovirus D68 (EV-D68) cases detected in hospitalised patients in a tertiary care university hospital in Spain, October 2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33:585-9.
- Rojo-Rello S, Sanz-Muñoz I, Ortiz de Lejarazu R. El enterovirus D68 sí que existe en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; doi: 10.1016/j.eimc.2015.12.011.
- Calvo C, Cuevas MT, Pozo F, Garcia-Garcia ML, Molinero M, Calderón A et al. Respiratory infections by Enterovirus D68 in outpatients and inpatients spanish children. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:45-9.
- Weigl JAI, Puppe W, Gröndahl B, Schmitt HJ. Epidemiological investigation of nine respiratory pathogens in hospitalized children in Germany using multiplex reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:336-43.
- Moral Gil L, Rubio Caldach EM, Broto Escapa P, Caballero requero E, Calico Bosch I, Bertran Sangues JM. Infecciones por enterovirus en pediatría. Casuística entre 1984-1991 (530 pacientes). Aspectos epidemiológicos y clínicos. *An Esp Pediatr* 1993; 39:521-7.
- Trallero G, Avellon A, Otero A, De Miguel T, Pérez C, Rabella N et al. Enteroviruses in Spain over the decade 1998-2007: Virological and epidemiological studies. *J Clin Virol* 2010; 47:170-6.
- Centers for Disease Control Prevention. Enterovirus surveillance United States, 2002-2004. *Morb Mort Wkly Rep* 2006; 55(06):153-6.
- Oberste MS, Maher K, Schnurr D, Flamister MR, Lovchik JC, Peters H, et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *J Gen Virol*. 2004; 85:2577-84.
- Messacar K, Abzug MJ, Dominguez SR. 2014 Outbreak of enterovirus D68 in North America. *J Med Virol* 2016; 88:739-45.
- Peci A, Winter AL, Warshawsky B, Booth TF, Eshaghi A, Li A, Perusini S et al. Epidemiology of enterovirus D68 in Ontario. *PLoS ONE* 2015, doi:10.1371/journal.pone0142841.
- Renois F, Bouin A, Andreatti L. Enterovirus 68 in pediatric patients hospitalized for acute airway diseases. *J Clin Microbiol* 2013; 51:640-3.
- Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, Wallace A, Ludke J, Oberste MS, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet* 2015; 385:1662-71.

ORIGINAL

Determining the efficiency of different malnutrition tests in septic patients

Determinación de la eficacia de diferentes tests de desnutrición en pacientes sépticos

Mehmet Turan Inal¹ , Dilek Memiş¹ , Seyda Cigdem Tek¹ , Ahmet Senol Uyar¹ ,
Muhammet Fatih Özel¹ , Taner Ciftci¹, Fatma Nesrin Turan² 

1. Department of Anesthesiology and Intensive Care, 2. Department of Biostatistics
Trakya Univ. Medical Faculty, Edirne, TURKEY

Corresponding Author

Mehmet Turan Inal
Trakya University Faculty of Medicine
Department of Anesthesiology and Reanimation, Edirne, Turkey
Tel.: +902842357641
E-mail: mehmetturainal@yahoo.com

Recibido: 2 -X - 2020

Aceptado: 29 - XI - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.17

Abstract

Background and aims: Malnutrition is frequently detected in septic patients and is important cause of mortality.

Methods: Numerical rating Scale 2002, Nutrition risk in the critically ill score and adductor pollicis thickness measurement are used to determine malnutrition in 287 septic patients.

Results: The mean age was 66,57±16,31 years. The mean APACHE II score was 16,19±8,20 while the mean SOFA score was 5,89±3,49. To NRS 2002 test 171 was accepted as high malnutrition risk while 116 patients was accepted as low malnutrition risk. According to Nutric test, the risk of malnutrition was found to be low in 144 patients and found to be high in 143 patients. The mean APTM was detected as 20,20±2,21 mm. The cut-off point for APTM was found as ≤ 21 mm.

Conclusions: high risk of malnutrition was frequently observed in patients with sepsis and mortality was higher in high risk patients. Higher sensitivity was achieved when the tests were combined with each other. As a result, we recommend the use of malnutrition screening tests in patients with sepsis and combining the tests with each other.

Key words: Malnutrition, sepsis, mass screening.

Resumen

Antecedentes y objetivos: La desnutrición se detecta con frecuencia en pacientes sépticos y es una importante causa de mortalidad.

Métodos: Escala de calificación numérica 2002 (NRS 2002), riesgo nutricional en la calificación de enfermedad crítica, emplea la medición del grosor del aductor del pulgar para determinar la desnutrición en 287 pacientes sépticos.

Resultados: La edad media fue de 66,57 ± 16,31 años. La puntuación media APACHE II fue 16,19 ± 8,20 mientras que la puntuación SOFA media fue 5,89 ± 3,49. Según NRS 2002, la prueba mostró en 171 pacientes alto riesgo de desnutrición, mientras que 116 pacientes se consideraron como bajo riesgo de desnutrición. De acuerdo con la prueba Nutric, se encontró que el riesgo de desnutrición era bajo en 144 pacientes y alto en 143 pacientes. El APTM medio se detectó como 20,20 ± 2,21 mm. El punto de corte para APTM se encontró como ≤ 21 mm.

Conclusiones: se observó con frecuencia alto riesgo de desnutrición en pacientes con sepsis y la mortalidad fue mayor en pacientes de alto riesgo. Se logró una mayor sensibilidad cuando las pruebas se combinaron entre sí. Como resultado, recomendamos el uso de pruebas de detección de desnutrición en pacientes con sepsis y la combinación de las pruebas entre sí.

Palabras clave: Desnutrición, sepsis, tamizaje masivo.

Introduction

Sepsis is a common disease worldwide¹. Malnutrition is seen in 50% of septic patients in the intensive care unit (ICU) and is the most important cause of mortality associated with organ failure and associated complications^{2,3}. Sepsis and malnutrition, is associated with increased duration of ICU stay, morbidity and mortality⁴. Nutritional screening in patients is the first step in establishing a nutritional plan. Nutritional deficiencies should be diagnosed immediately in ICU patients.

Various tests such as Numerical rating Scale 2002 (NRS 2002), Nutrition risk in the critically ill scores (Nutric score) and adductor pollicis thickness measurement (APTM) are used to determine malnutrition in intensive care patients. The NRS 2002 and Nutric scores gives information both on nutrition and disease severity and the effectiveness has been reported in different studies⁵⁻⁷. It is recommended to use Nutric test to screen malnutrition in the ASPEN guidelines⁵. The APTM test is used widely and there are

different studies on the use of in ICU patients⁸. Unfortunately, there is currently uncertainty in the literature as to which malnutrition screening test to use in patients with sepsis³.

The goal of this study was to determine different malnutrition screening tests in septic patients.

Material methods

After the consent of the ethics committee was obtained, 287 patients diagnosed with sepsis and stayed in the ICU more than 24 hours were included in the study. Informed consent was obtained from the patient and their relatives. Patients under 18 years of age, refused to participate in the study, suspicious or diagnosed brain death, pregnant patients and patients staying in intensive care for less than 24 hours were excluded from the study.

The diagnosis of sepsis was made according to the sepsis criteria published by Rhodes et al¹. Age, gender, weight, APACHE II, SOFA scores were all recorded in all patients from ICU admission.

The NRS 2002 score was calculated by using the following parameters: body muscle index measurement, weight loss, reduced dietary intake and illness severity. Mild: weight loss >5% in last 3 months or 50-75% lower food intake than normal food needs, Moderate: more than 5% weight loss during last 2 months or BMI 18.5-20.5 or taking only 25-60% of the normal food need in the last week, Severe: More than 5% weight loss in 1 month (weight loss >15% in 3 months) or BMI >18.5 worsened general condition or taking only 0-25% of the normal food need in last week⁹. The score ≥ 3 was accepted as high malnutrition risk.

The Nutric score was calculated by using the age, APACHE II and SOFA scores, number of comorbidities and days in hospital to ICU admission. Since IL-6 could not be measured in our hospital, IL-6 was not evaluated to the score. The score 5-9 points high malnutrition risk and is associated with poor clinical prognosis. These patients may benefit from aggressive nutritional therapy. The score 0-4 addressed as low malnutrition risk¹⁰.

The adductor pollicis muscle thickness measurement (APTM) was done by using a Lange® skinfold caliper, the caliper was applied along the adductor pollicis muscle, which was placed in the triangle composed by the extended thumb and index finger. The largest of the three assessments was accepted as a measure of APTM (11). There are several studies about APTM cut off values¹².

All malnutrition evaluation tests were performed within the first 2 hours of admission. Patients were followed-up until they were removed from the intensive care unit or until their death. The patients' ICU stay and prognosis were all recorded.

Our first goal in our study is to investigate malnutrition rates in patients with sepsis by using different malnutrition screening tests. Our secondary aim is to investigate the sensitivity and specificity of other tests by accepting the widely used NRS 2002 test as the main test. The other aim of the study is to understand the sensitivity and specificity when the other tests are combined with each other, while the NRS 2002 test is accepted as the main test.

Statistical Analysis

According to reference, the lowest correlation between dominant hands APTM and length was calculated as $r = 0.19$ and it was calculated that 287 cases should be taken with a probability of 0.05 and 90% power¹³. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) and MedCalc (v14.12.0). The normal distribution of variables was tested Shapiro Wilk test. All variables were not normally distributed and were described as mean and standard deviations and median (Min-Max) values. Mann Whitney U test and Kruskal Wallis test (Mann Whitney U test with Bonferroni Correction was used for comparison of two pairs) were used comparing groups. The Chi-square test was applied for comparison of categorical variables. Specificity and sensitivity of the tests to identify malnutrition were tested in comparison to NRS diagnosis due to its widespread use.

Results

The study sample consisted of 287 patients (138 women, 149 men), with a mean age of $66,57 \pm 16,31$ years and mean weight was $75,59 \pm 14,71$ kg. The mean APACHE II score was $16,19 \pm 8,20$ while the mean SOFA score was $5,89 \pm 3,49$. The mean ICU stay was $19,546 \pm 27,05$ days. The mortality rate was 66,55%. The origins of the patients were all shown in **table I**.

Malnutrition screening tests were performed in all patients. According to NRS 2002 test 171 was accepted as high malnutrition risk while 116 patients was accepted as low malnutrition risk. To the Nutric test, the risk of malnutrition was found to be low in 144 patients and found to be high in 143 patients. The mean APTM value was detected as $20,20 \pm 2,21$ mm.

The relationship between NRS score and gender, age, weight, APACHE II, SOFA score, ICU stay and prognosis was shown in **table II**. Statistically difference was detected on age, weight, APACHE II, SOFA score and prognosis ($p < 0,005$).

The relationship between Nutric malnutrition test and gender, age, weight, APACHE II, SOFA score, ICU stay and prognosis was shown in **table III**. There was statistically relevant difference was detected on age, weight, APACHE II, SOFA score and prognosis ($p < 0,005$).

The relationship between the APTM vs gender, age, weight, APACHE II, SOFA score, ICU stay and prognosis shown in **table IV**. There was statistically relevant difference was detected on age, weight, APACHE II, SOFA score and prognosis ($p < 0,005$). The cutt-off point for APTM was found as ≤ 21 mm. In this point the sensitivity was specificity was found as 90,06% (84,6-94,1) and 78,45% (69,9-85,5).

The sensitivity, specivity and AUC values of malnutrition tests was shown in **table V**.

Table VI shows the sensitivity, specificity, PPV and NPV values after combining the tests.

Discussion

In this study, we aimed to compare the efficacy of different malnutrition screening tests in patients with sepsis. We found different malnutrition rates when using different tests. According to the NRS 2002 test the risk of malnutrition was as 59.5%, 49.8% for the Nutric test and 62.36% for the APTM test.

Table I: Sepsis origin.

	n=287
Pulmonary	135
Urinary	9
Soft tissue, wound	23
Abdominal	54
Other*	66

* post-surgery, infective endocarditis, without a defined focus.

Table II: NRS test.

		NRS test		p
		high malnutrition risk	low malnutrition risk	
gender*	Female (n / %)	89 / 52,0	49 / 42,2	0,103**
	Male (n / %)	82 / 48,0	67 / 57,8	
Age		71,006±13,85	60,05±17,49	0,000†
Weight		74,48±15,33	77,24±13,66	0,004†
APACHE II score		21,42±6,62	8,49±1,47	0,000†
SOFA score		7,32±3,70	3,80±1,64	0,000†
ICU stay		24,57±27,87	19,91±25,67	0,092†
Prognosis*	Healthy (n / %)	6 (3,5)	91 (78,4)	0,000**
	Exitus (n / %)	165 (96,5)	25 (21,6)	

APACHE II score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score

SOFA score: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score

ICU stay: Intensive care Unit stay

*: % column, $p < 0,005$ statistically significant

** : Pearson Chi-Square

†: Kruskal Wallis test

††: Mann Whitney U test with Bonferroni Correction (high malnutrition risk versus low malnutrition risk and moderate malnutrition risk

†††: high malnutrition risk versus low malnutrition risk

††††: moderate malnutrition risk versus low malnutrition risk

Table III: Nutric Score.

		Nutric Score		p
		high malnutrition risk	low malnutrition risk	
gender*	Female (n / %)	73 / 50,3	65 / 45,8	0,438**
	Male (n / %)	72 / 49,7	77 / 54,2	
Age		72,54±14,61	60,49±15,74	0,000†
Weight		72,77±12,09	78,48±16,53	0,000†
APACHE II score		20,42±8,27	11,88±5,44	0,000†
SOFA score		7,26±3,97	4,50±2,18	0,000†
ICU stay		21,80±22,23	23,59±31,27	0,336†
Prognosis*	Healthy (n / %)	17 (11,7)	80 (56,3)	0,000**
	Exitus (n / %)	128 (88,3)	62 (43,7)	

APACHE II score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score

SOFA score: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score

ICU stay: Intensive care Unit stay

*: % column, $p < 0,005$ statistically significant

** : Pearson Chi-Square

†: Mann Whitney U test

Table IV: APTM test.

		APTM test		p
		high malnutrition risk (≤ 21 mm)	low malnutrition risk (> 21 mm)	
gender*	Female (n / %)	89 / 49,7	49 / 45,4	0,475
	Male (n / %)	90 / 50,3	59 / 54,6	
Age		70,74±13,93	59,68±17,65	0,000
Weight		74,56±15,64	77,32±12,94	0,003
APACHE II score		19,92±7,74	10,03±4,35	0,000
SOFA score		6,91±3,73	4,22±2,25	0,000
ICU stay		26,28±30,46	16,74±18,85	0,008
Prognosis*	Healthy (n / %)	6 / 3,4	91 / 84,3	0,000
	Exitus (n / %)	173 / 96,6	17 / 15,7	

APACHE II score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score

SOFA score: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score

ICU stay: Intensive care Unit stay

*: % column, $p < 0,005$ statistically significant

** : Pearson Chi-Square,

†: Kruskal Wallis test,

††: Mann Whitney U test with Bonferroni

Table V: Sensitivity, specificity and AUC values.

	AUC %95 Confidence Interval	Sensitivity Confidence Interval	Specificity Confidence Interval
NRS test	1,000	100,0	100,0
Nutric score	0,802 (0,701-0,846)	70,18 (62,7-76,9)	78,45 (69,9-85,5)
APTM test	0,893 (0,851-0,926)	90,06 (84,6-94,1)	78,45 (69,9-85,5)

NRS test: Numerical rating Scale 2002 test

Nutric score: Nutrition risk in the critically ill score

APTM test: adductor pollicis thickness measurement test

AUC: Area under curve

Table VI: Sensitivity, specificity and AUC values of the combination of the tests.

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Nutric test plus APTM test	82,00	91,95	95,91	68,97

Nutric score: Nutrition risk in the critically ill score

APTM test: adductor pollicis thickness measurement test

PPV: positive predictive value

NPV: negative predictive value

In the literature, malnutrition rates for ICU vary between 29-100 % depending on the screening tool used^{4,14,15}. Inflammation, hypermetabolism and hypercatabolism caused by critical diseases pose a risk for malnutrition¹⁶. In addition, enteral or parenteral nutrition is frequently applied in ICU patients, but it takes time to reach a full dose and feeding is frequently discontinued because of planned medical or surgical procedures^{15,16}. This is the most important obstacle to the patient to get enough energy, minerals and vitamins⁴. In 2003 ESPEN recommended the use of the NRS 2002 test in all adult patients including ICU septic patients¹¹. There are different studies on the use of NRS-2002 test in ICU patients^{4,17,18}. The first study is a multicenter study that includes 1655 intensive care patients and determines that 52% of patients are undernourished¹⁷. The second study is an international study involving ICU patients from four centers. According to NRS-2002, the prevalence of malnutrition was reported to be 87, 93, 97 and 100% in four centers, respectively¹⁸. In another study made by Blanckenberg et al.⁴ the authors investigated the efficacy of different malnutrition screening tests in patients staying > 48 hours in surgical intensive care for an eight-month period. The researchers used NRS 2002 test similar to our study and it was found that 72.8% of the patients were seriously malnourished according to the NRS-2002 test. The authors suggested that different outcomes should be attributed to patient heterogeneity. In our study, the malnutrition risk values found by the NRS 2002 test was 59.5%, respectively. We think that this difference may be due to different patient populations.

Kalaiselvan et al¹⁹. investigated the Nutric test on 678 intensive care patients receiving mechanical ventilator therapy. The researchers considered the Nutric score ≥ 5 as a risk of malnutrition. They found malnutrition in 42.5% of patients. As a result, the researchers found that patients with high Nutric scores had longer ICU stay and increased mortality. Lee et al.²⁰ in more than half of the 203 patients (55.8%) while high malnutrition was found, similar values were found in Mendes et al. (48%),²¹ and Rosa et al (46%),²². In a review by Reis et al²³, 12 studies reported that the Nutric score is closely related to clinical outcomes and is suitable for use in intensive care patients. Although the patients included in this review were not separated as sepsis, all of them were receiving MV treatment. In our study according to Nutric test, the risk of malnutrition was as 49.8% in septic patients. The results was similar to other studies.

The APTM can be used in service and intensive care units because it is non-invasive, low cost, easy to perform, and a fast method. Its effectiveness has been reported in different studies^{9,12,13,24,25}. In a study, the malnutrition status of 59 surgical intensive care patients was determined using the subjective global assessment (SGA) test, and the relationship between SGA and APTM was found to be medium-weak⁹. Gonzales and colleagues¹³ in their study of 361 surgical patients measured the APTM. Comparing

this value with SGA test, they found low sensitivity and high specificity and reported that APTM is a simple and useful parameter in the diagnosis of malnutrition. In another study, the APTM was measured in 151 surgical patients, and in this study it was found that muscle measurement may be important in identifying malnutrition in surgical patients²⁴. Caporossi and colleagues²⁵ in 246 ICU patients found that there was a significant relationship between malnutrition and adductor muscle measurement values. The authors found 17.2 ± 5.4 cm measurement as nourished patients while, 12.9 ± 5.3 cm for malnourished patients. In our study we also used the TAPM test for detecting malnutrition and the mean APTM value was detected as 20.20 ± 2.21 mm. The cut-off point for APTM was found as ≤ 21 mm. When we looked at our results, we found that the sensitivity and specificity of APTM measurements were higher than Nutric test. In a review it was reported that this measurement was affected by different parameters and further studies were needed¹². The authors also reported that TAPM value is important in the evaluation of mortality in intensive care patients. In our study similar to this study we found higher mortality rates with lower APT measurement values.

Different studies have demonstrated that there are differences in complications between patients with and without malnutrition^{17,26}. In Sorensen study¹⁸ the authors concluded that increased complications and increased mortality was more commonly seen in patients at risk of malnutrition than patients not at risk of malnutrition. To Blackenberg study⁴ the ICU stay and the complications were higher in patients who diagnosed as high risk malnutrition. In our study, mortality was found to be different in patients diagnosed with malnutrition using NRS 2002, Nutric Score and APTM test.

Velasco et al.²⁷ found the sensitivity and specificity to be 74.4% and 87.2% for the NRS 2002 test. In our study, since we accepted this test as the gold standard, we determined the sensitivity and specificity as 100% for NRS 2002 test. The sensitivity for the Nutric score was 70.18 % and the specificity was 78.45 %, whereas for the APTM were 90.06 and 78.45%. While Velasco et al. did their studies on hospitalized patients, our difference in intensive care patients may explain this difference.

In our study, after the combined use of tests, whereas an increase in sensitivity was found, while a decrease in specificity was detected. This suggests that more test use may be more beneficial for the diagnosis of malnutrition, although we did not look at the test times in our study, we think that the use of more than one test may lead to an increase in time.

The weak side of this study is that, the study was only in one center. It is clear that different results can be obtained in multicentre studies. Another weakness in our study is the comparison of other tests according to the NRS

2002 test, as this test is widely used, we have accepted this test as the main test.

In conclusion, we found that the prognosis was worse in patients with high risk of malnutrition. We found that

higher sensitivity was achieved when the tests were combined with each other. As a result, we recommend the use of malnutrition screening tests in patients with sepsis and combining the tests with each other, although it causes prolongation in calculation time.

References

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 45:486-552.
- Quirk J. Malnutrition in critically ill patients in intensive care units. *Br J Nurs* 2000; 9: 537-41.
- Kosalka K, Wachowska E, Slotwiński R. Disorders of nutritional status in sepsis - facts and myths. *Prz Gastroenterol.* 2017; 12:73-82.
- Blanckenberg C. Determination of the most effective nutritional risk screening tool to predict clinical outcomes in intensive care unit patients. Thesis presented in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Nutrition in the Faculty of Health Sciences Stellenbosch University 2012; 6.
- Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med.* 2016; 44:390-438.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care.* 2011;15:R268.
- Hübner M, Cerantola Y, Grass F, Bertrand PC, Schäfer M, Demartines N. Preoperative immunonutrition in patients at nutritional risk: results of a double-blinded randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66:850-5
- Pereira TG, da Silva Fink J, Silva FM. Thickness of the adductor pollicis muscle: Accuracy in predicting malnutrition and length of intensive care unit stay in critically ill surgical patients: Thickness of the adductor pollicis muscle in surgical critically patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2018; 24:165-9.
- Kondrup SP, Allison M, Elia B, Vella M, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002 *J. Clinical Nutrition* 2003; 22: 415–21
- Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr.* 2016; 35:158-62.
- Gonzalez MC, Duarte RRP, Budziareck MB. Adductor pollicis muscle: Reference values of its thickness in a healthy population. *Clinical Nutrition* 2010; 29:268–71
- Lew CCH, Ong F, Miller M. Validity of the adductor pollicis muscle as a component of nutritional screening in the hospital setting: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN.* 2016; 16:1-7.
- Gonzalez MC, Pureza Duarte RR, Orlandi SP, Bielemann RM, Barbosa-Silva TG. Adductor pollicis muscle: A study about its use as a nutritional parameter in surgical patients. *Clin Nutr.* 2015; 34:1025-9.
- Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Prevalence of disease-related malnutrition. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment UK: CABI Publishing; 2003. p. 35-92.
- Sheean PM, Peterson SJ, Gurka DP, Braunschweig CA. Nutrition assessment: the reproducibility of subjective global assessment in patients requiring mechanical ventilation. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:1358-64.
- Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Figueredo R, et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a rational approach for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34:156-9.
- Korfali G, Gundogdu H, Aydıntug S, Bahar M, Besler T, Moral AR, et al. Nutritional risk of hospitalized patients in Turkey. *Clin Nutr* 2009; 28:533-7.
- Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krahenbuhl L, Meier R, et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 2008; 27:340-9.
- Kalaiselvan MS, Renuka MK, Arunkumar AS. Use of Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) Score to Assess Nutritional Risk in Mechanically Ventilated Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med.* 2017; 21: 253–6.
- Lee ZY, Noor Airini I, Barakatun-Nisak MY. Relationship of energy and protein adequacy with 60-day mortality in mechanically ventilated critically ill patients: A prospective observational study. *Clin Nutr.* 2018; 37:1264-70.
- Mendes R, Policarpo S, Fortuna P, Alves M, Virella D, Heyland DK; Portuguese NUTRIC Study Group. Nutritional risk assessment and cultural validation of the modified NUTRIC score in critically ill patients-A multicenter prospective cohort study. *J Crit Care.* 2017; 37:45-9.
- Rosa M, Heyland DK, Fernandes D, Rabito EI, Oliveira ML, Marcadenti A. Translation and adaptation of the NUTRIC Score to identify critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy. *Clin Nutr ESPEN.* 2016; 14:31-6.
- Reis AM, Fructhenicht AVG, Moreira LF. NUTRIC score use around the world: a systematic Review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019; 31:379-85
- Melo CYSV, Silva SA. Adductor Pollicis Muscle as Predictor of Malnutrition in Surgical Patients. *Arq Bras Cir Dig* 2014; 27: 13-7
- Caporossi FS, Caporossi C, Dock-Nascimento DB, Aguilar-Nascimento JE. Measurement of the thickness of the adductor pollicis muscle as a predictor of outcome in critically ill patients. *Nutr Hosp* 2012; 27:490-5
- Lobo G, Ruiz MD, Pe'rez de la Cruz AJ. Hospital malnutrition: relation between the hospital length of stay and the rate of early readmissions. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 377–84.
- Velasco C, García E, Rodríguez V, Frias L, Garriga R, Alvarez J, et al. Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients: a multicentre study. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65:269-74.

Valoración de la función respiratoria en trabajadores y su relación con variables sociodemográficas

Assessment of respiratory function in workers and its relationship with sociodemographic variables

**M^a Teófila Vicente Herrero¹ , M^a Victoria Ramírez Iñiguez² ,
Cristina Santamaría Navarro³ , Ivanka Torres Segura⁴ , Luisa Capdevila García⁵ **

1. Medicina del Trabajo. Servicio de Prevención Grupo Correos de Valencia. 2. Medicina del Trabajo. Servicio de Prevención Grupo Correos de Albacete 3. Instituto de Matemática Multidisciplinar. Universitat Politècnica de València 4. Medicina del Trabajo. Hospital La Fe. Valencia 5. Medicina del Trabajo. Servicio de Prevención MAPFRE de Valencia.

Correspondencia

M^a Teófila Vicente Herrero
Servicio Medicina del Trabajo. Grupo Correos
Plaza del Ayuntamiento nº 24. 46002 Valencia
E-mail: mtvh@ono.com / grupo.gimt@gmail.com

Recibido: 13 - XI - 2020

Aceptado: 5 - I - 2021

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.22

Resumen

Introducción: El envejecimiento de la población mundial hace de las enfermedades respiratorias crónicas una causa prioritaria de muerte y discapacidad, influyendo factores sociales, económicos, ocupacionales y ambientales.

En el mundo del trabajo suponen la tercera causa de incapacidad temporal, especialmente en periodos de brotes infecciosos. En contingencia laboral ocupan el cuarto lugar en patologías notificadas.

El Médico del Trabajo en su función de promoción y vigilancia preventiva específica de la salud dispone de medios y opciones para detectarlas precozmente y llevar un control y seguimiento posterior coordinado.

Material y método: Se realiza estudio de la función respiratoria a 860 trabajadores (331 mujeres y 529 hombres) mediante espirometría (FEV/FVC, FEV1, FVC), test CAT y determinación de oxígeno PaO₂-PO₂, y su relación con variables sociodemográficas: edad, sexo, índice de masa corporal, lugar de residencia y lugar de trabajo.

Resultados: Los resultados muestran valores de normalidad la mayoría de la población. Las alteraciones más precoces de observan con PaO₂-PO₂ y con la espirometría, especialmente en FEV1. El CAT no muestra resultados significativos. La edad, el sobrepeso y, especialmente el tipo de trabajo y residir en zonas urbanas muestran significación estadística con los primeros cambios funcionales respiratorios.

Conclusiones: El lugar de trabajo es un medio adecuado para un control regular de la salud, incluyendo la valoración funcional respiratoria y para detectar pequeños cambios de forma precoz en trabajadores sanos y actuar en prevención. La espirometría y pulsioximetría muestran mayor sensibilidad. El test CAT no ha mostrado alteraciones significativas.

Palabras clave: Enfermedades respiratorias, prevención secundaria, medicina del trabajo.

Summary

Introduction: The world population aging makes chronic respiratory diseases a priority cause of death and disability, influencing social, economic, occupational and environmental factors.

In the labour world they represent the third cause of temporary disability, especially in infectious outbreaks periods. In occupational contingency they are at the fourth reported pathologies position.

The Occupational Physician, in his role of promotion and preventive health-specific surveillance, has the means and options to detect them early and to carry out a coordinated follow-up and follow-up.

Material and method: 860 workers (331 women and 529 men) are assessed for respiratory function by spirometry (FEV / FVC, FEV1, FVC), CAT test and oxygen determination PO₂, and its relationship with sociodemographic variables: age, sex, mass index body, place of residence and place of work.

Results: The results show normal values for the majority of the population. The earliest alterations are observed with PaO₂-PO₂ and with spirometry, especially in FEV1. The CAT does not show significant results. Age, overweight, and especially the type of work and living in urban areas show statistical significance with the first respiratory functional changes.

Conclusions: The workplace is a suitable means for regular health monitoring, including respiratory functional assessment and for early detection of small changes in healthy workers and preventive framework. Spirometry and pulse oximetry showed greater sensitivity. The CAT test has not shown significant alterations.

Key words: Respiratory tract diseases, secondary prevention, occupational medicine.

Introducción

Las enfermedades respiratorias crónicas (ERC) afectan a vías respiratorias y otras estructuras pulmonares. Las más prevalentes son asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), alergias respiratorias, enfermedades pulmonares de origen laboral e hipertensión pulmonar.

El Programa de la OMS para ERC tiene como objetivo apoyar a los estados miembros en sus esfuerzos para reducir las tasas de morbilidad, incapacidad y muertes prematuras debidas a ellas¹.

El progresivo envejecimiento de la población mundial está convirtiendo las ERC en una de las causas más prominentes de muerte y discapacidad, influyendo factores como la situación socio-económica. En regiones de bajos ingresos las tasas de mortalidad por EPOC son más altas, con baja capacidad vital forzada. En asma, la mortalidad es más común en áreas más pobres, pero su prevalencia es más alta en regiones de altos ingresos y la prevalencia de atopia ha aumentado en Europa occidental².

En España, durante 2017 la prevalencia de ER fue del 22%, mayor en mujeres y en todas las franjas de edad³. Cualquier actuación en salud pública requiere conocimiento epidemiológico y de factores de riesgo, que tendrán relevancia futura en: modificaciones en tabaquismo, mejores procedimientos diagnósticos, detección precoz y avances terapéuticos⁴.

En el mundo del trabajo las ER suponen la tercera causa de incapacidad temporal, especialmente en periodos de brotes infecciosos. En contingencia laboral suponen el cuarto grupo de patologías notificadas. De acuerdo con la información de CEPROSS (Comunicación de Enfermedades Profesionales en la Seguridad Social) y PANOTRASS (Comunicación de patologías no traumáticas causadas por el trabajo), en 2017 se produjeron en España 27.770 enfermedades causadas por el trabajo:

21.049 enfermedades profesionales y 4.704 patologías no traumáticas causadas o agravadas por el trabajo.

Las enfermedades profesionales notificadas en CEPROSS causadas por inhalación de sustancias se encuadran en el Grupo 4 y han supuesto el 4,48% del total, son 4,5 veces más frecuentes en hombres y corresponden a la industria manufacturera. Son el segundo grupo en duración del proceso (135 días) y es el grupo con mayor porcentaje de propuestas de invalidez (53,19%).

Las comunicadas en PANOTRASS son patologías no traumáticas que eventualmente pudieran tener una relación con el trabajo (Artículo 156. 2e) y 2f) de la Ley General de Seguridad Social⁵ y se encuadran en el grupo 10. En 2017 se han detectado 4.704 patologías no traumáticas, 3.888 son enfermedades causadas por el trabajo, 82 corresponden al aparato respiratorio, y 816 son enfermedades agravadas por el trabajo, de las que 7 se corresponden con el aparato respiratorio⁶ (Tabla I).

Independientemente habría que considerar las neoplasias englobadas en el grupo 02, pero la baja notificación en este grupo dificulta cualquier análisis epidemiológico.

El Médico del Trabajo en su función de promoción de la salud y de prevención mediante la vigilancia específica de la salud (VSE) recogida en el artículo 22 de la Ley 31/95⁷ dispone de medios para detectar precozmente las ER causadas o agravadas por el trabajo, y llevar control y seguimiento de las ER comunes con evolución crónica y limitante para la actividad laboral, así como para gestionar las posibilidades adaptativas en aplicación del artículo 25 de la misma Ley sobre especial sensibilidad del trabajador.

Es objetivo de este trabajo valorar alteraciones incipientes en la función respiratoria de trabajadores sanos y en activo laboralmente mediante espirometría, test CAT y determinación de oxígeno, y su relación con variables sociodemográficas.

Tabla I: Enfermedades respiratorias notificadas en CEPROSS y PANOTRASS durante 2017.

Notificación de la contingencia	Especificación del subgrupo	Enfermedades respiratorias		Total de enfermedades	
		n	%	n	%
Enfermedades profesionales - CEPROSS	Grupo 4: Enfermedades profesionales causadas por inhalación de sustancias y agentes no comprendidos en otros apartados	944	4,48	21.049	100
Enfermedades causadas por el trabajo-PANOTRASS	10.-Enfermedades del sistema respiratorio a, Enfermedades infecciosas del tracto respiratorio superior -19 b, Otras enfermedades de las vías respiratorias altas- 9 c, Enfermedades crónicas de las vías respiratorias- 6 d, Enfermedades pulmonares debidas a sustancias extrañas- 48	82	2,11	3.888	100
Enfermedades agravadas por el trabajo-PANOTRASS	10.-Enfermedades del sistema respiratorio a, Enfermedades infecciosas del tracto respiratorio superior- 4 b, Otras enfermedades de las vías respiratorias altas- 1 c, Enfermedades crónicas de las vías respiratorias- 2	7	0,86	816	100

Fuente: <http://www.seg-social>

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo en 868 trabajadores pertenecientes a un colectivo global de 1.113 (participación el 78%) quedando finalmente como participantes en el estudio 860 personas (331 mujeres y 529 hombres) en edad laboral (18-65 años) de empresas pertenecientes a distintos sectores productivos de Comunidad Valenciana y Castilla-la Mancha, desde enero de 2015 a diciembre de 2016. La participación fue voluntaria y durante los reconocimientos médicos periódicos de VSE, no hubo selección previa de participantes y, cumpliendo la legislación preventiva se informó de la realización del estudio a los Comités de Seguridad y Salud de las empresas y se registró por escrito el consentimiento informado para uso epidemiológico de los datos. Fueron criterios de inclusión: ser trabajador en activo en el momento del estudio, edad entre 18 y 65 años, aceptar participar en el estudio, cesión con fines epidemiológicos de los datos obtenidos y pertenecer a la plantilla de alguna de las empresas incluidas.

Las variables sociodemográficas consideradas fueron: edad (<30, 30-45, 46-60, >60), sexo (hombre, mujer), IMC (<25, 25-30 y >30) según referencia de la SEEDO⁸; lugar de residencia habitual y lugar de trabajo, distinguiendo en ambos casos entre urbano (capitales de provincia) y rural (pueblos o aldeas independientemente de su tamaño o población). Se excluye el consumo de tabaco para evitar factor de confusión.

La función respiratoria se valoró mediante el test CAT-ONLINE para sintomatología de EPOC con cálculo automático de resultados⁹; La espirometría con determinación de: FEV1/FVC, FEV1, FVC y calificación en: normal, restrictiva y obstructiva y grados leve-moderado-grave¹⁰; la PO₂, en este estudio se obtiene a partir de la tabla de convalidación de valores de la PaO₂ partiendo de la pulsioximetría y estableciendo correlación de resultados¹¹, tomaremos la PaO₂ como referencia estableciendo una categorización en <95, >95.

Para el tratamiento estadístico de los datos se realiza estudio descriptivo detallando mediante análisis univariante las características medidas en la población utilizando tablas de frecuencias en el caso de variables cualitativas y medias en el caso de variables cuantitativas. En una segunda fase se buscan relaciones significativas entre diferentes variables medidas o recogidas en los datos. Es un análisis de dependencias mediante análisis bivalente estudiando la posible relación de dependencia entre dos variables. En variables continuas se comparan medias y se utiliza la prueba t de Student-Fisher, aplicándose la prueba no paramétrica correspondiente (test U de Mann-Whitney) en caso de no cumplirse el principio de normalidad. En las variables cualitativas, se realiza comparación de proporciones y la prueba chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher en el caso de tener un número

esperado de eventos pequeño. Se acepta como nivel de significación un valor de *p* inferior a 0.05.

Resultados

El descriptivo muestra un perfil de trabajadores, con mayoría de hombres, activos laboralmente, sin antecedentes familiares de EPOC, ni personales de patología respiratoria u otras enfermedades, edad media (47 años), IMC en valores de sobrepeso, especialmente en los hombres, y lugar de residencia y trabajo mayoritariamente rural, con valores de normalidad en la mayoría de la población en las tres valoraciones realizadas: CAT, espirometría y saturación de oxígeno (**Tabla II**).

En el estudio bivalente encontramos:

En el Test CAT (**Tabla III**), hay asociación significativa con el grupo de edad, observamos que entre las personas con un nivel de impacto medio/alto, el 50% pertenecen al grupo de 45-60 años, el otro 50% se distribuye entre el resto de categorías de edad correspondiendo el 27.3% al grupo 31-45 seguido de <30 años con un 16.7% de los casos con Impacto medio/alto (*p*-valor 0,001), No se observa relación significativa con el sexo ni con el IMC de los trabajadores. Se observa asociación significativa entre lugar de residencia, lugar de trabajo con CAT (*p*-valor 0.011) (*p*-valor 0.008), en ambos casos con peores resultados para el ámbito urbano.

En la espirometría (**Tabla IV**). Se obtienen resultados poco concluyentes: No se observa asociación entre FEV1/FVC y la edad o el sexo, aunque sí entre este parámetro y el lugar de trabajo y de residencia con peores resultados en zonas urbanas. Con FEV1 Se observa relación con la edad, con peores resultados al ir aumentando y también con el lugar de residencia en zona urbana, siendo no significativos con el lugar de trabajo, sexo e IMC del trabajador. Finalmente con FVC no se observa relación estadística con ninguna de las variables, excepto con el IMC en hombres, con resultados peores en casos de sobrepeso/obesidad. En la calificación global de la espirometría solo se observa asociación significativa entre las variables lugar de residencia y de trabajo con resultados peores en zonas urbanas, pero sin poder llegar a resultados concluyentes (**Tabla III**). El IMC solo muestra relación significativa en hombres y con los valores de FVC peores en casos de sobrepeso/obesidad.

Respecto a la PO₂ (**Tabla V**), tomando como punto de corte 95%, los resultados muestran asociación significativa con el lugar de residencia y trabajo, con peores resultados en zonas urbanas. Respecto a la edad, en el grupo de PO₂ ≤ 95 la edad es significativamente mayor (49, 59 años de media) que en el grupo de PO₂ > 95 en el que son más jóvenes (47,48 años de media). Son peores los resultados en hombres. Respecto al IMC, existe relación significativa en los hombres, con peores resultados para valores de IMC >25.

Tabla II: Descriptivo general de variables.

Parámetros		Media	Porcentaje	Número
Edad		47,5		
Sexo	hombres		61,5	529
	mujeres		38,5	331
IMC	hombres	27,9		
	mujeres	26,2		
Lugar residencia	urbana		35,6	306
	rural		64,4	554
Lugar de trabajo	urbana		39,8	342
	rural		60,2	518
Consumo de tabaco				
Nunca fumador Exfumador Fumador actual			36,9	317
			34,2	294
			28,6	246
Antecedentes familiares EPOC	no		83,6	719
	si		16,4	141
Antecedentes personales de patologías respiratorias	no		87,2	750
	si		12,8	110
Antecedentes de otras enfermedades no respiratorias	no		84,8	729
	si		15,2	131
Test CAT	puntuación Media	2,12		
	impacto bajo		97,4	838
	impacto medio		2,4	21
	impacto alto		0,1	1
Pruebas funcionales	FEF 25/75	3,74		
	FEV1>80%		85,9	739
	FEV1<80%		14,1	121
	FVC>80%		85	731
	FVC<80%		15	129
Espirometría global	normal		82,6	708
	restrictiva		14,6	125
	obstructiva leve		0,6	5
	obstructiva moderada		1,8	15
	obstructiva grave		0,5	4
SpO2 PaO2	media	97,8		
	>80		90,8	789
	<80		8,2	71

Tabla III: Resultados del test CAT y relación variables sociodemográficas.

Variable	Categorización				Significación
	Impacto bajo	Impacto bajo	Impacto medio/alto	Impacto medio/alto	Valor de p
Edad	n	%	n	%	0,001
<30	20	2,4	4	18,2	
31-45	289	34,5	6	27,3	
46-60	503	60,1	11	50	
>60	25	3	1	4,5	
Sexo					>0,05
Hombre	516	61,6	13	59,1	
Mujer	322	38,4	9	40,9	
IMC					>0,05
Hombre					
≤25	118	25,3	0	0	
25-30	231	49,5	3	60	
>30	118	25,3	2	40	
Mujer					
≤25	132	45,5	1	50	
>30	53	18,3	1	50	
Lugar de residencia					0,011
Urbano	292	34,8	14	63,6	
Rural	546	62,2	8	36,4	
Lugar de trabajo					0,008
Urbano	327	39	15	68,2	
Rural	511	61	7	31,8	

*porcentaje dentro de la valoración CAT en cada una de las variables.

Categorización CAT: entre 0 y 10 bajo impacto, entre 11 y 20 impacto medio, entre 21 y 30 impacto alto y entre 31 y 40 impacto muy alto.

Tabla IV: Resultados de los parámetros espirométricos y relación con variables sociodemográficas.

Variable	Categorización				Significación Valor de p
	FEV1/FVC>70		FEV1/FVC<70		
Edad	n	%	n	%	>0,05
<30	2	8,3	22	2,6	
31-45	6	25	289	34,6	
46-60	14	58,3	500	59,9	
>60	2	8,3	24	2,9	
	FEV1<80		FEV1>80		0,003
<30	9	7,4	15	2	
31-45	42	34,7	253	34,3	
46-60	64	52,9	450	61	
>60	6	5	20	2,7	
	FVC<80		FVC>80		>0,05
<30	4	3,1	20	2,7	
31-45	45	34,9	250	34,2	
46-60	74	57,4	440	60,3	
>60	6	4,7	20	2,7	
	FEV1/FVC>70		FEV1/FVC>70		>0,05
Sexo					
<i>hombre</i>	17	70,8	512	61,2	
<i>mujer</i>	7	29,2	324	38,8	>0,05
	FEV1<80		FEV1>80		
<i>hombre</i>	72	59,5	457	61,8	
<i>mujer</i>	49	40,5	282	38,2	>0,05
	FVC<80		FVC>80		
<i>hombre</i>	84	65,1	445	60,9	
<i>mujer</i>	45	34,9	286	39,1	>0,05
	FEV1/FVC>70		FEV1/FVC<70		
IMC					
<i>hombre</i>					>0,05
≤25	3	50	115	24,7	
25-30	2	33,3	232	49,8	
>30	1	16,7	119	25,5	
<i>mujer</i>					
≤25	0	0	133	46	
25-30	2	66,7	103	35,7	
>30	1	33,3	53	18,3	
	FEV1/FVC>70		FEV1/FVC<70		>0,05
<i>hombre</i>					
≤25	13	24,1	105	25,1	
25-30	21	38,9	213	51	
>30	20	37	100	23,9	
<i>mujer</i>					
≤25	17	48,6	116	45,1	
25-30	12	34,3	93	36,2	
>30	6	17,1	48	18,7	0,040
	FVC<80		FVC>80		
<i>hombre</i>					
≤25	14	17,1	104	26,7	
25-30	39	47,6	195	50	
>30	29	35,4	91	23,3	
<i>mujer</i>					
≤25	18	45	115	45,6	
25-30	14	35	91	36,1	
>30	8	20	46	18,3	>0,05
	FEV1/FVC>70		FEV1/FVC<70		
<i>Lugar de residencia</i>					
urbano	17	70,8	289	34,6	<0,001
rural	7	29,2	547	65,4	
	FEV1<80		FEV1>80		
urbano	55	45,5	251	34	0,010
rural	66	55,5	488	66	
	FVC<80		FVC>80		
urbano	47	36,4	259	35,4	>0,05
rural	82	63,6	472	64,6	
	FEV1/FVC>70		FEV1/FVC<70		
<i>Lugar de trabajo</i>					<0,001
urbano	18	75	324	38,8	
rural	6	25	512	61,2	
	FEV1<80		FEV1>80		>0,05
urbano	56	46,3	286	38,7	
rural	65	53,7	453	61,3	
	FVC<80		FVC>80		>0,05
urbano	46	35,7	256	40,5	
rural	83	64,3	4352	59,5	

*porcentaje dentro de los parámetros espirométricos (FVC/FEV1, FEV1 y FVC) en cada una de las variables

Tabla V: Resultados P O2 y relación con variables sociodemográficas.

variable	Categorización				Significación Valor de p
	≤95		>95		
PaO2					
Edad	n	%	n	%	>0,05
<30	2	2,8	22	2,8	
31-45	16	22,6	279	35,4	
46-60	49	69	464	59	
>60	4	5,6	22	2,8	
Sexo	n	%	n	%	0,01
<i>hombre</i>	56	78,9	472	59,9	
<i>mujer</i>	15	21,1	316	40,1	
IMC					
hombre	n	%	n	%	<0,001
≤25	2	4,2	115	27,2	
25-30	23	47,9	211	49,9	
>30	23	47,9	97	22,9	
mujer	n	%	n	%	>0,05
≤25	3	33,3	130	45,9	
25-30	3	33,3	102	36	
>30	3	33,3	51	18,1	
Lugar de residencia	n	%	n	%	0,002
urbano	37	52,1	269	34,1	
rural	34	47,9	519	65,9	
Lugar de trabajo	n	%	n	%	0,002
urbano	40	56,3	302	38,3	
rural	31	43,7	486	61,7	

*porcentaje dentro de los valores de PO2 en cada una de las variables.

Discusión y conclusiones

El medio laboral es un espacio idóneo para realizar estudios epidemiológicos y actuaciones preventivas primarias o secundarias en ER, especialmente considerando que las causas ocupacionales y ambientales de estas patologías forman parte de los estudios de investigación epidemiológica. Su diagnóstico se apoya en hallazgos clínicos, funcionales y radiográficos. Las ER diagnosticadas y controladas en los lugares de trabajo y comunidades han identificado nuevas etiologías y llamado la atención sobre la enfermedad indolente que, de lo contrario, habría sido categorizada como idiopática. Se requieren herramientas diagnósticas no invasivas y sensibles, e investigación epidemiológica en poblaciones de riesgo para identificar, tratar y prevenir las ER relacionándolas con la exposición¹². En el medio laboral se pueden identificar alteraciones funcionales incipientes que ayuden en actuaciones precoces y para mejorar el control posterior de las patologías detectadas.

Estudios previos realizados en este mismo colectivo laboral muestran peores valores en espirometría y PO2 relacionados con la exposición a riesgos laborales o sectores de riesgo y en los trabajos outdoor, así como en las clases sociales más bajas y con peores resultados entre los fumadores en todas las pruebas funcionales, mostrando mayor sensibilidad con los valores espirométricos y PO2^{13,14}.

Nuestros resultados apoyan el uso de espirometría, especialmente en FVC y FV1 y de la pulsioximetría por ser los más sensibles en la detección de alteraciones. No ocurre lo mismo con el test CAT que no muestra modificaciones en trabajadores sanos y que parece más indicado para situaciones más avanzadas de EPOC.

La creciente importancia de las pruebas funcionales en el diagnóstico y gestión de ER ha requerido ecuaciones de referencia, objeto de trabajos en distintos orígenes étnicos y ubicaciones geográficas^{15,16} tratando de buscar una edad pulmonar espirométrica¹⁷.

En Salud laboral el uso de la espirometría y la pulsioximetría es habitual y recomendable, si bien requiere entrenamiento previo para ser utilizado con garantías y fiabilidad en los resultados.

La mayor parte de los países cuestionan la actual clasificación nacional de patologías ocupacionales para enfermedades como la bronquitis, por no considerar los cambios habidos en la última década en su patogénesis. Los autores han sugerido en sus publicaciones una variante para clasificar las enfermedades bronquiales ocupacionales, especialmente la bronquitis no obstructiva ocupacional crónica (simple) y la EPOC ocupacional, que se correspondan con los enfoques aceptados por la comunidad médica internacional¹⁸. Ya en 2011 la conferencia operativa de neumólogos y terapeutas ocupacionales propuso cambios y mejoras en el listado¹⁹.

La detección precoz de patologías respiratorias y el seguimiento de las modificaciones en las pruebas funcionales respiratorias son accesibles para el Médico del Trabajo y pueden ser determinantes, especialmente cuando algunos estudios afirman que las ER previas como bronquitis crónica, enfisema, tuberculosis, neumonía y asma, se asocian con mayor riesgo de cáncer de pulmón. Las condiciones respiratorias a menudo coinciden e, independientemente del efecto del consumo de tabaco, los autores confirman que después de considerar las enfermedades respiratorias concurrentes, la bronquitis

crónica y el enfisema continúan teniendo una asociación positiva con el cáncer de pulmón²⁰. La detección precoz de estas primeras alteraciones funcionales, tales como las que aparecen en nuestro trabajo orientan hacia exploraciones más completas y seguimiento en estos trabajadores para descartar patologías que puedan evolucionar a la cronicidad, con limitaciones o deterioro de su salud.

EPOC, Asma, cáncer de pulmón y procesos infecciosos son las patologías más prevalentes en ámbito laboral y su detección puede ser accesible para el Médico del Trabajo. En EPOC, los resultados de la encuesta europea de salud respiratoria comunitaria muestran evidencia de que las exposiciones ocupacionales son un factor de riesgo para su aparición o agravamiento²¹. En el asma, cuyo aumento es llamativo y con factores responsables no claros, se sugiere que pueden estar involucrados contaminantes del aire o aspectos como el sedentarismo, aunque una vez que se ha desarrollado, los irritantes, las infecciones y el ejercicio pueden agravar su sintomatología. El aumento de la comprensión de las interacciones de factores ambientales y laborales con el sistema inmune es esencial para revertir la actual tendencia al alza en la ER alérgica²².

Más complejo es valorar el efecto de los contaminantes atmosféricos sobre la aparición o deterioro de las ER a partir de parámetros como temperatura del aire, presión o humedad relativa, y de las concentraciones de partículas de contaminación del aire ($\leq 10 \mu\text{m}$ (PM10), ozono (O₃) y dióxido de nitrógeno (NO₂)), y relacionarlo con ER tan prevalentes como neumonía, EPOC, bronquitis aguda o asma. Los estudios muestran correlación entre las condiciones climáticas y los contaminantes del aire²³, y concuerdan con los de nuestro trabajo en el que los peores resultados se obtienen en trabajadores que viven o residen en zonas urbanas, más expuestos a los efectos de la polución y contaminantes ambientales, especialmente cuando estos trabajadores son menos numerosos en la población estudiada, en la que mayoritariamente se vive y trabaja fuera de los núcleos urbanos/capitales de las provincias en estudio.

Trabajos de 1996 ya mostraban hallazgos epidemiológicos de efectos agudos y crónicos adversos para la salud derivados de contaminación atmosférica asociada con niveles relativamente bajos de partículas inhalables, pero sin datos complementarios toxicológicos o de exposiciones agudas a niveles similares de partículas respirables, por ello, concluían afirmando que no se podían identificar alteraciones significativas en la función respiratoria en individuos sanos²⁴. La evidencia es cada vez mayor de que la exposición a largo plazo a la contaminación del aire ambiente se asocia con muertes por ER y, especialmente cáncer de pulmón relacionado con contaminación atmosférica y tráfico. Trabajos de 2009

con seguimiento prospectivo relacionan la concentración a largo plazo de humo negro, NO₂ y PM_{2.5} con mortalidad respiratoria, aunque el número de muertes es menor que para otras categorías de mortalidad²⁵.

La OMS con relación a los efectos en la salud de la contaminación del aire en áreas urbanas afirma que Dióxido de azufre (SO₂), carboxihemoglobina (COHb), material particulado suspendido (MPS), o dióxido de nitrógeno (NO₂), pueden producir aumento de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias e inflamación, agravando patologías preexistentes como el asma, decrementos del FEV₁, disminución de la función pulmonar y síntomas respiratorios. Las relaciones exposición-respuesta no son lineales y no existe umbral de exposición a estos contaminantes por debajo del cual no se produzcan efectos. La influencia de los contaminantes gaseosos co-contaminantes podría explicar parte de la varianza observada en los efectos de salud²⁶.

La edad es un parámetro a considerar, ya que el envejecimiento se acompaña de disminución de la función respiratoria, siendo el parámetro más sensible en algunos estudios el FEV₁, aunque esto ocurre especialmente en edades avanzadas²⁷, cuando tanto la estructura, como la función pulmonar cambian significativamente entre la edad adulta temprana y la vejez²⁸. Es lo que se denominó enfisema senil²⁹, en el que los adultos mayores tienen una menor sensación de disnea y menor respuesta ventilatoria a hipoxia e hipercapnia, siendo más vulnerables y con posibles resultados deficientes³⁰ que pueden verse agravados por comorbilidades asociadas³¹. La población de nuestro estudio se sitúa en edades medias, y por ello alejada de las edades avanzadas, más sensibles a estos efectos, aunque los resultados en FEV₁ muestran relación con la edad y también un ligero deterioro en las valoraciones de PO₂ con la edad.

En la comparativa por sexos, la bibliografía no muestra resultados concluyentes, se afirma que una mayor dependencia de los músculos inspiratorios extra-diafragmáticos en mujeres en comparación con hombres puede servir como estrategia para minimizar la fatiga diafragmática³².

En nuestro trabajo solo se muestran discretas modificaciones en PO₂ en varones, aunque con baja significación estadística, pero teniendo en cuenta que los hombres tienen valores más elevados de IMC, en rango de obesidad que pueden justificar estos resultados.

El sobrepeso y, particularmente la obesidad severa, afectan la fisiología respiratoria especialmente relacionada con el ejercicio y anomalía ventilatoria restrictiva³³. La combinación de deterioro ventilatorio, producción excesiva de CO y disminución del impulso

ventilatorio predispone en personas con IMC elevados al síndrome de hipoventilación por obesidad³⁴. El aumento de peso tiene efectos sobre función pulmonar reduciendo el bienestar respiratorio, incluso en ausencia de ER específica, y pueden exagerar los efectos de enfermedad pre-existente de las vías respiratorias³⁵.

En nuestro trabajo no se observan modificaciones de interés en la función respiratoria relacionadas con el IMC, excepto en FVC y en PaO₂, a pesar de estar la población en límites de obesidad tanto mujeres, como especialmente hombres. Sin embargo, estudios de otros autores destacan disminución de la función respiratoria en personas con IMC alto, especialmente en edad avanzada³⁶, lo que puede justificar la falta de concordancia con nuestros datos, ya que nuestros trabajadores se encuentran en las edades medias de la vida y ninguno supera los 65 años.

Nuestro trabajo muestra escasas modificaciones en alteraciones funcionales respiratorias, al igual que también refieren otros autores en estudios realizados en "ambientes limpios"³⁷, pero tanto CV, como FEV1 espirométricas y PO₂ parecen detectar precozmente las alteraciones respiratorias, coincidiendo con los reseñado por otros autores que también muestran las primeras alteraciones en estos parámetros³⁸.

En nuestro trabajo, las espirometrías alteradas son del tipo restrictivas lo que pudiera deberse a factores externos como el sobrepeso y la obesidad. La oximetría de pulso resulta siempre normal y, en este trabajo, a modo de screening inicial se separa a los sujetos de estudio tomando como referencia el valor 95%. Los resultados parecen orientar a una relación de las alteraciones detectadas con edad y zona de residencia.

Es un sesgo de este trabajo la reducida cantidad de trabajadores con parámetros alterados en las pruebas funcionales, si bien en esa pequeña proporción es donde más efectiva es la labor preventiva y de detección precoz.

Concluimos afirmando que el lugar de trabajo es un medio adecuado para una detección temprana de alteraciones de salud de trabajadores sanos, incluyendo las alteraciones en su función respiratoria con el uso de técnicas sencillas y accesibles como la espirometría y la pulsioximetría, si bien se requiere de un entrenamiento previo en su uso y buena calibración de los aparatos. El test CAT no ha mostrado beneficios y parece más indicada en fases más avanzadas, de enfermedad pulmonar diagnosticada. En todos los casos consideramos necesaria una colaboración protocolizada desde la Medicina del Trabajo con especialistas en Neumología o Alergología para obtener mejores resultados clínicos y preventivo-laborales.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Respiratorias Crónicas. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/es>. [consultado 23/08/2018]
2. Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Jan;19(1):10-20.
3. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica-SEPAR. Mortalidad de las Enfermedades Respiratorias. Disponible en: https://www.separ.es/sites/default/files/SEPAR_mortalidad_enfermedades_respiratorias.pdf. [consultado 23/08/2018]
4. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica-SEPAR. Libro Blanco: La Neumología en España. Disponible en: <https://www.separ.es>. [consultado 23/08/2018]
5. Real Decreto Legislativo 8/2015, de 30 de octubre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General de la Seguridad Social. Boletín Oficial del estado núm. 261, de 31/10/2015.
6. Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social. Estadísticas de la Seguridad Social. Informe PANOTRASS. Disponible en: <http://www.seg-social>. [consultado 23/08/2018]
7. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales. Boletín Oficial del Estado núm. 269, de 10/11/1995.
8. Sociedad Española para el estudio de la Obesidad-SEEDO. Cálculo IMC. Disponible en: <https://www.seedo.es/index.php/pacientes/calculo-imc>. [consultado 23/08/2018]
9. COPD Assessment Test (CAT). Disponible en: http://www.catestonline.org/english/index_Spain.htm. [consultado 23/08/2018]
10. Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional. GUÍA DE NIOSH SOBRE ENTRENAMIENTO EN ESPIROMETRÍA. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2004-154c_sp/pdfs/2004-154c.pdf [consultado 23/08/2018]
11. Noguero Casado MJ, Seco González A. Técnicas en AP: Pulsioximetría. Disponible en: <https://www.fisterra.com/material/tecnicas/pulsioximetria/pulsioximetria.pdf>. [consultado 23/08/2018]
12. Cummings KJ, Kreiss K. Occupational and environmental bronchiolar disorders. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Jun;36(3):366-78.
13. Vicente Herrero MT ; Ramírez Iñiguez MV ; Santamaría Navarro C; Torres Segura I; Capdevila García L. Cribado de la función respiratoria en trabajadores y relación con variables sociales y laborales. *Medicina balear*, Vol. 35, Nº. 1, 2020, págs. 16-25
14. Vicente Herrero MT ; Ramírez Iñiguez MV ; Santamaría Navarro C; Torres Segura I; Capdevila García L. Valoración Funcional Respiratoria

- en Trabajadores. Riesgos laborales y Consumo de tabaco. *Medicina Interna de Mexico* 35(6):845-61
15. Fawibe AE, Odeigah LO, Saka MJ. Reference equations for spirometric indices from a sample of the general adult population in Nigeria. *BMC Pulm Med.* 2017 Mar 6;17(1):48.
16. Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman K, Cowie R, FitzGerald MJ, et al. Canadian prediction equations of spirometric lung function for Caucasian adults 20 to 90 years of age: results from the Canadian Obstructive Lung Disease (COLD) study and the Lung Health Canadian Environment (LHCE) study. *Can Respir J.* 2011 Nov-Dec;18(6):321-6.
17. Khelifa MB, Salem HB, Sfaxi R, Chatti S, Rouatbi S, Saad HB. Spirometric" lung age reference equations: A narrative review. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018 Jan;247:31-42.
18. Mazitova NN, Bykovskaia Tlu, Piktushanskaia IN, Piktushanskaia TE. Classification of occupational bronchial diseases: matters of controversy, open problems. *Med Tr Prom Ekol.* 2011;(4):45-8.
19. Orlova GP, Greben'kov SV, Boiko IV, Karulina OA, Shimanskaia TG, Omitsan Elu, Lashina EL. On results of operative conference of pulmonologists and occupational therapists in St. Petersburg and Leningrad region, concerning the topic "Justifying changes in "OccupationalDiseases list" according to respiratory disease classification and global strategies of diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases (COLD) and bronchial asthma (GINA). *Med Tr Prom Ekol.* 2011;(9):36-40.
20. Denholm R, Schüz J, Straif K, Stücker I, Jöckel KH, Brenner DR, et al. Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Sep 1;190(5):549-59.
21. Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, Carsin AE, Antó JM, Bentouhami H, et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community RespiratoryHealth Survey. *Thorax.* 2018 Mar 24. pii: thoraxjnl-2017-211158.
22. Karol MH. Respiratory allergy: what are the uncertainties? *Toxicology.* 2002 Dec 27;181-182:305-10.
23. Trnjar K, Pintarić S, Momar Jelavić M, Neseć V, Ostojić J, Pleština S, et al. Correlation Between Occurrence and Deterioration of Respiratory Diseases and Air Pollution Within the Legally Permissible Limits. *Acta Clin Croat.* 2017 Jun;56(2):210-7.
24. Health effects of outdoor air pollution. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jan;153(1):3-50.
25. Brunekreef B, Beelen R, Hoek G, Schouten L, Bausch-Goldbohm S, Fischer P, Armstrong B, et al. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: the NLCS-AIR study. *Res Rep Health Eff Inst.* 2009 Mar;(139):5-71; discussion 73-89.
26. Schwela D. Air pollution and health in urban areas. *Rev Environ Health.* 2000 Jan-Jun;15(1-2):13-42.
27. Degens H, Maden-Wilkinson TM, Ireland A, Korhonen MT, Suominen H, Heinonen A, Radak Z, et al. Relationship between ventilatory function and age in master athletes and a sedentary reference population. *Age (Dordr).* 2013 Jun;35(3):1007-15.
28. Lalley PM. The aging respiratory system--pulmonary structure, function and neural control. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013 Jul 1;187(3):199-210.
29. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J.* 1999 Jan;13(1):197-205.
30. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging.* 2006;1(3):253-60.
31. Dyer C. The interaction of ageing and lung disease. *Chron Respir Dis.* 2012 Feb;9(1):63-7
32. Mitchell RA, Schaeffer MR, Ramsook AH, Wilkie S, Guenette JA. Sex differences in respiratory muscle activation patterns during high-intensity exercise in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018 Jan;247:57-60.
33. Sood A. Altered resting and exercise respiratory physiology in obesity. *Clin Chest Med.* 2009 Sep;30(3):445-54,
34. Lin CK, Lin CC. Work of breathing and respiratory drive in obesity. *Respirology.* 2012 Apr;17(3):402-11.
35. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol (1985).* 2010 Jan;108(1):206-11.
36. Bhardwaj P, Poonam K, Jha K, Bano M. Effects of age and body mass index on peak-expiratory flow rate in Indian population. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2014 Apr-Jun;58(2):166-9.
37. Zuskin E, Schachter EN, Mustajbegovic J, Kern J, Bradic V. Respiratory findings in workers not exposed to air pollutants. *J Occup Environ Med.* 1996 Sep;38(9):912-9.
38. Osim EE, Esin RA. Lung function studies in some Nigerian bank workers. *Cent Afr J Med.* 1996 Feb;42(2):43-6.

ORIGINAL

Prevalence of COVID-19 in oral health professionals of the Balearic Islands in the period of confinement and start of the deescalated

Prevalencia de la COVID-19 en profesionales de la salud bucodental de las Illes Balears en el período de encierro e inicio de la desescalada

Pere Riutord Sbert¹, **Thais Cristina Pereira¹**, **Nora López Safont²**, **Pedro Alomar Velasco¹**, **Diego González Carrasco^{1,2}**, **Bartomeu Riutord Fe¹**, **Àngel Arturo López González^{1,2,3}**

ADEMA University School. University of the Balearic Islands, Mallorca, Spain

Correspondencia

Thais Cristina Pereira

ADEMA School of Dentistry - University of the Balearic Islands

C/ Gremi Passamaners, 11, 07120 - Palma de Mallorca (Balearic Islands - Spain)

Telf.: +34 871 77 03 07

E-mail: thaiscpereira7@gmail.com

Recibido: 25 -XI - 2020**Aceptado:** 15 - I - 2021**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.31

Abstract

The aim of the present study is to perform an anonymous, quantitative and descriptive analysis about the prevalence of COVID-19 infections in oral care professionals in the Autonomous Community of the Balearic Islands, during the confinement of the population and the beginning of the deescalated. For this, an online self-filling survey was used. It was sent to the oral care professionals working in the Balearic Islands. Dentists and stomatologists (DS), superior technicians in oral hygiene (OH) and superior technicians in dental prosthesis (DP). The oral care professionals received and answered the survey in the period between June 1st and 30th 2020, using a form served through the Google Forms Gsuit application. 148 professionals responded to the survey, of which 4% reported a positive serology to COVID-19. All positive professionals were from Mallorca and from urban (83,3%) and semi-urban areas (16,6%). Significantly more OH (76%) and DP (88%) did not undergo the COVID test in comparison with DS (49%, $p = 0.0008$). There was no statistically significant difference between the different professionals regarding the fear of contracting the virus. There was also no statistically significant difference between the type of mask ($p=0.6166$) used by the professionals. With the results of the present study was possible to find a prevalence of 4% of COVID-19 infection among the oral care professionals of the Balearic Islands who answered the survey.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus infections, prevalence, epidemiology, dentistry.

Resumen

El objetivo del presente estudio es realizar un análisis anónimo, cuantitativo y descriptivo sobre la prevalencia de contagios por el COVID-19 en los profesionales de la salud bucal de la Comunidad Autónoma de las Illes Balears, durante el confinamiento de la población y el inicio de la desescalada. Para ello, se utilizó una encuesta de autocompletado on line. Fue enviado a los profesionales de la salud bucal que trabajan en las Islas Baleares como Odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucal (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD). Los profesionales de la salud bucal recibieron y respondieron la encuesta en el período comprendido entre el 1 y 30 de junio de 2020, utilizando un formulario servido a través de la aplicación Google Forms Gsuit. 148 profesionales respondieron a la encuesta, de los cuales el 4% informó una serología positiva frente al COVID-19. Todos los profesionales positivos eran de Mallorca, de zonas urbanas (83,3%) y semiurbanas (16,6%). Las HB (76%) y los PD (88%) no se sometieron a la prueba COVID-19 en comparación con los OE (49%, $p = 0,0008$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes profesionales en cuanto al miedo a contraer el virus. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de máscara utilizada por los profesionales ($p = 0,6166$). Los resultados del presente estudio pusieron de manifiesto una prevalencia del 4% de la infección por el COVID-19, entre los profesionales de la salud bucal de Baleares que respondieron la encuesta.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, infección por coronavirus, prevalencia, epidemiología, odontología.

Introduction

After a cluster of pneumonia cases emerged in the city of Wuhan (Hubei province, China) in December 2019, the Chinese authorities identified a new virus from the Coronaviridae family as the causative agent of the outbreak, called by international consensus COVID-19¹. The Emergency Committee of the International Health Regulations (IHR, 2005)² declared the outbreak as a Public Health Emergency of International Importance at its meeting on January 30, 2020. Later, the World Health Organization (WHO) recognized it as a global pandemic on 11 March 2020³.

In Spain, the first case of coronavirus infection was reported on January 31 2020, and at the time the data collection for this study was closed, there were 314362 confirmed cases and 28503 deaths due to this infection³, being the 11th country in the worldwide rank of confirmed cases⁴. Considering this, Spain represents a relevant country to be studied in this specific pandemic situation.

As a matter of fact, the management of patients by professionals involved in oral care has required barrier methods that provide security against infectious-contagious diseases, mainly against acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the different types of viral hepatitis, among others. Performing equipment sterilization, disinfection of surfaces and the use of disposable material and professional protection with gloves and masks, has been the norm to ensure safe treatments for the professional and the patient in order to avoid direct and/or or crossed infections⁵. With the appearance of this new pandemic caused by COVID-19, the previously barrier methods used by oral care professionals do not provide the same guarantees of safety, due to the high degree of contagiousness and severity of COVID -19, being necessary the adaptation of new individual protection measures⁶.

This pandemic has created a state of insecurity among the professionals who provide oral care, which makes necessary information and research to adequately adapt objective and safe protocols to the new protection needs, such as the modification of techniques that use refrigeration aerosols of clinical rotary material, widely used in dentistry. Then, it is of great importance to obtain relevant data about the changes produced in oral care, in order to answer emerging questions during this pandemic stage that can be also used in future stages. It is also an appropriate period for dental schools to expand the learning outcomes of their courses to include additional roles of dentistry that take into consideration the current pandemic situation⁷.

The Dental Academy of Mallorca (ADEMA) of the University of the Balearic Islands, has implemented a survey to dentists and stomatologists (DS), superior techni-

cians in oral hygiene (OH) and superior technicians in dental prosthesis (DP) about the relevant aspects and changes in their work and personal situation in face of the COVID- 19, during the population confinement period and at the start of the de-escalation in the autonomous community of the Balearic Islands. The objective of this survey is to obtain information to adapt the necessary protection measures against COVID-19 in each of the different professions that participate and optimize protocols to carry out responsible and safe treatments for patients in dental clinics and in the handling of dental materials in dental prosthesis laboratories. Besides, the survey aims to obtain a broad and multidisciplinary database that allows a prediction of the global vision in oral care in the face of the new situation caused by COVID-19. It contains the general items from the two national surveys carried out by the Spanish Dental Council on April 6 and May 11 2020, carried out jointly with the Spanish Society of Oral Public Health⁸.

Thus, the aim of the present study is to perform an anonymous, quantitative and descriptive analysis about the prevalence of COVID-19 infections in oral care professionals and their significant determining factors, in the Autonomous Community of the Balearic Islands, during the confinement of the population and the beginning of the deescalation.

Methods

The survey form was sent to 797 DS, 500 OH and 185 DP of the Balearic Islands, with a total of 1482 recipients. There were no exclusion criteria since the only condition was the professional registration in the Spanish Dental Council. The survey was sent through the emails of the professionals published in the directories of the referenced professional associations and schools in the Autonomous Community of the Balearic Islands. An information section to the participant and an informed consent, approved by the Research Ethics Committee of the Balearic Islands (No. IB 4236/20 PI), was sent together with the survey. The professional personal data was not required in the survey so it was absolutely anonymous and voluntary.

Once the participant's informed consent (IC) was accepted, the forms were answered and the participant clicked "send", the responses required were automatically registered on the Google Gsuit program server. The answers were transferred to a spreadsheet, and graph and tables were obtained from the application. The results did not contain any identifying data or the email address of the participants, which ensures data protection and makes the survey absolutely anonymized.

The sent survey used the online self-filling method, with free access to the oral care professionals of the Balearic Islands. Therefore, there was not a specific answer sheet

for each participant, but the answers were accumulated and once the 30-minute period to answer the form was closed, all data was subsequently exported to the worksheets calculation to proceed to the analysis of the results when the 30-day period started on (June 1 to 30, 2020) was finished. Each participant had a limited time of 30 minutes to answer the survey.

Statistical analysis

For the statistical analysis the SPSS software was used. A Fisher's exact test was performed for the group comparisons and a Pearson's correlation coefficient for the analysis of the correlation between the prevalence of the COVID-19 and the evaluated factors.

Results

Sociodemographic and professional data

E-mail with the survey form were sent to 1482 oral care professionals in the four Balearic Islands: Mallorca, Menorca, Ibiza and Formentera. Results were obtained from 148 answers. Therefore, the non-response rate was approximately 90%. There was a greater percentage of answers from Mallorca (83.1%), followed by Menorca (7%), Ibiza (9.5%) and Formentera (0.7%). The professional age ranging from 20 to 63 years old, with 58.1% being female responses and 41.9% male. When analyzing the Population Typology of the professionals that answered the survey 83.8% were from the urban areas of the islands, 10.1% from semi-urban areas and 6.1% from Rural areas. Regarding their occupation in the clinical practice, 71.6% of the professionals were DS, 12.2% OH, 11.5% were DP and 4.7% were exerting other services, such as manager or administrative assistant. 37.2% of the oral care professionals had more than 20 years of experience, 35.1% had from 10 to 20 years, 15.5% had 5 to 10 years, 5.4% had 3 to 5 years and 6.8% had 0 to 2 years. From the professionals that answered the survey 68.9% of them work in their own private clinics, 23% in private clinics of other professionals and 8.1% of them worked in the public sector. All percentages and participants number are stated on **table I**.

COVID-19 infection data

From all oral health professionals that answered the survey, 56.1% of them had not been tested for COVID-19, 39.2% of them were tested with negative results, 4.0% had a positive result and 0.64% were waiting the test result. About the symptomatology, 79.7% of the professionals did not present any COVID-19 symptom, whereas 20.3% did present. For 50.0% of the professionals that presented signs and symptoms, these symptoms lasted less than 3 days. For 28.1% it lasted from 4 to 7 days, 8 to 13 days for 12.5% and 14 days or more for 9.4%. About the anxiety sensation caused by the fear of being infected by the COVID-19, among the DS, OH and DP that answered the survey (148), 56.8% of them reported

to be worried about the virus, 29.7% of them were very worried and 13.5% were not worried.

Prevalence of oral health professionals infected with COVID-19

All oral health professionals that passed by the COVID test with a positive serology were from Mallorca (**Figure 1**) and from urban (83.3%) and semi-urban areas (16.6%), being 7.0% and 5.0% of all professionals that answered the survey in each area, respectively (**Figure 2**). Age, gender and the work exerted in the clinical practice were not significant factors between the infected professionals. However, significantly more OH (76.0%) and DP (88.0%) did not undergo the COVID test in comparison with DS (49.0%, $p=0.0008$), among the professionals that answered the survey (**Figure 3**).

Table I: Sociodemographic and professional data responses distribution.

Survey items	Number of participants (%)
Gender	148 answers (100%)
Female	86 (58.1%)
Male	62 (41.9%)
Professional	148 answers (100%)
Dentist and Stomatologist	106 (71.6%)
Superior technicians in oral hygiene	18 (12.2%)
Superior technicians in dental prosthesis	17 (11.5%)
Others	7 (4.7%)
Source area	148 answers (100%)
Mallorca	123 (83.1%)
Ibiza	14 (9.5%)
Menorca	9 (7%)
Formentera	1 (0.7%)
Area	148 answers (100%)
Urban area	124 (83.8%)
Semi-urban area	15 (10.1%)
Rural area	9 (6.1%)
Years of experience working	148 answers (100%)
0-2 years	10 (6.8%)
3-5 years	8 (5.4%)
5-10 years	23 (15.5%)
10-20 years	52 (35.1%)
More than 20 years	55 (37.2%)
Work condition	148 answers (100%)
Public sector	12 (8.1%)
Own private clinic	102 (68.9%)
Private clinic of another person	34 (23%)

Figure 1: Prevalence (%) of oral care professionals that tested positive, tested and are waiting the results, tested negative or did not undergo the COVID-19 test.

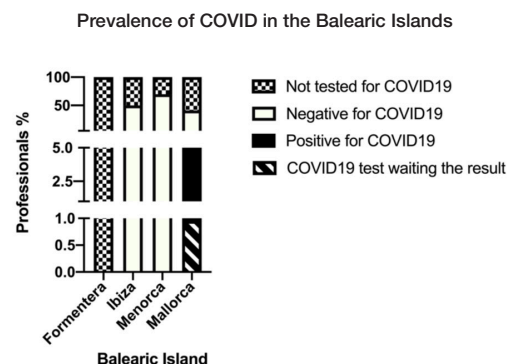


Figure 2: Prevalence (%) of the different oral care professionals that tested positive, tested and are waiting the results, tested negative or did not undergo the COVID-19 test.

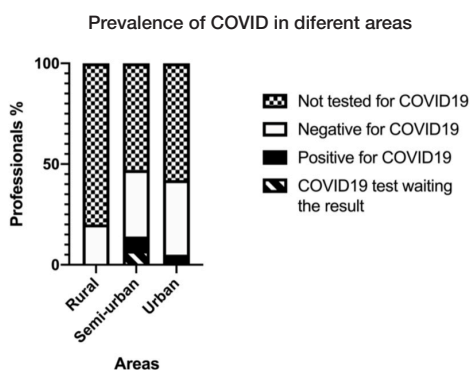


Figure 3: Prevalence (%) of COVID-19 in the different occupations of the dental practice.

Prevalence of COVID in the different occupations in the dental practice

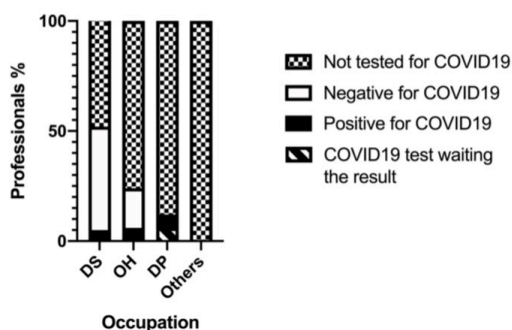


Figure 4: Prevalence (%) of COVID-19 depending on the professionals experience.

Prevalence of COVID depending on the professionals experience

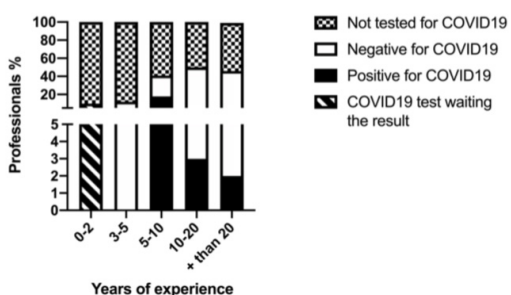


Figure 5: Prevalence of COVID-19 and the type of used mask.

Prevalence of COVID and the type of used mask

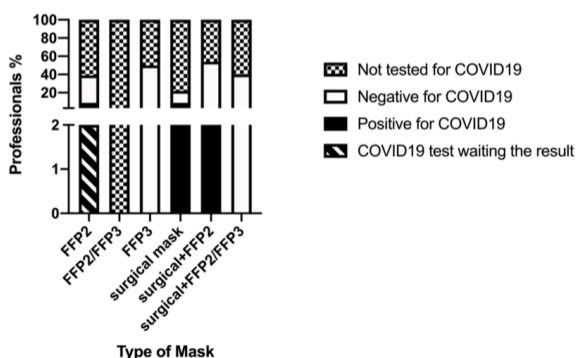
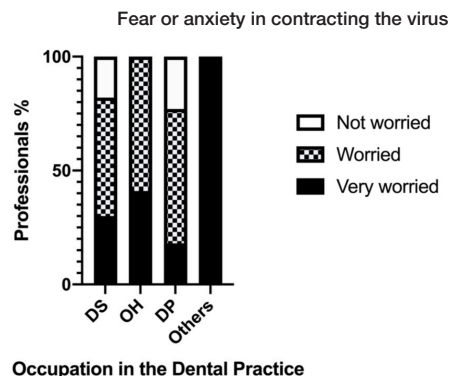


Figure 6: Fear or anxiety of contracting the virus among the oral care professionals.



About the years of experience of the participant, there was a significantly higher prevalence of infection by COVID-19 in the oral care workers with professional experience between 5 to 10 years ($p=0.0093$) (Figure 4). The infected professionals worked in the private sector, with no statistically significant difference between private and public sectors ($p=0.6683$).

When analyzing the prevalence of infected professional with the type of mask used, there was also no statistically significant difference between the type of mask ($p=0.6166$). It was found that, from the 46 professionals who reported using filtering face-piece respirators FFP2 masks, there were 3 (7.0%) who resulted positive in the test, while 2 (9.0%) of the 23 who reported using surgical masks and 1 (2%) of the 46 who used the surgical mask in combination with the FFP2 (Figure 5).

Regarding the oral health professional's anxiety about contracting the virus, there was no statistically significant difference between the different jobs exerted in the clinical practice. The percentage of professional that reported to be worried about the virus infection was greater for OH (41.0%) in comparison with DS (30.0%, $p=0.4027$) and DP (18.0%, $p=0.2587$) (Figure 6). Moreover, all categories of professionals reported to be attended patients infected by COVID-19. However, 78.0 and 88.0% of the OH and DP professionals, respectively, reported not to be sure if the patient's test results were positive. Among the DS who had attended infected patients, only 48.0% of them did not know the patient's test result. All COVID-19 infection data response is stated in table II.

Discussion

The present study evaluated the prevalence of COVID 19 infection in the oral health professionals working and registered in the General Council of the Balearic Islands in Spain. Moreover, it analyzed the influence of some factors such as, age, gender, experience time, type of mask used and others in getting infected by this virus.

Table II: COVID-19 infection data response distribution.

Survey items	Number of participants (%)
Did you make the serology test for COVID-19?	148 answers (100%)
Yes, with positive result	6 (4.0%)
Yes, waiting for the results	1 (0.64%)
Yes, with negative results	58 (39.2%)
No	83 (56.1%)
Did you have any COVID-19 symptom?	148 answers (100%)
Yes	30 (20.3%)
No	118 (79.7%)
If you had symptoms, how much time did they last?	148 answers (100%)
Until 3 days	15 (50%)
4-7 days	8 (28.1%)
8-13 days	4 (12.5%)
14 days or more	3 (9.4%)
In your opinion, what is the possibility of being contaminated by the COVID-19 in your work place?	148 answers (100%)
There is no possibility	98 (66.2%)
Almost no possibility	11 (7.4%)
Low possibility	14 (9.5%)
Possible	8 (5.4%)
High possibility	17 (11.5%)
Did you feel fear or anxiety of contracting the virus?	148 answers (100%)
I am very worried	44 (29.7%)
I am worried	84 (56.8%)
I am not worried	20 (13.5%)

In this work, from the 1482 oral health professionals from the Balearic Islands who have received the survey, only 148 (10%) of them have participated by completing the questionnaire. The response rate was low, probably due to a lack of motivation amongst professionals given the harshness of the situation⁹.

From the oral care professionals who answered the questionnaire, 4.05% of the respondents confirmed that they had tested positive for COVID-19. This percentage is high in comparison with a previous study, also performed in Spain, that found 1.0% of the respondents infected⁹. However, it has to be considered that the survey of the present study was electronically and voluntarily distributed, since a stratified random selection of the sample would mean a commitment from the part of the participants. Nevertheless, the voluntary character of the survey could result in biases among the participants who answered the questionnaire. One possible bias would be that professionals who were infected by the virus would be more motivated to answer the survey. Nevertheless, the results obtained are important in order to know how oral care professionals have been infected and affected by COVID-19 in the Balearic Islands, by finding out the infected professionals characteristics and propose safe guidelines and procedures for both patients and professionals⁹.

Different from other studies evaluating the effect of COVID-19 in the oral care^{9, 10}, besides DS, OH and DP were also included in this work. This inclusion is

important because it is closer to the real situation in the clinical practice where all professionals work together and encompass a larger spectrum of oral care professionals, providing more information about the conditions involved in possible infections. The results showed that the proportion of positive cases were not statistically significant different between the categories of workers. However, when comparing the proportions of oral care professionals that have not undergone the COVID-19 test it was found a significantly lower proportion of DS than among the rest of professionals, which could hide an under-registration of OH and DP with positive serologies. On the other hand, DS are the professional with closer contact with patients and more vulnerable to the virus¹¹ than the other professionals that answered the survey. Besides, the DS are the responsible for making decisions and weigh the risks versus benefits during the pandemic, mainly in the "stay-at-home" period¹⁰, when the survey of the present study was answered.

In general, the pandemic is generating enormous psychological and social impacts and a psychological well-being is key for confronting COVID-19 and preventing mental disorders¹². Among the different professionals categories, no differences were found regarding anxiety about contracting the virus, 56.8% of the professionals reported to be worried about the virus and 29.7% were very worried. A study performed with general participants (not specifically oral care professionals) found that only 7.0% of the individuals were very worried about being infected by COVID-19¹³. It shows a greater concern about this subject in oral care workers in comparison with other individuals. These results emphasize the importance in performing studies that investigate the local situation of professionals that are more vulnerable to the virus, in order to create programs and measures to support these groups and improve their lives and work quality¹².

All infected professionals that answered the survey were from private dental practice and no contagious in the public sector were reported, probably because most professionals that answered the survey were private workers, 68.9% in their own practices and 23.0% in private clinics of other professionals. These results are in accordance with previous studies^{14, 9}.

An interesting fact to be observed, is that, although most professionals that answered the survey had from 10 to more than 20 years of work experience, the professional with 5 to 10 years of experience presented greater prevalence of COVID-19 contagion. Also, in the sample studied here, there was no statistically significant difference in the prevalence of COVID-19 infected between the professionals that used the FFP2 mask, the surgical mask or a combination between both masks. A recent study showed that a significant number of healthcare professionals have been contaminated by the COVID-19 at their workplace due to a lack of

appropriate PPE¹⁵. More specifically, the surgical masks commonly used by these professionals do not ensure the required protection, mainly because of an inadequate face-seal. For this reason, FFR (FFP2 and FFP) are being recommended by the governing health administrations because of the suitable face-seal they provide¹⁶. However, a study showed that only 13.6% of individuals achieve an optimal face-seal when using FFR¹⁷, due to the non-individualized, standardized character of manufacturing. Then, this fact is in accordance with the present study that showed no difference between the masks, emphasizing that an adequate face-seal is more important than the type of mask or facial respirator used.

The survey performed by the General Council of Dentists of Spain in conjunction with the Spanish Society of Oral Public Health⁹ was used as a reference for the survey of the present study, with which we can reaffirm specific aspects, as well as highlight differences inherent to the insularity of our Autonomous Community and the different prevalence of infections that derive from it, in these cases only referred to DS. The Balearic Islands represent a geographical and administrative unit that can be considered a reference population against COVID-19, with characteristics that can be extrapolated to other similar communities. Due to this, it becomes necessary to differentiate this survey from those carried out in Spain as a whole, considering that other determining aspects of this pandemic must converge.

The 6 cases of positive serology for COVID-19 of the present study are located in Mallorca, where a total number of 123 professionals answered the survey. This means that the sample proportion of cases confirmed by the test in Mallorca is 4.88% and as a whole is 4.0%.

According to the data reported in the National Study of Sero-Epidemiology of Infection by SARS-COV-2 in Spain, on July 6, 2020¹⁸, the estimated prevalence of subjects with IgG antibodies against SARS-CoV-2 in all Spain is around 0.63%, while specifically in the Balearic Islands it is close to 0.21%. This finding suggest that, in the Balearic Islands, the estimated prevalence of oral health professionals with IgG antibodies against SARS-CoV-2 is higher than that of the general population.

However, further studies are necessary in order to prove this hypothesis. Nevertheless, the dissemination of the results of this survey in the appropriate media is very important in order to implement new measures in dental clinics and dental prosthesis laboratories, in the face of the next waves of infections due to COVID-19.

Conclusions

With the results of the present study was possible to find a prevalence of 4.0% of COVID-19 infection among the oral care professionals of the Balearic Islands who answered the survey. Moreover, the prevalence of infection was proportionally correlated with the most populated areas of the Balearic Islands, such as Mallorca (the greatest of the four islands) and urban and semi urban areas. There was a similarity between the professionals regarding the anxiety or fear of contracting the virus. Nevertheless, more Dentists and Stomatologists undergone the COVID-19 test than the other oral health professionals. In this study, the type of facial respirator used did not exert an effect in the virus contagion. Further studies, with a greater sample, are necessary to a better development of new clinic protocols.

References

1. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of "alarming levels" of spread, severity, and inaction. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020; 368: m1036. doi: 10.1136/bmj.m1036.
2. World Health Organization (WHO). Fifty-eighth World Health Assembly Resolution WHA58.3: Revision of the International Health Regulations. Geneva: World Health Organization. 2005.
3. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 202. 2020. THL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200809-covid-19-sitrep-202.pdf?sfvrsn=2c7459f6_2 [accessed 2020-08-13]
4. University JH. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) Internet. 2020; c2020. THL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [accessed 2020-08-13]
5. Centers for disease control (CDC). Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health care and public safety workers. *Morbidity & Mortality Weekly Review* 1989; 38(6): 1-37.
6. World Health Organization (WHO). Personal Protective Equipment. 2020. THL: https://www.who.int/medical_devices/meddev_ppe/en/ [accessed 2020-08-14].
7. Odeh ND, Babkair H, Abu-Hammad S, Borzangy S, Abu-Hammad A et al. COVID-19: Present and Future Challenges for Dental Practice. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020; 17(9): 3151. doi: 10.3390/ijerph17093151.
8. Sociedad Española de Salud Pública Oral (SESPO) Situación LABORAL DE LOS DENTISTAS FRENTE AL COVID-19 EN ESPAÑA. 2020 THL: <https://www.consejodentistas.es/comunicacion/actualidad-consejo/notas-de-prensa-consejo/item/1767-el-10-de-los-dentistas-encuestados-ha-estado-en-contacto-con-el-virus-covid-19-y-el-2-ha-pasado-la-enfermedad.html> [accessed 2020-08-24]
9. Chamorro-Petronacci C, Carreras-Presas CM, Sanz-Marchena A, Rodríguez-Fernández MA, Suárez-Quintanilla JM et al. Assessment of the Economic and Health-Care Impact of COVID-19 (SARS-CoV-2) on Public and Private Dental Surgeries in Spain: A Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020; 17(14): 5139. doi: 10.3390/ijerph17145139
10. Wu KY, Wu DT, Nguyen TT, Tran SD. COVID-19's impact on private practice and academic dentistry in North America. *Oral Disease* 2020 [published online ahead of print] doi: 10.1111/odi.13444.
11. Abramovitz I, Palmon A, Levy D, Karabucak B, Kot-Limon N et al. Dental care during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: Operator considerations and clinical aspects. *Quintessence International* 2020; 51(5): 418-29. doi: 10.3290/j.qi.a44392.
12. Ozamiz-Etxebarria N, Dosil-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, Idoiaga-Mondragon N. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. *Cadernos de Saude Publica* 2020; 36(4): e00054020. doi: 10.1590/0102-311X00054020.
13. Asmundson GJ, Taylor S. Coronaphobia: fear and the 2019-nCoV outbreak. *Journal of Anxiety Disorders* 2020; 70:102-196. doi: 10.1016/j.janxdis.2020.102
14. Ahmed MA, Jouhar R, Ahmed N, Adnan S, Aftab M et al. Fear and Practice Modifications among Dentists to Combat Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17(8): 2821. doi: 10.3390/ijerph17082821.
15. Heron JBT, Hay-David AGC, Brennan PA. Personal protective equipment and Covid 19- a risk to healthcare staff? *The British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2020; 58(5) 500-2. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.04.015.
16. Wen Z, Yu L, Yang W, Hu L, Li N et al. Assessment the protection performance of different level personal respiratory protection masks against viral aerosol. *Aerobiologia* 2012; 29(3): 365-72. doi: 10.1007/s10453-012-9286-7.
17. FREMAP - Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad (2011): Eficacia de la utilización de los equipos de protección respiratoria. Evaluación cuantitativa del ajuste facial en mascarillas autofiltrantes 1-94. (in Spanish)
18. Instituto Nacional de Estadística (INE) 2020 THL: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=4128#!tabs-tabla> [accessed 2020-08-27]

Emerging infectious diseases in a globalized world

Enfermedades infecciosas emergentes en un mundo globalizado

Jordi Serra-Cobo 

*Department of Evolutionary Biology, Ecology and Environmental Sciences. Biodiversity Research Institute
University of Barcelona*

Correspondencia

Jordi Serra-Cobo

Department of Evolutionary Biology, Ecology and Environmental Sciences
Biodiversity Research Institute. University of Barcelona
Barcelona, Spain
E-mail: serracobo@areambiental.com

Recibido: 2 -XI - 2020

Aceptado: 21 - I - 2021

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.38

Summary

The impact that zoonoses have today worldwide on human populations is an unprecedented phenomenon. Three quarters of emerging infectious diseases that affect people have its origin in animals. This paper analyzes the conditions are necessary for an epidemic to occur: the species leap, the amplification, and the propagation.

Currently, the natural systems are changing at an unprecedented rate and can modify the interactions between humans and reservoirs and vectors of viruses. Most of these changes have an anthropic origin and can increase the probability of species leap. One of the most important environmental changes taking place is the deforestation in tropical regions, whether to create space for new human settlements, land for pasture, crops or farming, or for commercial logging.

The demographic increase plays an important role from an epidemiological point of view because does that the urban areas grow in inhabitant numbers and facilitates the amplification of the infection. For this reason, cities are exposed to epidemics and we must prepare them and protect them against future epidemics.

Current mobility is unprecedented in human history and represent a critical epidemiological factor that increases the risk of disease propagations.

Much of the emergence, amplification and propagation of the zoonosis are consequence of human activity. In this sense, one of the things we must learn as quickly as possible is that we need to change our relationship with the natural systems, because our actions can have consequences - such as pandemics.

Key words: Communicable diseases, zoonoses, viruses, epidemic, ecoepidemiology, biosphere.

Resumen

El impacto que las zoonosis tienen hoy en día en todo el mundo sobre las poblaciones humanas es un fenómeno sin precedentes. Tres cuartas partes de las enfermedades infecciosas emergentes que afectan a las personas tienen su origen en los animales. Este artículo analiza las condiciones necesarias para que se produzca una epidemia: el salto de especie, la amplificación y la propagación.

Actualmente, los sistemas naturales están cambiando a un ritmo sin precedentes y pueden modificar las interacciones entre los seres humanos y los reservorios y vectores de los virus. La mayoría de estos cambios tienen un origen antrópico y pueden aumentar la probabilidad de que se produzca un salto de especie. Uno de los cambios ambientales más importantes que se están produciendo es la deforestación en las regiones tropicales, ya sea para crear espacio para nuevos asentamientos humanos, tierras para pastos, cultivos o agricultura, o para la tala comercial.

El aumento demográfico juega un papel importante desde el punto de vista epidemiológico porque hace que las zonas urbanas crezcan en número de habitantes y facilita la amplificación de la infección. Por ello, las ciudades están expuestas a las epidemias y hay que prepararlas y protegerlas contra futuras epidemias. La movilidad actual no tiene precedentes en la historia de la humanidad y representa un factor epidemiológico crítico que aumenta el riesgo de propagación de enfermedades.

Gran parte de la aparición, amplificación y propagación de las zoonosis son consecuencia de la actividad humana. En este sentido, una de las cosas que debemos aprender cuanto antes es que tenemos que cambiar nuestra relación con los sistemas naturales, porque nuestras acciones pueden tener consecuencias, como las pandemias.

Palabras clave: Enfermedades transmisibles, zoonosis, virus, epidemias, ecoepidemiología, biosfera.

Introduction

Human populations have suffered epidemics since ancient times. The measles first appeared around 2,500 years ago and evolved from a virus of livestock¹. Severe outbreaks of black death occurred in the years 541 and 542 and were caused by the *Yersinia pestis*, bacteria transmitted by the fleas carried by rats². The 1918-1919 flu pandemic killed between 50 and 100 million people worldwide. It was caused by a strain of Influenzavirus A, subtype H₁N₁, probably caused by recombination between human viruses, pigs and birds that occurred during the years before the pandemic³⁻⁵. Taking into account the humanity suffers epidemics since old times what has changed now? Why have been produced these changes? Why has SARS-CoV-2 infected humans now, if coronaviruses have been circulating for many years in animal reservoirs in the Wuhan region? What are the factors that have caused the species leap? What are the factors that have enabled it to spread? The answers to these questions should help us to implement measures geared towards prevention and containment: not only to tackle the current pandemic, but also to prepare for the viral epidemics that will emerge in the future. This paper analyzes some of these changes that increase the probability that an epidemic occurs.

Conditions for an epidemic to occur

Three conditions are necessary for an epidemic to occur: the species leap, the virus that infected an animal species must also be able to infect humans; the amplification, the infection must affect many people; and the propagation, the virus has to propagate over a large area⁶. We will begin by analysing the species leap.

Species leap

On average, three to four new pathogen species are detected in the human population every year⁷. Since the beginning of the 21st century five human outbreaks of coronaviruses inducing respiratory diseases were reported including SARS-CoV, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, MERS-CoV, and SARS-CoV-2. Three quarters of emerging infectious diseases that affect people have its origin in animals⁸. With more studies carried out and more information available, it is evident that the wildlife plays a key role in emerging infectious diseases. There are some good examples in SARS, HIV, Ebola, Chikungunya, MERS, rabies, West Nile virus, Zika and COVID-19. The interaction between human and animal health is not a new phenomenon, but the impact that zoonoses have today worldwide on human populations is an unprecedented phenomenon. But why do they have the zoonoses today a big impact on human populations?

One of the qualities that defines today's era is the speed at which change occurs and the magnitude

of such changes. We live in an increasingly globalized world, whether at a commercial, economic or pathogen distribution level. Most of these changes have an anthropic origin and may have an impact on viral zoonoses and consequently on human health. Much of these changes affect natural systems and has consequences not only in biodiversity loss but also in human health. Often, from our anthropocentric perspective we forget that we are also part of Nature. The humans are part of an extremely complex biosphere, with multitude relationships between living organisms and the environment. Currently, the structure and functionality of ecosystems are changing at an unprecedented rate and can modify the interactions between humans and reservoirs and vectors of viruses. In some cases, the narrow contact between infected animals and people can increase the probability of pathogens crossing the species barrier and adapt to humans. Land modification, changes in vegetation pattern, changes in dynamics of reservoirs or vector species can increase the contact between reservoirs or vectors species and humans, livestock or pets. To this must be added the effect of climate change, which, among other things, will lead to the spread of infectious diseases in new regions of the planet. The loss or diminish of one or more reservoir species in a concrete area, can modify the dynamic of pathogen and change the sanitary risk. Disease emergence frequently results from a change in hosts, or in vector, in pathogen ecology or in all of them.

One of the most important environmental changes currently taking place is the deforestation in tropical regions, whether to create space for new human settlements, land for pasture, crops or farming, or for commercial logging. The destruction of tropical forests is usually analysed in relation to the loss of biodiversity. In other words, the analysis focuses on the potential loss or reduction in numbers of the species that live in the area being deforested, and the destruction of their habitats. The consequences of deforestation can be far more unpredictable than they might appear at first glance. Some animals abandon the deforested area in search of a new habitat, while others remain. The animals that remain in deforested region continue to look for food and shelter and may entry into the farms and houses of the area's new human inhabitants. As a result, increase the contact with humans. This contact may cease to be trivial if any of these animals are reservoirs of zoonotic viruses, as they can then infect the area's inhabitants, their livestock or pets.

The rate of deforestation has been very high in Southeast Asia where the 30% of its forest cover has been lost in the last 40 years⁹. In the Amazon, thousands of square kilometres of forest are lost every year. We have observed in the Amazonian region where we work how deforestation can affect human health. Rainforests drain a great deal of water, which is then removed through evapotranspiration.

Deforestation reduces this drainage, causing water to accumulate on the surface in pools and wetlands. This creates more areas where mosquitoes can lay eggs, leading to an increase in the mosquito populations and of vector-borne diseases such as dengue, malaria, Zika, etc.

The construction of roads for transporting timber of rainforests also provides hunters with improved access to areas that were previously difficult to reach. Some authors argue that deforestation in Cameroon has led to increased trade in bushmeat, and thus to increased contact between hunters and wild animals¹⁰. Various cases of infection have been found in hunters who had handled simian species that were infected with the Ebola virus¹¹. One of the key factors driving the bushmeat trade in Cameroon is the growing urban demand for meat, which is closely linked to the beginning of forest. However, environmental changes do not only occur in tropical countries: in the First World, changes also take place that can have an impact on human health. Although these impacts tend to be less severe, the modification of natural systems can affect reservoir populations, while at the same time causing changes in viral dynamics.

Another aspect to consider that can increase the probability that occur the species leap of pathogens is the poverty. The lack of resources can force people to expand their range of activities in order to survive, pushing them into the rainforests where they are more exposed to zoonoses¹¹.

The legal and illegal trade in wild animals for food, medicine and other products is another major global threat to biodiversity and is also responsible for the appearance of pathogens that threaten the health of humans and livestock and the global economy. We have a good example in the SARS epidemic of 2002-2003. This epidemic began with an increase of consumption of mammal species called common palm civet (*Paradoxurus hermaphroditus*). This species is a lot appreciate in Chinese gastronomy was carrier of SARS-CoV.

Amplification condition

For an epidemic occur, it is not enough for the species leap, the virus must infect a large number of individuals. If it only affected a few people, the disease would go away quick and it would be a local episode. For example, if the species leap occurs in a small isolated human community living in the jungle.

Humanity has tended to form large metropolitan areas where living thousands of people and this increase the amplification risk if an infectious outbreak occur. The demographic increase plays an important role from an epidemiological point of view because does that the urban areas grow in habitant numbers. For this reason, cities are exposed to epidemics and we must prepare them and protect them against future epidemics. We

have a good example of the role that the cities play in the pathogen amplification in the COVID-19 pandemic. The location of the first human infection of COVID-19 is difficult to know. It may have occurred by contamination through traditional medicine, pets, consumption of wild animals or any other contact between humans and the source of the virus⁶. After a latency phase the COVID-19 quick spread. In December 2019, Wuhan met all the conditions for amplification to occur. More than nine million people live in the metropolitan area of Wuhan. The city is also a major educational hub, and home a 1.2 million students whose mobility is extremely high during the holidays. On the other hand, in December 2019, when the first cases of COVID-19 were reported in China, many people had gathered in Wuhan to celebrate an important festivity that brought together thousands of people from around the country. Consequently, there were many more people in the city than normal, resulting in increased urban travel and a much higher attendance of traditional markets. Close contact between people combined with the humid weather conditions amplified COVID-19. According to our studies the species leap of COVID-19 appears to have originated some months earlier outside the Wuhan market⁶.

Propagation over a large area

The propagation to other areas, countries or continents requires movement on the part of human populations. Although humans have always moved around, our current mobility are unprecedented in human history, and represent a critical epidemiological factor that increases the risk of disease propagations. For example, approximately 225,000 flights take place around the world every day before the pandemic. Moreover, these movements are not uniform: most of them coincide with the world's main economic hubs. Wuhan is one of the important economic, scientific and educational centers in China and is connected to other global economics hubs of the world. In this sense, it is no surprise that COVID-19 quickly spread to Milan, New York, London, Paris, Madrid, Barcelona, etc. Amplification also occurred in these cities, after which the virus was spread to other secondary population centers.

Southeast Asia is a region with a high pathogen diversity where a species leap is most likely to occur. On the other hand, it is an emerging region that is undergoing strong economic growth, increased interconnectivity, where occur major environmental impacts and it is densely populated. These characteristics make Southeast Asia one of the hotspots on the planet from emerging infectious diseases.

What measures should be taken?

The impact of the COVID-19 pandemic is unprecedented in our modern civilization. One must go back to the Spanish flu or black plague in the Middle Ages to find similar societal impacts. Society today is globalized, driven by social networks, and connected with information flowing in real

time. This leads to over-reactions, with irreversible damage to society. COVID-19 is the first “4.0 pandemic”⁶. Nothing can be done to avoid the circulation of coronaviruses in the wild (sylvatic cycle). Much of the emergence and propagation of the zoonosis are consequence of human activity. In this sense, one of the things we must learn as quickly as possible is that we need to change our relationship with the environment, because our actions can have consequences - such as pandemics. The natural systems are quickly changing and in many cases this is having and will continue to have an impact on human health. To this we must add the effects of climate change, which –among other impacts–will facilitate the propagation of infectious diseases to new regions of the planet. It is also necessary to take greater precautions when trading goods that may be transporting vectors of disease (such as mosquitoes and ticks) or pest species.

On the other hand, the zoonotic research is essential to provides relevant information in terms of public health, because it allows assessing the epidemiological risk and take preventive measures. For the understanding of the zoonotic diseases is important to do an approach that considers the complex relationships between viruses, reservoirs or vectors, humans and environment. Some studies with this approach we have done in Balearic Islands about lyssavirus, flavivirus, coronavirus and phlebovirus¹²⁻¹⁶.

In summary, it is important to change our relationship with our environment and to devote greater efforts to research, biodiversity conservation, prevention, combined with rapid detection and intervention to tackle future epidemics.

References

1. Dux A, Lequime S, Patrono LV, Vrancken, Boral S, Boral S, et al. Measles virus and rinderpest virus divergence dated to the sixth century BCE. *Science* 2020; 368(6497): 1367-70. DOI: 10.1126/science.aba9411
2. Haensch S, Bianucci R, Signoli M, Rajerison M, Schultz M, Kacki S, Vermunt M, Weston DA, Hurst D, Achtman M, Carniel E, Bramanti B. Distinct Clones of *Yersinia pestis* Caused the Black Death. *Plos Pathogens* 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001134>
3. Smith GJ, Bahl J, Vijaykrishna D, Zhang J, Poon LL, Chen H, et al. (2009). Dating the emergence of pandemic influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(28): 11709-12 DOI: 10.1073/pnas.0904991106. PMC: 2709671. PMID: 19597152
4. Tsoucalas G, Kousoulis A, Sgantzios M. The 1918 Spanish Flu Pandemic, the Origins of the H1N1-virus Strain, a Glance in History. *European Journal of Clinical and Biomedical Sciences* 2016; 2(4): 23-8. *European Journal of Clinical and Biomedical Sciences*
5. He CQ, He M, He HB, Wang HM, Ding NZ. The Matrix Segment of the “Spanish Flu” virus originated from intragenic recombination between avian and human influenza A viruses. *Transboundary and Emerging Diseases* 2019; 66(5): 2188-2195 DOI: 10.1111/tbed.13282. PMC: 7168540. PMID: 31241237
6. Frutos R, López-Roig M, Serra-Cobo J, Deavaux C. Covid-19: The conjunction of events leading the coronavirus pandemics and lessons to learn for future threats. *Frontiers in Medecine* 2020. Doi: 10.3389/fmed.2020.00223
7. Woolhouse M, Scott F, Hudson Z, Howey R, Chase-Topping M. Human viruses: discovery and emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 367: 2864-71.
8. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008; 451: 990-3.
9. Afelt A, Devaux C, Serra-Cobo J, Frutos, R. Bats, Bat-Borne Viruses, and Environmental Changes. In: Mikkola H, editors. *Bats*. Intech Open; 2018. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.74377>
10. Wolfe ND, Daszak P, Kilpatrick AM, Burke DS. Bushmeat Hunting, Deforestation, and Prediction of Zoonotic Disease Emergence. *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11(12): 1822-7.
11. Serra-Cobo J. 2015. Factores ecológicos y socioeconómicos de la epidemia del Ébola. In: Mateos O, Tomàs J, editors. *Detrás del Ébola: un enfoque multidisciplinario para un problema global*. Edicions Bellaterra; 2015. p.
12. Serra-Cobo J, Amengual B, Abellán C i Bourhy H. European Bat Lyssavirus Infection in Spanish Bat Populations. *Emerging Infectious Deases* 2002; 8(4): 413-20.
13. Amengual B, Bourhy H, López-Roig M, Serra-Cobo J. Temporal dynamics of European Bat Lyssavirus type 1 and survival of *Myotis myotis* bats in natural colonies. *PLoS ONE* 2007, June, Issue 6, e566. DOI: 10.1371/journal.pone.0000566
14. Pons-Salort M, Serra-Cobo J, Jay F, López-Roig M, Lavenir R, Guillemot D, Letort V, Bourhy H, Opatowski L. Insights into Persistence Mechanisms of a Zoonotic Virus in Bat Colonies Using a Multispecies Metapopulation Model. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e95610. DOI: 10.1371/journal.pone.0095610
15. Vanhomwegen J, Beck C, Despres P, Figuerola A, García R, Lecollinet S, et al. 2017 Circulation of zoonotic arboviruses in equine populations of Mallorca Island (Spain). *Vector Borne and Zoonotic Diseases* 2017; 7(5): Doi: 10.1089/vbz.2016.2042.
16. Ar Gouilh M, Puechmaile SJ, Diancourt L, Vandenbogaert M, Serra-Cobo J, Lopez Roig M, et al. SARS-CoV related Betacoronavirus and diverse Alphacoronavirus members found in western old-world. *Virology* 2018; 517: 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.01.014>

Mortalidad de COVID-19. Tendencias en la evolución de la pandemia

Changing trends in COVID-19 mortality

Tarek Sidawi¹, Javier Garau^{1,2}

1. Servicio de Medicina Interna, Clínica Rotger, Quirónsalud, Islas Baleares
2. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, Barcelona

Correspondencia

Javier Garau

Servicio de Medicina Interna, Clínica Rotger, Quirónsalud

Mallorca. Islas Baleares

E-mail: xgarau@gmail.com

Recibido: 7 - X - 2020

Aceptado: 27 - I - 2021

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.42

Resumen

La mortalidad de la infección por SARS-CoV-2 y del COVID-19 reportados en diferentes partes del mundo varían notablemente, cambian en el tiempo y reflejan, entre otras, las importantes diferencias en las características de la población infectada y la desigualdad en el acceso a la asistencia sanitaria. Analizamos en este artículo la mortalidad de la infección, las tasas de mortalidad de la enfermedad, las diferencias e importancia entre la mortalidad estimada y la mortalidad contada y, por último, la mortalidad comparada entre la gripe y el COVID-19. Las cifras de TMI globales más ajustadas a la realidad son del 0,7%, aproximadamente. Es probable que la verdadera tasa varíe según la región geográfica. Las cifras de mortalidad de la primera oleada se vieron afectadas por la baja capacidad diagnóstica al estar muy restringidas las pruebas diagnósticas mediante PCR. Probablemente hubo muchos más pacientes afectados y fallecidos por la COVID-19 de los reportados, dando lugar a una infraestimación de la mortalidad, explicándose en el caso español las discrepancias entre las cifras de exceso de mortalidad y las cifras oficiales reportadas por el Ministerio de Sanidad de España.

Un resumen provisional de la mortalidad hospitalaria global por COVID-19 es del 15% al 20%, pero esta cifra puede superar el 40% en los pacientes que ingresan en la UCI. En cualquier caso, las tasas de mortalidad varían entre las diferentes cohortes, reflejando diferencias en la confirmación de la infección e identificación de casos, distintos umbrales de hospitalización y diferencias en el pronóstico. La mortalidad hospitalaria va desde menos el 5% de los pacientes hospitalizados menores de 40 años al 35% para los pacientes de 70 a 79 años y mayor del 60% para los pacientes de la franja de edad de 80 a 89 años.

El fracaso de la sociedad civil y de sus líderes políticos, al no tomarse en serio los pasos adecuados para prevenir la transmisión viral, han hecho a las naciones más vulnerables. Si bien la próxima distribución de vacunas efectivas es sin duda un factor de esperanza para el 2021, hay que decir que esta solución no llegará lo suficientemente pronto como para evitar el aumento continuado de hospitalizaciones. La necesidad de que la población se tome de una vez en serio a la enfermedad se hace más perentoria que nunca.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, infección por coronavirus, mortalidad, epidemia.

Summary

The mortality of the CoV-SARS-2 and COVID-19 infection reported in different parts of the world vary considerably, change over time and reflect, among others, the important differences in the characteristics of the infected population and the inequality in the access to healthcare. We analyze in this article the mortality of the infection, the mortality rates of the disease, the differences and importance between the estimated mortality and the counted mortality and, finally, the mortality compared between influenza and COVID-19. The global IMR figures that are more in line with reality are approximately 0.7%. The true rate is likely to vary by geographic region.

The mortality figures of the first wave were affected by the low diagnostic capacity as diagnostic tests by PCR were highly restricted. There were probably many more patients affected and died by COVID-19 than those reported, leading to an underestimation of mortality, explaining in the Spanish case the discrepancies between the excess mortality figures and the official figures reported by the Ministry of Health from Spain.

A provisional summary of global hospital mortality from COVID-19 is 15% to 20%, but this figure can exceed 40% in patients admitted to the ICU. In any case, mortality rates vary between the different cohorts, reflecting differences in the confirmation of infection and identification of cases, different thresholds for hospitalization, and differences in prognosis. Hospital mortality ranges from less than 5% of hospitalized patients under 40 years of age to 35% for patients between 70 and 79 years of age and greater than 60% for patients in the age range of 80 to 89 years.

The failure of civil society and its political leaders, by not taking the proper steps seriously to prevent viral transmission, has made nations more vulnerable. While the upcoming distribution of effective vaccines is undoubtedly a factor of hope for 2021, it must be said that this solution will not arrive soon enough to avoid the continued increase in hospitalizations. The need for the population to take the disease seriously is becoming more urgent than ever.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus Infections, mortality, epidemic.

Introducción

La COVID-19 supone un reto sin precedentes a todos los sistemas de salud del mundo debido a sus modelos de transmisión complejos, a nuestro conocimiento limitado de los factores de riesgo asociados a la mortalidad y a la falta de tratamiento efectivo.

Su espectro clínico varía considerablemente, desde la enfermedad asintomática hasta la neumonía y complicaciones que ponen en riesgo la vida, como son el síndrome agudo de distrés respiratorio del adulto, fallo multiorgánico y finalmente la muerte. Las variaciones en las tasas de hospitalización por COVID y del número de muertes que se reportan en diferentes áreas del mundo y aun en el mismo país, indican las importantes diferencias en las características de la población infectada, la manera de computar las muertes y la desigualdad en el acceso a la asistencia sanitaria.

En este artículo, revisamos la mortalidad de la infección, las tasas de mortalidad de la enfermedad, las diferencias e importancia entre la mortalidad estimada y la mortalidad contada y, por último, la mortalidad comparada entre la gripe y el COVID-19. Con ello se ha pretendido ofrecer una panorámica de la complejidad del asunto y clarificar algunos aspectos que son esenciales a la hora de interpretar las diferentes métricas utilizadas.

Tasas de mortalidad por la infección de SARS-CoV-2

Hay que distinguir entre la tasa de mortalidad de la infección (TMI) de la tasa de mortalidad de los casos por enfermedad (TME). La primera estima el número de muertes entre todos los infectados, incluyendo los pacientes sintomáticos y asintomáticos. Mientras que la TME es extremadamente valiosa para los clínicos, la TMI se utiliza cada vez más en los medios políticos y entre el público no especializado como un estimado de la mortalidad global del COVID-19.

A diferencia de SARS y MERS, con unas tasas de mortalidad del 9,5% y del 34,4% respectivamente, COVID-19 tiene una TME mucho menor. Por el contrario, SARS-CoV-2 es más transmisible, con un número de reproducción de 3 de promedio, y con un número muy superior de muertes globales¹.

En el momento actual, la experiencia del brote en el crucero Diamond Princess, uno de los pocos ejemplos en los que todos los datos están disponibles, la TME fue de 1,8% (13 muertes de 712 casos); si se ajusta por edad para reflejar a la población general, esta cifra se acercaría a 0,5%. Una TME de 0,5% sería todavía 5 veces más alta que la cifra comúnmente citada de 0,1% en la gripe epidémica estacional.

Los datos proporcionados por las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados hasta julio de 2020 indican que la TMI de las poblaciones es de 0,68% (0,53%-0,82%)². Sin embargo, debido a la alta heterogeneidad, es difícil saber si realmente esta cifra está fuera de sesgos. Es probable que, debido a la edad, a las comorbilidades subyacentes en la población, y a otros factores, las tasas de TMI sean diferentes en lugares diferentes. Así, los estudios de mayor calidad y con menos riesgo de sesgos, parecen generar TSI más altas. Es probable que por la edad y quizá por las comorbilidades en la población, haya diferentes TMI debidas a la enfermedad en diferentes sitios.

Otro aspecto clave es como se contabilizan las muertes. Los recuentos de mortalidad oficial se saben que infravaloran las cifras de muerte de tal forma que los países más avanzados y con muy buenos sistemas de contaje, se cree que más del 50% de las muertes por COVID-19 no se reportan.

Además, es muy probable que las cifras de TME estén infrarrepresentadas respecto a la cifra verdadera de mortalidad², punto en el que insistiremos más adelante.

La variante de la espícula D614G se ha convertido en dominante a medida que la pandemia ha ido progresando. Tiene interés el hecho de que alcanza títulos más altos tanto en los cultivos celulares como en cargas virales más altas en los pacientes³. Otras variantes se han asociado a enfermedad más leve⁴ y resta a determinar hasta qué punto estos genotipos impactan sobre la gravedad de la infección. Intriga el hecho que las tasas de mortalidad han ido reduciéndose paulatinamente en el tiempo⁵. Aunque los cambios demográficos, con más infecciones en grupos de edad más jóvenes parecen explicar esta reducción, otros factores contribuyen sin duda, incluyendo las tasas de pruebas diagnósticas, intervenciones no farmacéuticas, inmunidad preexistente, el tiempo atmosférico, mejoras en el manejo y cambios en las cepas circulantes. A este respecto está por determinar el impacto sobre la mortalidad podría tener las últimas variantes recientemente descritas en el Reino Unido y en Sur África a finales de diciembre. Parece que su transmisibilidad es mucho mayor, aunque no así su virulencia⁶. El impacto real de su diseminación resta a determinar.

En resumen, de lo dicho se desprende que las cifras de TMI globales más ajustadas a la realidad son del 0,7%, aproximadamente. Como ya se ha insistido, es probable que la verdadera tasa varíe según la región geográfica.

Tasas de mortalidad por la enfermedad (TME) COVID-19. Primera ola

A primeros de marzo del 2020 se comenzaron a detectar los primeros casos confirmados de infección activa

por SARS-CoV-2 y coincidiendo con ello a registrar los fallecimientos causados por la COVID-19.

En un estudio español multicéntrico de cohortes históricas⁷ sobre las características y predictores de muerte de 4.035 pacientes ingresados por la COVID-19 hasta el 15 de abril, de los cuales el 61% eran varones, con una edad mediana de 70 años, y con una o más comorbilidades en el 74%, se constató durante la primera oleada una evolución a síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) del 31.5, el 18% de los pacientes precisaron ingreso en UCI. La mortalidad hospitalaria fue del 28%, siendo particularmente alta en los mayores de 80 años (54.9%) y en aquellos con tres o más comorbilidades (47.7%). La tasa de mortalidad fue también muy elevada en los pacientes con SDRA (59.3%), en los ingresados en UCI (42.4%) y en los sometidos a ventilación mecánica (45.7%). Además, se identificaron diversos factores predictores de muerte: género masculino, edad avanzada, presencia de hipertensión arterial, obesidad, cirrosis hepática, enfermedad neurológica crónica, cáncer activo, demencia, confusión, baja SatO₂ ajustada por edad, leucocitosis, cociente neutrófilo/linfocito elevado, trombopenia, prolongación del INR, bajo filtrado glomerular y concentraciones elevadas de PCR.

En un estudio italiano representativo de la mortalidad en la primera ola, realizado en un hospital universitario de Milán, las cifras son similares: en la población de 539 pacientes hospitalizados por Covid-19, la mortalidad hospitalaria global fue de un 32%, alcanzando el 44% en pacientes sometidos a ventilación mecánica. Los factores de riesgo de mortalidad en el estudio italiano fueron la edad, la severidad de la infección, el nivel de inflamación medido por biomarcadores, y la presencia de comorbilidades. En conclusión, la primera ciudad europea con una sanidad colapsada al inicio de la pandemia, la severidad de la infección en el momento del ingreso, la edad avanzada de los pacientes, el nivel de inflamación, la presencia de comorbilidades, junto con el insuficiente número de camas en UCI fueron los factores que mejor explican esta elevada mortalidad. Estos datos son útiles a la hora de distribuir los recursos disponibles en los sistemas nacionales de salud y es importante tenerlos presentes en caso de una re-intensificación de la epidemia por Covid-19⁸.

Un estudio descriptivo de casos en el área de Nueva York⁹ que incluía a 5700 pacientes hospitalizados afectados por COVID-19, con una edad mediana de 63 años, de predominio varones, siendo las comorbilidades más frecuentes hipertensión, obesidad y diabetes, el 14.2% precisó cuidados intensivos, un 12.2% requirió ventilación mecánica, un 3.2% precisó terapia de sustitución renal y un 21% fallecieron, llamando la atención que la mitad de los pacientes que precisaron ventilación mecánica fallecieron.

Mortalidad en mujeres gestantes

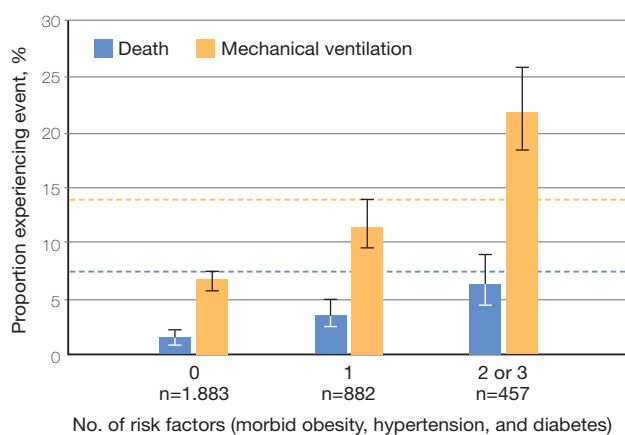
Según una publicación de la CDC durante la primera oleada¹⁰ se monitorizaron las eventualidades clínicas maternas y obstétricas de 558 mujeres gestantes hospitalizadas con COVID-19 que finalizaron su gestación durante ese ingreso, estando el 87.4% en tercer trimestre, el 10.2% en segundo trimestre y el 2.3% en primer trimestre. Una de cada cuatro mujeres de 15-49 años que precisó hospitalización por COVID-19 entre el 1 de marzo y el 22 de agosto del 2020 era gestante. La mitad de las mujeres gestantes COVID-19 positivas al ingreso eran asintomáticas. De las sintomáticas, un 16.2% precisó unidad de cuidados intensivos, un 8.5% precisó ventilación mecánica y un 0.7% (dos gestantes) falleció. La proporción global de gestantes con COVID-19 ingresadas en UCI fue del 7.4%. Se produjo un 2.2% de abortos y se constató una prevalencia de partos pretérmino del 12.6%, superior a la estadística de población general del 2018 (10.0%). El parto pretérmino fue tres veces más frecuente en gestantes sintomáticas que en asintomáticas. De las mujeres hospitalizadas el 42% era de raza hispánica y un 26.5% de raza negra, lo que indica que la severidad parece afectar a determinados grupos étnicos o raciales, quizás en relación con determinantes sociales de salud como ocupación o circunstancias de la vivienda relativas al distanciamiento social, poniendo en riesgo de COVID-19 grave o muerte a determinados grupos étnicos.

Mortalidad en adultos jóvenes

Es importante recalcar que durante la primera oleada en los E.E.U.U. la pandemia de la COVID-19 se cebó rápidamente con adultos jóvenes. Según un estudio observacional multicéntrico de un total de 3.222 hospitalizaciones de adultos jóvenes entre 18 y 34 años excluyéndose gestantes¹¹, se calculó que el 21% precisó cuidados intensivos, el 10% ventilación mecánica y se obtuvo una mortalidad hospitalaria del 2.7% (**Figura 1**), siendo esta evidentemente inferior a la mortalidad por la COVID-19 en adultos de edad avanzada, pero para entender su calibre, se estimó en aproximadamente el doble de la que presentan los adultos jóvenes con infarto agudo de miocardio. La obesidad mórbida, la hipertensión arterial y la diabetes fueron asociados con mayores riesgos de eventos adversos, con mayor riesgo de muerte y ventilación mecánica a más comorbilidades presentes. En el estudio también se constató que más de la mitad de los pacientes hospitalizados eran de raza negra o hispánica, sospechándose severidades desproporcionadas para determinados grupos étnicos o raciales.

Las cifras de mortalidad de la primera oleada se vieron afectadas por la baja capacidad diagnóstica al estar muy restringidas las pruebas diagnósticas mediante PCR. Probablemente hubo muchos más pacientes afectados y fallecidos por la COVID-19 de los reportados, dando lugar a una infraestimación de la mortalidad, explicándose en el caso español las discrepancias entre las cifras de exceso de mortalidad y las cifras oficiales reportadas por el Ministerio de Sanidad de España.

Figura 1: Muertes y ventilación mecánica en adultos jóvenes con o sin obesidad, hipertensión y diabetes mellitus.



A día de 10 de diciembre del 2020, en España se habían notificado un total de 1.720.056 casos confirmados de COVID-19 y 47.344 fallecidos¹². Esto supone una letalidad global del 2.8% desde el inicio de la pandemia. Sin embargo, según el Sistema de Monitorización de la Mortalidad Diaria (MoMo)¹³, sólo en el primer periodo de análisis de exceso de mortalidad (del 10 de marzo del 2020 al 09 de mayo del 2020) y que coincide con la primera oleada de la COVID-19, se observaron 111.253 defunciones para las 66.660 estimadas, con un exceso de mortalidad de 44.593 casos, suponiendo un exceso de mortalidad prácticamente del 67%, afectando fundamentalmente a sujetos de más de 65 años, y sólo teniendo en cuenta la primera oleada.

Mortalidad de la segunda ola

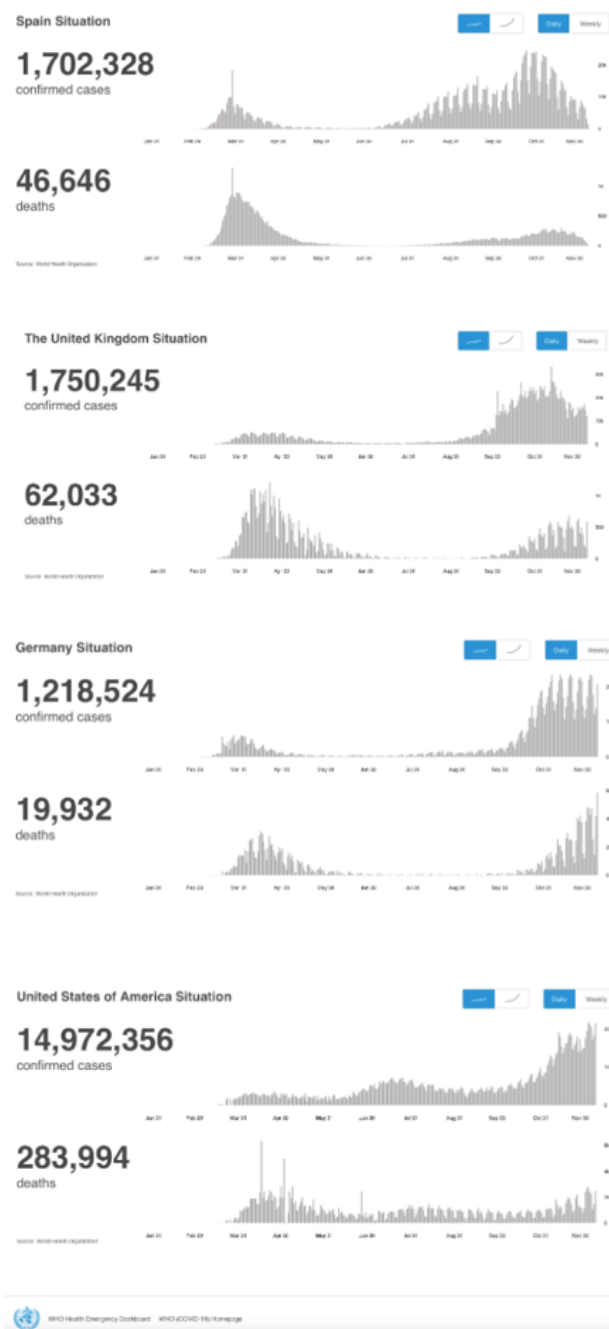
En una primera aproximación, parece que las tasas de mortalidad por COVID-19 se han reducido en muchos países a medida que la pandemia ha ido evolucionando. Aunque los cambios demográficos indican que un mayor número de infecciones ocurren en los grupos poblacionales más jóvenes y que podrían explicar en parte este fenómeno, otros factores contribuyen, incluyendo las tasas del número de pruebas efectuadas, las intervenciones no farmacéuticas, la inmunidad preexistente, el tiempo, la mejora en el manejo, y finalmente, en los cambios de las diferentes cepas circulantes.

La literatura más temprana se ha centrado casi exclusivamente en la información proporcionada por China o la Unión Europea siendo difícil extrapolar los hallazgos a la situación vivida por ejemplo en Estados Unidos, debido a las características demográficas, socioeconómicas y clínicas diferentes, así como a sistemas de salud muy distintos y que afectan a los patrones de uso de estos.

Los datos ofrecidos por la Organización Mundial de la Salud a fecha de 29/11/2020¹⁴, con cifras de casos

confirmados y mortalidad por la COVID-19 en España, Reino Unido, Alemania y Estados Unidos, se reflejan en las gráficas de la **figura 2**. Estas estadísticas sirven para recalcar que la mortalidad a lo largo de la pandemia ha ido cambiando, con cifras muy superiores durante la primera oleada para posteriormente reducirse en la segunda, siendo esto atribuible a la mejora en cuanto a capacidad de detección de casos, dándose entonces cifras de mortalidad menos dramáticas y más ajustadas a la realidad.

Figura 2: Gráficas de incidencia y mortalidad correspondientes a España, Reino Unido, Alemania y Estados Unidos. Organización Mundial de la Salud¹⁸.



España y Reino Unido siguieron caminos similares en cuanto a número de casos globales, si bien Reino Unido detectó menos casos y de forma más tardía en la primera oleada que España, presentando a su vez mayor mortalidad que España (14% respecto 11% aproximadamente), aunque ambas con distribuciones de mortalidad bastante similares. Alemania por su cuenta presentó menor número de casos que España y Reino Unido en la primera oleada, con una mortalidad considerablemente menor que los dos previos (sobre 4.6%).

Los Estados Unidos continúan liderando a nivel mundial en cuanto a número de casos por la COVID-19 pero con una mortalidad en primera oleada rondando el 5%, similar a la de Alemania.

El número de camas de UCI, aparatos de ventilación mecánica, ingresos hospitalarios, y número de ingresos en UCI por día, son importantes predictores de mortalidad en USA, Italia, España y Alemania¹⁵ y probablemente en otros muchos países. Se hace aparente al analizar estos datos, que la autoridad sanitaria deberá asegurarse de que se suministran un mínimo de recursos y que incluyen, personal sanitario, camas de hospital y camas de UCI¹⁵.

Puesto que los certificados de defunción son en general incompletos y con frecuencia inexactos, se hace necesario considerar otros métodos de estimación de la mortalidad debido a enfermedades como el COVID-19. Una métrica útil para este cometido es el número estimado de muertes en exceso esperadas en un periodo definido de tiempo. El número de muertes en una población como los USA ofrece durante el curso anual un patrón extraordinariamente regular, aumentando en los meses de invierno y declinando en verano. Cuando bruscamente surge un acontecimiento tal como una guerra, una hambruna o una pandemia, el exceso de mortalidad puede ser un indicador de la tasa de muerte por este evento. Puesto que este patrón de mortalidad sigue una curva regular similar en muchos otros países, el exceso de mortalidad tiene el valor sobreañadido de facilitar comparaciones internacionales.

En un estudio reciente en USA se ofrece una actualización del estimado del exceso de muertes computado en los últimos meses en los Estados Unidos¹⁶. Así, para los meses de marzo hasta julio, el país sufrió un exceso de 225.000 muertes, lo que supone un 20% más sobre las muertes esperadas. El número de casos reportados de COVID-19, explicaba aproximadamente dos tercios de este exceso de muertes en este periodo. Es importante tener en cuenta que COVID-19 contribuye directa e indirectamente al exceso de mortalidad. La contribución indirecta está relacionada con las circunstancias debidas a la pandemia, como por ejemplo el paciente que sufre un ictus vascular que por miedo a la infección por el virus no acude al Servicio de Urgencias del hospital, por lo que un proceso potencialmente reversible se convierte

en fatal. Cuando parte de este exceso de mortalidad es atribuido a un proceso relacionado con el COVID-19 como por ejemplo neumonía, sin mencionar la presencia de la infección, algunas muertes son computadas como debidas a neumonía sin mencionar COVID-19, representando casos no diagnosticados de la infección viral como causa de muerte.

Un resumen provisional de la mortalidad hospitalaria global por COVID-19 es del 15% al 20%, pero esta cifra puede superar el 40% en los pacientes que ingresan en la UCI. En cualquier caso, las tasas de mortalidad varían entre las diferentes cohortes, reflejando diferencias en la confirmación de la infección e identificación de casos, distintos umbrales de hospitalización y diferencias en el pronóstico. La mortalidad hospitalaria va desde menos del 5% de los pacientes hospitalizados menores de 40 años, al 35% para los pacientes de 70 a 79 años, y es mayor del 60% para los pacientes de la franja de edad de 80 a 89 años.

Las tasas globales de mortalidad por grupos de edad por 1000 casos se muestran en la **tabla I**. Puesto que no todos los que mueren por COVID-19 han sido adecuadamente testados de SARS-CoV-2, el número de muertes por COVID-19 es más alto que el número oficialmente reportado¹⁷.

Tabla I: Casos confirmados de COVID-19, muertes, muertes por 1000 casos por grupos de edad en USA^a.

Age, y	No. Confirmed COVID-19 cases	Deaths from COVID-19	Deaths per 1.000 COVID-19 cases
<18	116.176	50	0.4 ^b
18-29	339.125	385	1.1
30-39	328.249	1.137	3.5
40-49	325.190	2.804	8.6
50-64	482.338	14.316	29.7
65-74	185.942	19.520	105.0
75-84	116.937	24.621	210.5
≥85	98.382	29.999	304.9

a Los datos se han obtenido de la American Academy of Pediatrics para los menores de 18 años, y del CDC para los mayores de 18 años¹⁷

b Los niños suponen un 0% a un 0.6% de todas las muertes por COVID-19 en USA; en 24 estados no se reportaron muertes en niños.

Una aproximación útil para poner los efectos de la pandemia en su contexto es comparar la mortalidad relacionada con el COVID-19 con las causas más importantes de muerte en circunstancias ordinarias¹⁶. En la tabla, se incluyen las tres causas más importantes de muerte para los diferentes grupos de edad desde la infancia hasta la vejez y se especifican las tasas de mortalidad de estas enfermedades durante el periodo que va de marzo hasta octubre de 2020. Se comparan con las cifras de mortalidad de COVID-19 de marzo a octubre de este año.

La tabla muestra que en octubre de 2020 COVID-19 se convirtió en la tercera causa de muerte en el grupo de edad de 45-84 años y la segunda causa de muerte

para aquellos de 85 años o más. En contraste, para los individuos con edades inferiores a los 45 años, otras causas de muerte como sobredosis, suicidio, accidentes, cáncer, y homicidios excedían a las cifras de mortalidad por COVID-19.

En el caso de los adultos de mayor edad, la amenaza del COVID-19 como causa de muerte es en realidad mayor por 3 razones principales: en primer lugar, la tabla presenta el agregado de la tasa de mortalidad durante 8 meses del COVID-19, no la tasa de mortalidad actual. Esta ha ido aumentando progresiva y rápidamente entre el 1 de noviembre y el 13 de diciembre del 2020, donde el número de muertes diarias promedio por COVID-19 se han triplicado, desde 826 a 2430 muertes diarias comparadas con la primavera, y COVID-19 se ha convertido en la causa principal de muerte en Estados Unidos (las tasas de mortalidad diarias para cardiopatía y cáncer, que durante décadas han sido las dos causas principales de muerte, son ahora de aproximadamente 1700 y 1600 por día, respectivamente). Así, esta enfermedad infecciosa produce más mortalidad que la cardiopatía y el cáncer, y probablemente aumentará aún más.

En segundo lugar, el número reportado de muertes por COVID-19 infraestima el exceso de muertes producido por la pandemia, como ya se ha mencionado. Debido a los retrasos en el reportar, la falsa codificación de las muertes por COVID-19 así como un aumento en las muertes no debidas al COVID-19, se estima que el número real de muertes por COVID-19 es un 50% superior a las cifras publicadas¹⁶.

Finalmente, COVID-19, a diferencia de otras causas de muerte dado que es una enfermedad transmisible, tiene un efecto que va más allá del propio individuo, mientras que los individuos que fallecen por homicidio o por cáncer no transmiten el riesgo de morbilidad o mortalidad a la población cercana. Por cada muerte por COVID-19 reportada, se infiere la posibilidad de más muertes entre los contactos estrechos.

Según datos del informe del Servicio de Epidemiología del 26 de diciembre del 2020, con los casos acumulados hasta la fecha la letalidad en Baleares es de un 1,4% (un 1,1% en mujeres y un 1,7% en hombres). Por grupos de edad, la letalidad es de un 18,1% en las personas mayores de 90 años, de un 13,3% en las personas de entre 80 y 89 años, de un 6,5% en el grupo de entre 70-79 años, de un 1,4% en los de 60-69, de un 0,4% en los de 50-59 y de un 0,1 en los de 40-49 años. En cuanto al tipo de tratamiento sanitario que han necesitado los casos, el informe de Epidemiología apunta que un 91% (29.171 casos) ha podido superar la enfermedad en su casa. Un 8% (2.423 casos) han sido ingresados en planta y un 1% (398 casos) han necesitado ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

Mortalidad contada vs. mortalidad estimada. Comparación con gripe.

La mortalidad contada por COVID-19 en España se obtiene a partir de las notificaciones diarias del número de casos confirmados con una prueba diagnóstica positiva de infección activa y fallecidos a causa de la COVID-19, siendo dichas notificaciones efectuadas por los hospitales de cada comunidad autónoma a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Aunque se trate de un método objetivo no está exento de limitaciones, tanto por exceso como por defecto. Por exceso, al poderse incluir pacientes fallecidos sin estar confirmada la COVID-19 (como antes del 11 de mayo en que se aplicaron otras definiciones de caso), arrojando dudas sobre la verosimilitud de dichas cifras de mortalidad, como sucedió durante la primera ola en los E.E.U.U. Y por defecto, ya que existen diversos factores que pueden llevar a infraestimar dicha mortalidad mediante el conteo, como son la escasa disponibilidad de pruebas diagnósticas (especialmente durante la primera ola) o la baja sensibilidad de estas, impidiendo que pacientes fallecidos a causa de la COVID-19 pudieran ser correctamente categorizados y por ende bien contabilizados¹⁸.

La mortalidad estimada por el cálculo del exceso de muertes en España aborda la problemática que genera el método del conteo y permite proveer de información sobre la carga de mortalidad potencialmente relacionada a la COVID-19 durante la pandemia, ya que incluye muertes directa o indirectamente atribuidas a la COVID-19¹⁹. El cálculo de exceso de muertes se define como la diferencia entre el número de muertes observadas durante un periodo de tiempo y las muertes esperadas en el mismo periodo de tiempo, obtenidas a partir de las tendencias históricas de muerte con correcciones por el retraso en las notificaciones. El Sistema de Monitorización de Mortalidad Diaria (MoMo) del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III sigue el modelo de Serfling modificado²⁰. Se obtiene la información sobre mortalidad diaria por todas las causas a partir del Registro General de Registros Civiles y Notarios del Ministerio de Justicia, a partir de 3923 registros civiles informatizados, que representan el 92% de la población española y para realizar las estimaciones de mortalidad se utilizan modelos restrictivos del Instituto Nacional de Estadística (INE) de medias históricas en la mortalidad observada desde el 1 de enero del 2008 hasta un año previo a la fecha actual²¹.

Cabe destacar que en la crisis sanitaria de la COVID-19 se produjeron retrasos en la inscripción de las defunciones en los registros civiles, debido al elevado número de fallecimientos, así como a la repercusión laboral de las medidas del estado de alarma, por lo que con idea de agilizar las notificaciones, la Dirección General de Seguridad Jurídica y Fe Pública del Ministerio de Justicia

emitió una circular para que los registros civiles remitieran diariamente al Ministerio de Justicia las licencias de enterramiento, pero eso sí, sin informar sobre las causas de muerte de los fallecidos²².

Un ejemplo ilustrativo de la metodología de exceso de mortalidad es el informe MoMo del 24 de noviembre del 2020 del Servicio de Monitorización de Mortalidad del Instituto de Salud Carlos III¹³ (**Figura 3**).

En la gráfica de la derecha la línea de mortalidad está dibujada en negro, la línea de mortalidad estimada en azul y el intervalo de mortalidad al 99% en la banda azul. Puede observarse un exceso de mortalidad por encima de la estimada representado como un pico marcado en la primera ola, y en la segunda ola una curva sin pico.

En la tabla de datos puede observarse que para el primer periodo estudiado se recoge un exceso de mortalidad total de 44.593 fallecimientos (66.9% de defunciones en exceso) y para el segundo periodo dicho es de 22.012 fallecimientos (17.3% de defunciones en exceso), lo que en total suman 66.605 defunciones por encima de las estimadas. Los excesos de mortalidad se han concentrado en los grupos de edad de mayores de 74 años y entre 65 y 74 años, y en ambos periodos el exceso ha sido superior en mujeres que en hombres. La actualización número 260 sobre la del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en relación con la COVID-19 del 27/11/2020 presenta los datos totales

de fallecidos desde el inicio de la pandemia, esto es, 44.668. La diferencia entre ambos métodos es de 21.937 fallecimientos, que si bien no todos pueden adscribirse a la COVID-19, el exceso de mortalidad permite inferir una mortalidad más ajustada a la realidad de la pandemia.

El proyecto de salud pública para la monitorización de la mortalidad en Europa se denomina EuroMomo²³, está centralizado en el Statens Serum Institute en Dinamarca y cuenta con una red de 29 socios entre los que se encuentra España. Permite detectar y medir en tiempo real los excesos de mortalidad debidos a gripe y otras amenazas de salud pública entre los países europeos participantes. A continuación (**Figura 4**), se muestra el ejemplo del exceso de mortalidad (para todas las edades) en España.

El exceso de mortalidad viene usándose como método de seguimiento de la mortalidad por gripe desde hace un siglo, siendo el método aconsejado por la OMS frente al conteo a nivel nacional. Un metaanálisis de 103 estudios de mortalidad asociada a gripe arroja valores de mortalidad estimada por exceso de muertes que varían de 3 a 81 por 100.000 personas en periodos estacionales y de -1 a 31 por 100.000 personas en periodos pandémicos²⁴, siendo recomendable la estandarización en la metodología utilizada a fin de poderse llevar a cabo comparaciones válidas entre las estimaciones realizadas.

Figura 3: Informe MoMo del 24 de noviembre del 2020 del Servicio de Monitorización de Mortalidad del Instituto de Salud Carlos III¹³.

Periodo de exceso de mortalidad	Población	obs N	est N	exc N	exc %
10/03/2020 al 09/05/2020	todos	111.253	66.660	44.593	66.9
	hombres	55.815	33.417	22.398	67.0
	mujeres	54.377	31.650	22.728	71.8
	edad < 65	11.773	9.283	2.490	26.8
	edad 65-74	14.438	9.162	5.276	57.6
edad > 74	85.042	47.815	37.227	77.9	
20/07/2020 al 23/11/2020	todos	149.038	127.026	22.012	17.3
	hombres	76.216	63.952	12.264	19.2
	mujeres	72.662	59.697	12.965	21.7
	edad < 65	20.961	18.934	2.027	10.7
	edad 65-74	20.534	17.894	2.640	14.8
edad > 74	107.551	89.551	18.000	20.1	

obs N: número de defunciones observadas en el periodo comprendido entre la fecha de inicio y fin del exceso
est N: número de defunciones estimadas, en el periodo comprendido entre la fecha de inicio y fin del exceso
exc N: número de defunciones en exceso (observadas por encima de las estimadas) en el periodo
exc %: porcentaje de defunciones en exceso en el periodo

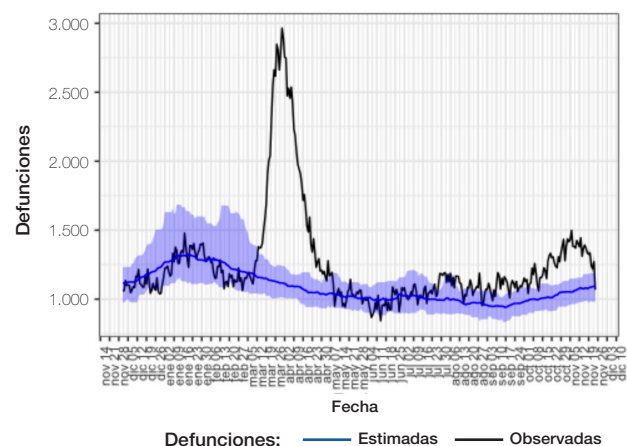
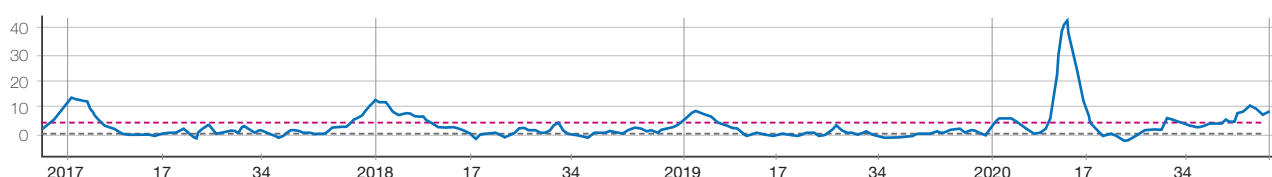


Figura 4: Exceso de mortalidad (para todas las edades) en España. La punta detectada a comienzos de 2020 ejemplifica el impacto del COVID-19, comparada con los años 2017, 2018 y 2019.

España



El fracaso de la sociedad civil y de sus líderes políticos, al no tomarse en serio los pasos adecuados para prevenir la transmisión viral, han hecho a las naciones más vulnerables. Si bien la próxima distribución de vacunas efectivas es sin duda un factor de esperanza

para el 2021, hay que decir que esta solución no llegará lo suficientemente pronto como para evitar el aumento continuado de hospitalizaciones. La necesidad de que la población se tome de una vez en serio a la enfermedad se hace más perentoria que nunca.

Bibliografía

- Rajgor D, Lee M, Archueta N, Bagdasarian S, Quek S. The many estimates of the 275 COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jul; 20(7): p. 776-7.
- Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *Int J Infect Dis.* 2020 Dec; 101: p. 138-48.
- Korber B, Fischer W, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 2020 Aug; 182(4): p. 812-27.
- Young B, Fong S, Chan Y, Mak T, Ang L, Andersson D, et al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 396(10251): p. 603-11.
- Grech V, Cuschieri S. COVID-19: A global and continental overview of the second wave and its (relatively) attenuated case fatality ratio. *Early Hum Dev.* 2020 Oct; 105211.
- Kirby T. New variant of SARS-CoV-2 in UK causes surge of COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2021 Feb; 9(2): p. e20-e21.
- Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Nov; 26(11): p. 1525-36.
- d'Arminio Monforte A, Tavelli A, Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Castoldi R, et al. The importance of patients' case-mix for the correct interpretation of the hospital fatality rate in COVID-19 disease. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov; 100: p. 67-74.
- Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, Crawford J, McGinn T, Davidson K, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 May; 323(20): p. 2052-9.
- Delahoy M, Whitaker M, O'Halloran A, Chai S, Kirley P, Alden N, et al. Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 13 States, March 1-August 22, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Sep; 69(38): p. 1347-54.
- Cunningham J, Vaduganathan M, Claggett B, Jering K, Bhatt A, Rosenthal A, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *AMA Intern Med.* 2020 Sep; 9: p. e205313.
- Sanitarias. MdScCdAyE. Actualización nº 268. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 10-12-2020. [Online].; 2020. Available from: https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_268_COVID-19.pdf.
- MoMo. Vigilancia de excesos de mortalidad por todas las causas. Informe a fecha 24 de noviembre del 2020. [Online].; 2020. Available from: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/MoMo/Documents/informesMoMo2020/MoMo_Situacion%20a%2024%20de%20noviembre_CNE.pdf.
- World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [Online]. Available from: <https://covid19.who.int>.
- Cobre A, Böger B, Vilhena R, Fachi M, dos Santos J, Tonin F. A multivariate analysis of risk factors associated with death by Covid-19 in the USA, Italy, Spain, and Germany. *Z Gesundh Wiss.* 2020 Oct; 19: p. 1-7.
- Woolf S, Chapman D, Sabo R, Weinberger D, Hill L, Taylor D. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-July 2020. *JAMA.* 2020 Oct; 324(15): p. 1562-4.
- Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA.* 202 Aug; 324(8): p. 782-93.
- Weinberger D, Chen J, Cohen T, Crawford F, Mostashari F, Olson D, et al. Estimation of Excess Deaths Associated With the COVID-19 Pandemic in the United States, March to May 2020. *JAMA Intern Med.* 2020 Oct; 180(10): p. 1336-44.
- CDC. Excess Deaths Associated with COVID-19. National Center for Health Statistics. [Online].; 2020 [cited 2020 11 29]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid19/excess_deaths.htm.
- Flores V, León-Gómez I, Delgado-Sanz C, Jiménez-Jorge S, Simón F, Gómez-Barroso D, et al. Exceso de mortalidad relacionado con la gripe en España en el invierno de 2012. *Gac Sanit.* 2015 Jul-Aug; 29(4): p. 258-65.
- MoMo. Monitorización de la Mortalidad. [Online].; 2020 [cited 2020 11 29]. Available from: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/MoMo/Paginas/MoMo.aspx>.
- Tejeira-Alvarez R, León-Sanz M, Castro-Herranz S, Floristán-Floristán Y, Salazar-Lozano M, Moreno-Iribas M. La certificación de la defunción de casos de COVID-19 en España. *Rev Esp Med Legal.* 2020 Jul-Sep; 46(3): p. 101-8.
- EuroMoMo. [Online].; 2020 [cited 2020 11 29]. Available from: <https://www.euromomo.eu>.
- Li L, Wong J, Wu P, Bond H, Lau E, Sullivan S, et al. Heterogeneity in Estimates of the Impact of Influenza on Population Mortality: A Systematic Review. *Am J Epidemiol.* 2018 Feb; 187(2): p. 378-88.

Comparison of low-dose ketamine intravenous infusion with spinal anesthesia in pain control of mothers being a candidate for painless labor

Comparación de la infusión intravenosa de ketamina en dosis bajas con anestesia espinal en el control del dolor de madres candidatas a un trabajo de parto indoloro

**Somayeh Nikfar¹ , Ramin Parviz Rad² , Saeid Soltani³ ,
Yousef Shah Taheri³ , Alireza Kamali³ **

1. Department of Gynecology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2. Department of Emergency Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

3. Department of Anesthesiology and Critical Care, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Correspondencia

Alireza Kamali

Department of Anesthesiology and Critical Care

Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Tel.: 00989181622810

E-mail: Alirezakamali849@gmail.com

Recibido: 30 -X - 2020

Aceptado: 12 - I - 2021

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.50

Abstract

Objective: Relieving severe pain during labor has a positive effect on its process. Recognition of maternal and neonatal complications and the effect of reducing pain intensity in different methods of anesthesia requires consideration. Therefore, this study aimed to compare low-dose ketamine intravenous infusion with spinal analgesia in controlling labor pain.

Methods: The study was designed as a clinical trial. The number of 100 patients were randomly divided into two groups of 50. In the ketamine group, 0.2 mg/kg of Ketamine per kilogram of the mother's weight was injected simultaneously with the onset of the active phase and continued until the end of labor and the baby's removal from the cervix. Data analysis was performed based on SPSS-19 software.

Results: There was a significant difference between the two groups in terms of the mean pain scores of the patients so that the mean visual analog scale (VAS) of the patients from 10 minutes after the intervention to the end of labor in the spinal group was significantly lower than the ketamine group ($P = 0.01$, $P = 0.02$). The mean of the active gestational phase in the ketamine group was longer than the low-dose spinal group ($P = 0.01$), but the second gestational phase's mean was longer in the low-dose spinal group, unlike the active gestational phase ($P = 0.03$).

Conclusion: Considering the results obtained in this study, it seems that in the case of knowledgeable acceptance of the receiving spinal injection by the pregnant woman, this method is more effective due to its better anti-pain effect and no neonatal complications. Therefore, it is recommended that low-dose spinal be used for women to reduce pain.

Key words: Ketamine, infusions intravenous, analgesia, labor pain.

Resumen

Objetivo: El alivio del dolor intenso durante el parto tiene un efecto positivo en su proceso. Hay que tener en cuenta las complicaciones maternas y neonatales y el efecto de la reducción de la intensidad del dolor en los distintos métodos de anestesia. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo comparar la infusión intravenosa de ketamina a dosis bajas con la analgesia espinal en el control del dolor del parto.

Material y métodos: El estudio se diseñó como un ensayo clínico. Se dividieron aleatoriamente 100 pacientes en dos grupos de 50. En el grupo de ketamina, se inyectaron 0,2 mg/kg de ketamina por kilogramo de peso de la madre simultáneamente con el inicio de la fase activa y se continuó hasta el final del parto y la extracción del bebé del cuello uterino. El análisis de los datos se realizó con el programa informático SPSS-19.

Resultados: Hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a las puntuaciones medias de dolor de las pacientes, de manera que la media de la escala visual analógica (EVA) de las pacientes desde los 10 minutos después de la intervención hasta el final del parto en el grupo de espinal fue significativamente menor que en el grupo de ketamina ($p = 0,01$, $P = 0,02$). La media de la fase gestacional activa en el grupo de ketamina fue más larga que en el grupo de dosis bajas de espinal ($p = 0,01$), pero la media de la segunda fase gestacional fue más larga en el grupo de dosis bajas de espinal, a diferencia de la fase gestacional activa ($p = 0,03$).

Conclusiones: Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este estudio, parece que en el caso de que la gestante acepte con conocimiento de causa recibir la inyección espinal, este método es más eficaz por su mejor efecto antidolor y sin complicaciones neonatales. Por lo tanto, se recomienda el uso de dosis bajas de espinal para las mujeres para reducir el dolor.

Palabras clave: Ketamina, infusiones intravenosas, analgesia, dolor de parto.

Introduction

Labor is one of the most critical events in a woman's life accompanied by acute pain¹. Fear of this pain usually leads to reluctance to natural birth among women. This pain is normal and does not arise from pathological conditions². Uterine contractions and cervical dilatation cause this pain through the sympathetic nerves of the visceral organs that enter the spinal cord from T10 to L1. In the later gestational phase, the elongation of the perineum transmits pain through peduncle nerves and S2 nerve to S4^{3,4}. Pain is caused by significant physiological changes in cardiopulmonary function and increased oxygen consumption. It is also associated with neurodegenerative stress responses and adverse effects on uterus function and uteroplacental circulation⁵. Labor pain may have a negative effect on the relationship between the mother and the baby in the first days of pregnancy⁶, and it has been shown that relieving pain during labor has positive effects on the process of labor. Also, possible increasing stress reduces catecholamine, reduces cervical dilatation, and makes labor more tolerable².

Painless labor is performed in two ways, pharmacologically and non-pharmacologically. Non-pharmacological methods such as acupuncture, ice massage on the hands, and hypnosis are possible. The painless pharmacological methods include both systemic and neuraxial methods. Systemic ones include inhaling methods such as nitric oxide and intravenous methods with narcotic drugs such as pethidine, sufentanethyl, and non-narcotic drugs such as ketamine non-steroidal anti-inflammatory drugs. The neuraxial method also includes spinal, epidural and, combined spinal-epidural methods⁸. Studies have shown that an ideal method for pain relief should not interfere with uterine contractions and labor progress and should not increase the chances of cesarean section. Also, it should not lead to respiratory depression for the newborn, and inappropriate effects on the mother and the genital and it should be prescribed easily⁹.

Ketamine is one of the anesthetics that, in addition to its hypnotic effect, has an anti-pain effect. Ketamine in low dose does not lead to anesthesia, but it keeps its anti-pain effects, and respiratory depression could not occur in this dose¹⁰. Some studies have illustrated that Ketamine in low does some positive effects on pain relief in labor, and it does not increase the duration of the labor and the chance of cesarean section². In several studies, Ketamine has been used in different doses, and different ways, including intravenous, oral, intramuscular, intranasal, subcutaneous, anal, and epidural, and in some cases prescribed with morphine^{11,12} and in some studies have been prescribed in low doses (less than 2 mg per kilogram of body weight in intramuscular use and less than 1 mg per kilogram of body weight in intravenous use)¹³. In this case, minimal research has been done on the effect of low doses of

Ketamine (0.5 mg of t per kilogram of body weight)^{14,15,16}. As Ketamine is a phenol-cycloleline analog, high doses can cause some side effects such as hallucinations, nightmares, increased bronchial secretions, and increased brain pressure¹⁶. It has been suggested that low-dose use may be associated with earlier diagnosis and fewer complications, as well as appropriate postoperative pain relief¹⁷. Considering the above, in this study, we intend to compare the effect of low-dose ketamine intravenous infusion with spinal anesthesia on painless labor and measure these two methods' side effects.

Materials and Methods

The present study was designed as a clinical trial. The test population was selected from the patients admitted for natural labor at Taleghani Hospital in Arak-Iran. The sampling method was convenience sampling with entry and exit criteria. The data collection tool was collected as a checklist.

Inclusion criteria

1. Singleton pregnancy.
2. Gravidity I.
3. The onset of the active gestational phase.
4. Display of cephalic embryos.
5. Pregnancy age equal to or more than 37 weeks.

Exclusion criteria

1. Gravidity equal to or more than 2.
2. Twin and multiple pregnancies.
3. Contraindications for spinal anesthesia, such as local infection of anesthesia spot.
4. Eclampsia blade.
5. Distortion.
6. Thrombocytopenia less than 80,000.
7. Midwifery contraindication for natural labor such as the presence of placenta previa, breech , transverse prosthetics, history of cesarean section .
8. Having any underlying disease such as heart disease, high blood pressure, asthma, kidney or psychiatric illness.
9. Having a drug allergy background to Ketamine or any of the drugs used to cause pain relief

How to calculate the sample size and number?

According to the formula, the sample size was estimated 40 people in each group, which with an estimated 20% decline, 50 people in each group was required.

$$n = \frac{2(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 (s_1^2 + s_2^2)}{d^2}$$

$$S1=8 \quad S2=16 \quad d =8 \quad n1=n2=40$$

In this study, 100 patients considering entry and exit criteria and providing the necessary information about the plan who expressed their consent about painless labor were entered and randomly divided into two groups with equal numbers (50 people in each group) divided. With the onset of the active gestational phase, the patients in both groups were ready for labor. In the ketamine group, 0.2 mg/kg of Ketamine was infused per kilogram of maternal weight as an infusion simultaneous with the active phase's onset and continued until the end of labor and the baby's removal of the cervix. In the spinal group, the patients were hospitalized after receiving fluid in a sitting position from the L4-L5 or L5-S1 space through the Bibran G25 spinal needle by 100 micrograms of Ketamine, the volume of which was increased to 5 mL with distilled water.

The mothers underwent permanent monitoring of fetal heart rate (FHR) during labor, and the progress of labor was investigated by a female resident who did not know how to receive the combination of Spanish anesthetic but about the method of controlling complications, pain relief, anesthesia, and the movement of the cases was instructed. Cesarean section indications in this study included fetal distress and no progression of labor. In cases where the mother and embryo were indicated for a cesarean section, a cesarean section's conditions were available. Sensory level with the needle (based on the level of surface marks such as umbilical surface T10, T6 gypsum level, between the umbilicus, T8 gasified) and motor level (based on Bromage degree) by observing their muscular force (lower limb movement from leg lift and pressure resistance to its immobility) were investigated. The amount of pain based on the VAS from 0 to 100 before, during, and after the labor was determined. Maternal monitoring, including blood pressure, the duration of the second gestational phase, and the total labor duration, was recorded. 1 to 2 hours after the labor, the mother's vital signs, including heart rate, respiratory rate, pain, and blood pressure, were re-measured and recorded. Infant monitoring, including neonatal Apgar, was performed and recorded at 1 and 5 minutes after birth and FHR.

Data analysis

Data analysis was performed based on SPSS-19 software, and in the analysis of the results, average indicators, standard deviation, criterion error, frequency percentage were used. For possible analytical analysis, a covariance test, chi-square test, independent t-Test, or nonparametric equivalent were used to compare the mean.

Ethical Considerations

A written application was received from the officials of the university to be introduced to the research centers. The study's purpose was described for all the research units,

and written consent was obtained. The information of all the patients was kept confidential with the project executor. At all the research stages, all ethical statements were included in the Helsinki Research center and the Ethics Research Committees of the University of Medical Sciences.

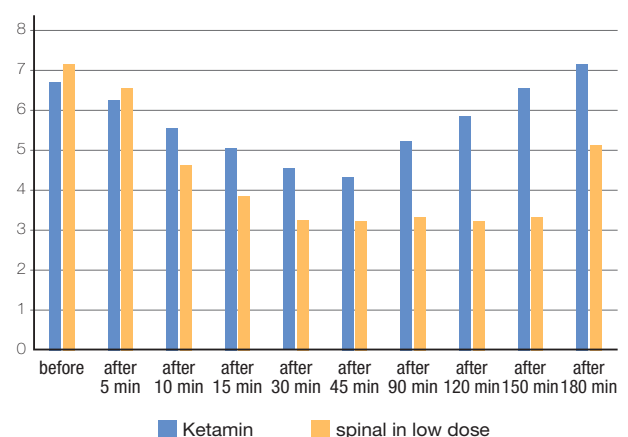
Result

The results of comparing the mean age and gestational age of the patients being a candidate for painless labor in the ketamine group were 24.6 ± 4.9 years and 38.85 ± 5.9 weeks, respectively, and in the spinal group were 23.9 ± 5.6 years, and 38.22 ± 6.3 weeks, and according to the results obtained between the groups, there was no significant difference between them in terms of mean age ($P = 0.4$) and mean gestational age ($P = 0.6$). The mean age of patients was approximately 24 years, and the mean gestational age was 38.5 weeks.

Comparison of mean arterial pressure (MAP) before the intervention and postpartum in the patients in the ketamine group was calculated as 80.3 ± 7.8 and 89.5 ± 8.3 , respectively. The MAP before the intervention and postpartum was not significantly different between the groups, and the MAP before the intervention was 81 and for postpartum was 89 mm Hg ($P = 0.4$).

According to **figure 1**, there was a significant difference between the two groups in terms of mean pain scores of the patients (i.e., VAS), so that the mean VAS of the patients from 10 minutes after the intervention to the end of labor in the spinal group with a low dose, was significantly less than the ketamine group ($P = 0.01$, $P = 0.02$).

Figure 1: Comparison of mean pain score of patients being candidates for painless labor.



According to **table I**, there was no significant difference between the two groups in terms of the mean FHR of the patients, so that the mean FHR of the patients at almost all labor times between the two groups was almost the same ($P = 0.4$) ($P = 0.2$).

Table I: Comparison of mean FHR of the patients being candidates for painless labor.

FHR score/ group	Ketamine group low dose	Spinal group	P-value
FHR before intervention	135.2±10.1	133.6±9.8	P=0.2 No significant
FHR 5 min after intervention	136.8±9.8	135.3±8.7	P=0.4 No significant
FHR 10 min after intervention	135.2±9.9	136.3±9.3	P=0.4 No significant
FHR 15 min after intervention	134.1±10.3	134.6±9.8	P=0.6 No significant
FHR 30 min after intervention	134.7±8.8	135.5±9.7	P=0.4 No significant
FHR 45 min after intervention	133.6±8.9	132.9±9.9	P=0.4 No significant
FHR 90 min after intervention	128.8±10.1	130.4±8.9	P=0.2 No significant
FHR 120 min after intervention	128.6±8.9	131.3±8.6	P=0.2 No significant
FHR 150 min after intervention	129.2±8.8	130.6±9.2	P=0.4 No significant
FHR 180 min after intervention	128.9±9.3	130.1±7.9	P=0.4 No significant

Comparison of the mean active gestational phase and the second gestational phase in the patients being candidates for painless labor in two infusion groups of low-dose Ketamine and spinal was investigated based on the minute, and according to the results, the mean of active gestational phase in the ketamine group was 102.91 ± 9.4 longer than the spinal group 87.5 ± 7.9 ($P = 0.01$) but the mean of the second gestational phase, unlike the active gestational phase in the spinal group 28.7 ± 6.2 , was longer than the ketamine group 20.4 ± 4.8 ($P = 0.03$) and was statistically significant in both cases.

Comparison of the mean score of the satisfaction of the patients being candidates for painless labor in the two infusion groups of low-dose Ketamine and spinal was investigated in terms of minutes, and a significant difference was observed between the two groups and the mean satisfaction score in the spinal group was 2.4 ± 0.89 significantly higher than in the 0.91 ± 0.68 the ketamine group ($P = 0.01$).

In **table II**, the comparison of the mean Apgar minute at minutes 1 and 5 in infants, the patients being candidates for painless labor in the two infusion groups of low-dose Ketamine and spinal was investigated per minute, and according to the table, there was not a significant difference between the two groups' infants in terms of Apgar at minutes 1 and 5 in infants ($P = 0.4$).

Table II: Comparison of the mean Apgar minutes 1 and 5 of infants, patients being candidates for painless labor.

Mean gestational phase/ group	Ketamine group low dose	Spinal group	P-value
Mean Apgar min 1	9.1±1.2	9.3±1.1	P=0.4 No significant
Mean Apgar min 5	9.9±1.85	9.8±1.2	P=0.4 No significant

Discussion

Labor pain is one of the most common problems and is an essential factor in maternal dissatisfaction^{18, 19}. The severity of pain depends on several factors such as the type and duration of labor, the type of used anesthesia used, and the applied painless method^{20, 21}. As a result, the present study aimed to compare low-dose ketamine intravenous infusion with spinal analgesia in controlling labor pain among the mothers being candidates for painless labor.

During this study, it was found that there was no significant difference between the two groups in terms of mean age and mean gestational age and the mean age of the patients was approximately 24 years, and the mean gestational age was 38.5 weeks ($P = 0.6$, $P = 0.4$). One of the essential factors in selecting the type of pain-relieving method for pregnant women is its safety for the mother in hemodynamics. According to the obtained results between the two groups, the comparison of the MAP before intervention and postpartum in the patients did not show a significant difference ($P = 0.4$). According to the results, our study has similar results to the results of Krishna Jagatia et al. It should be noted that the increase in blood pressure in the ketamine group with cardiovascular effects, which is due to the increase in blood pressure without contact with the dose of the drug, is justifiable¹⁰.

In general, the changes in the pregnant woman's hemodynamic status in the normal range in both groups indicate that the ability to perform both methods is not dangerous for the mother. Another significant point in choosing the type of painless natural labor method is to maintain the embryo and newborn's health. Our study showed that no significant difference was observed between the two groups in terms of FHR changes so that the mean FHR of the patients at almost all labor time was almost the same ($P = 0.4$, $P = 0.2$). These findings show that the effects of Ketamine are low and safe on the FHR. Our paper's results are similar to previous articles by Maroof, Khoshraftar, and colleagues^{22, 23}.

The mean of the active gestational phase in the ketamine group 102.91 ± 9.4 was longer than the spinal group 87.5 ± 7.9 ($P = 0.01$), but the mean of the second gestational phase, unlike the active gestational phase in the spinal group 28.7 ± 6.2 was longer than the ketamine group 20.4 ± 4.8 ($P = 0.03$), as the article by Jagatia Krishna et al., who used low doses of Ketamine for labor².

There was a significant difference between the two groups in terms of mean VAS of the patients so that the mean VAS of the patients was significantly lower than the intravenous group from 10 minutes after the intervention until the end of labor in the spinal group ($P = 0.02$, $P = 0.01$). In a study conducted by Khoshraftar *et al.*, the

results showed that spinal cord ketamine alone could cause pain during labor, which is similar to our study, and in 2009, in a study entitled "The effect of ketamine for relieving labor pain" by Joselyn *et al.*, 30 samples at Whittington Hospital in London were evaluated. As a result of this study, low-dose ketamine injections were found to relieve acceptable labor pain in the mothers and with good results in the infant. However, more studies are needed to evaluate the effectiveness and side effects of ketamine-related pain relief²⁴, and in 2014 a study entitled "Study of the Effect of Oral Ketamine to Reduce Pain During Natural Labor in Nigerian Patients" by Okorie *et al.*, was stated that the use of low doses of Ketamine to reduce side effects should be further investigated²⁵. The results were consistent with our study. In India (2013), a study entitled "Study of the effect of low-dose ketamine for pain relief - a preliminary study of 100 patients" by Jagatia *et al.*, a low dose of Ketamine was used, and no side effects have been reported in both mother and infant. It also did not affect the timing of the labor process. Because receiving Ketamine reduces maternal pain and reduces maternal fatigue, and patients receiving Ketamine are very cooperative during labor, thus facilitating the labor process and medical care². Comparison of the mean score of the satisfaction of the patients being candidates for painless labor in the two infusion groups of Ketamine with a low dose and fentanyl was examined in terms of minutes, and a significant difference was observed between the two groups and the mean satisfaction score in the fentanyl group 2.4 ± 0.89 was significantly higher than in the ketamine group 0.91 ± 0.68 ($P = 0.01$).

The infant's Apgar values were not significantly different in the first and fifth minutes ($P = 0.4$). However, it shows a lack of any neonatal side effects in both groups, similar to the previous articles in which the use of Ketamine did not affect the infant's Apgar in the first and fifth minutes. Taken being ineffective on Apgar, each method is considered a safe method for infants⁵.

Conclusion

In general, considering the results obtained in this study, it is considered that this method is more effective due to its better anti-pain effect and fewer maternal and neonatal side in the case of knowledgeably accepting spinal injection by the pregnant woman effects. However, the intravenous method can also be used as an easy, reliable, effective, and pain-relieving method at a moderate level and without neonatal side effects. Therefore, it is recommended that low-dose spinal be used for women to reduce pain.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Department of Anesthesiology and Critical Care, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran, for the significant supports.

References

1. Mirville V, Fourcade O, Girolami JP, Tack I. Opioid induced hyperalgesia in mice model of orthopedic pain: preventive effect of Ketamine. *Br J Anesth* 2010; 104(2):231-8
2. Krishna Jagatia JM, Neha Patel. LOW-DOSE KETAMINE FOR PAINLESS LABOUR: A COMPARATIVE STUDY OF 100 PATIENTS. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2013; 2(3):707-11.
3. Cunningham F.H, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, D'ashaj S, Hoffman BL, et al. *Obstetrical Analgesia And Anesthesia*.In:Williams Obstetrics.24 ed.McGraw Hill Education;2014.p.20-504.
4. Pamela F, Mark DR. *Anesthesia for Obstetrics* In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*.8 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2015. p. 56-2327.
5. Ahmed EH, Hiam A, Magdi A, Fikria S, Mahmoud E, karim HI. Intravenous infusion of paracetamol versus intravenous pethidine as an intrapartum analgesic in the first phase of Labor.10-118;7; 2012.
6. Sadiya A, Muhammad W, Attiya A, Nargis D, Sajjad A. Effect of epidural analgesia on labor and its outcomes. *Jayub med coll Abbotabad*.50_146 :1(27; 2015.
7. Keshin HL, Keshin EA, Tabuk M, Caglar GS. Pethidine versus tramadol for pain relief during labor. *Int J Gynaecol obstet*.6-82;11;2003.
8. Pandya ST. Labouranalgesia: recentadvances. *Indian J Anesth*.8-54;400; 2010.
9. Minty RG, Ien K, Alana M. Single-dose intrathecal analgesia to control labourpain.*Canadian Family Physician*.575 -53;437 ;2007.
10. Jaap V, Elske S, Marije R. *Intravenous Anesthetics* In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 8 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2015. p. 49_845.
11. Kim RH. Ketamine as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2002;16(3):27-35.
12. Madineh H REM, Ghaherei H, Akhlaghi M, Gangi F. The effect of intravenous low dose ketamine on postoperative pain. *Shahrekord University of medical sciences journal*. 2005; 7(2):29-34.
13. Schmid R SA, Katz J. Use and efficacy of low-dose Ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*. 1999;82(2):111-25.
14. Kwok RF LJ, Chan MT, Gin T, Chiu WK. Preoperative Ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg*. 2004;98(4):1044-9.
15. Ivani G VC, Tonetti F. Ketamine: a new look to an old drug. *Minerva Anesthesiol*. 2003;69(5):468-71.
16. Argiriadou H HS, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M, et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S+-ketamine. *Anesth Analg*. 2004;98(5):1413-8.
17. McGlone RG HM, Joshi M. The Lancaster experience of 2.0 to 2.5 mg/kg intramuscular ketamine for paediatric sedation: 501 cases and analysis. *Emerg Med J*. 2004;21(3):290-5.
18. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D.Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010;83(1):11-25. 2.
19. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Miaskowski C, Padilla G, Paul SM, Rodríguez-Ortiz P,et al. Efficacy of small doses of Ketamine with morphine to decrease procedural pain responses during open wound care. *Clin J Pain* 2011;27(7):561-6.
20. Honarmand A, Safavi M, Karaky H. Preincisional administration of intravenous or subcutaneous infiltration of low dose ketamine suppresses post operative pain after appendectomy. *J Poul Res* 2012;5(1):1-6.
21. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, GonzálezGuillermo T, Feria M. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1:1 ratio. *J Pain Symptom Manage* 2011;41(6):1098-105.
22. Maroof M, Hakim, Seema, Khan RM, Ahmed SM. Low Dose Ketamine Infusion Is Effective In Relieving Labor Pain. *Anesthesia & Analgesia*.9-86:380; 1998.
23. Khoshraftar A, Moazami F, Ashrafi B. Evaluation of the effect of single dose sputum inside the spinal cord on the duration of labor and analgesia of pregnant women in the first abdomen. *Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences and Health Services*. 2008; 1(47): 6-22.
24. Joselyn AS, Joel S. Ketamine for labour analgesia. *Correspondence*. 2009:122-23.
25. Okorie O EH, Iroezindu MO, Obuna JA, Okike CO. Evaluation of Oral Ketamine for Pain Relief during Normal Labour in Nigerian Parturients. *JMSCR*. 2014;2(5):904-25.

El cáncer orofaríngeo

Oropharyngeal cancer

Carmen Vidal¹, Javier Cortés² 

1. Profesora de Medicina Oral y Periodoncia de la Escuela Universitaria de Odontología ADEMA.

2. Comité Técnico Nacional de la Asociación Española contra el Cáncer. Presidente de la Junta de Islas Baleares.

Correspondencia

Javier Cortés

Alfonso el Magnánimo, 29; 07004 - Palma, Islas Baleares

E-mail: cortes@oce.es

Recibido: 26 -XI - 2020

Aceptado: 8 - I - 2021

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.56

Resumen

Se actualizan los aspectos epidemiológicos, etiológicos y preventivos primarios y secundarios del cáncer orofaríngeo.

Palabras clave: Cáncer, orofaringe, epidemiología, causalidad, prevención primaria, prevención secundaria.

Abstract

The epidemiological, etiological and primary and secondary preventive aspects of oropharyngeal cancer are updated.

Key words: Neoplasms, oropharynx, epidemiology, causality, primary prevention, secondary prevention.

Epidemiología

La **tabla I** recoge la incidencia y la mortalidad por cáncer orofaríngeo (COF) registradas en España e Islas Baleares en 2019 y también en 2012¹

Tabla I

	2012		2019	
	Incidencia	Mortalidad	Incidencia	Mortalidad
España	1066	419	1189	484
Islas Baleares	24	7	27	10

Estas cifras sitúan al COF entre los 30 cánceres más incidentes, precedido por el cáncer de cérvix y seguido por el cáncer de vulva, dos cánceres ginecológicos. En consecuencia el COF no representa dadas estas cifras un problema de Salud Pública, pero sí un reto en la práctica asistencial. Aunque de manera estricta la incidencia reflejada en la tabla 1 no puede ser relacionada con la mortalidad anotada, que está vinculada a casos prevalentes, si puede estimarse que el COF ha presentado en España una mortalidad del 40.7% y en Islas Baleares del 37.0%, cifras muy similares a las de 2012, un 39.3% y un 29.1%, respectivamente. Estos números de Islas Baleares deben ser analizados solamente de manera indicaria, dado que el número de casos es pequeño, pero este indicio apunta a un aumento de la incidencia y a una mortalidad relativamente alta, uno de cada tres casos, indicios que concuerdan con las tendencias registradas a nivel mundial, que además muestran una tendencia claramente al alza².

Por esta razón, es pertinente discutir y actualizar los conceptos etiológicos actuales del COF para poder discutir después las posibles actuaciones preventivas primarias y secundarias.

Etiología

El papel causal para COF de la infección por virus papiloma humano (VPH) ha sido establecido³. En un amplio estudio internacional sobre la prevalencia del DNA del VPH en cánceres de cabeza y cuello, el VPH fue detectado en el 24,9% de los COF⁴. Sin embargo, debido a la frecuencia de las infecciones transitorias, el estudio de marcadores de acción biológica del VPH, como la transcripción viral vía expresión de los oncogenes E6 y E7 debe ser considerado⁴, así como la acción implementadora oncogénica de co-factores clásicamente establecidos, tal como los identifica y explicita la American Society for Clinical Oncology (ASCO)⁵:

- Consumo de tabaco: El 85 % de los casos está vinculado al consumo de tabaco. El humo de segunda mano (fumador pasivo) también puede aumentar el riesgo de una persona de desarrollar COF.
- Alcoholismo: El consumo frecuente y abundante de alcohol aumenta el riesgo de presentar COF.
- Higiene bucal deficiente: Las personas cuya higiene bucal o cuidado dental son deficientes pueden tener un riesgo mayor de desarrollar COF, especialmente en las personas que consumen alcohol y tabaco.

La ASCO resalta también estos tres factores como causantes de un aumento de riesgo para desarrollar COF:

- **Sexo:** Los hombres son más propensos que las mujeres a desarrollarlo, aunque esta observación puede estar influida fuertemente por la históricamente mayor incidencia de tabaquismo y alcoholismo en los hombres.
- **Edad:** Las personas mayores de 45 años tienen un riesgo mayor de sufrir COF, aunque este tipo de cáncer se puede desarrollar en personas de cualquier edad.
- **Dieta y nutrición deficientes:** Una dieta con bajo contenido de frutas y verduras y una deficiencia de vitamina A pueden aumentar el riesgo de presentar COF.

Prevención primaria

La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos de América, agencia reguladora de influencia mundial en el uso e indicaciones de productos sanitarios y medicamentos, el 12 junio 2020 ha emitido una recomendación ejecutiva⁶ por la que la vacuna Gardasil9[®] de Merck Sharp and Dome ampliaba su indicación preventiva establecida⁷ para lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano y las verrugas genitales, a la prevención de la infección oral por VPH, con aplicación recomendada en hombres y mujeres entre 9 y 45 años. En consecuencia, la vacunación frente al VPH, una estrategia preventiva muy segura y eficaz^{8,9,10}, más allá de las mentiras que difundan los delincuentes sanitarios anti-vacunas¹¹, será la primera estrategia a aplicar para la prevención primaria –evitar la causa– del COF.

De los otros seis factores riesgo que la ASCO enumera para desarrollar COF, dos no son modificables –sexo y edad– pero sí lo son los otros cuatro:

- **Datos del Observatorio del Cáncer de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC)**¹, en el apartado de Factores de Riesgo, informan que uno de cada cuatro españoles fuma, con una estabilización del hábito en los hombres y una tendencia al aumento en las mujeres. En Islas Baleares, 230.000 personas fuman a diario y 43.000 lo hacen ocasionalmente. Desde la propia AECC y en sinergia colaborativa con la red de Centros de Salud de la Red Sanitaria Pública de la Comunidad, se trabaja con un doble objetivo: educar a los jóvenes para que no inicien el consumo de tabaco y ayudar a los fumadores a dejar el hábito¹². Seis de cada 10 fumadores que han seguido los cursos de desintoxicación han dejado de fumar.
- **Alcoholismo:** Seis de cada diez españoles consumen alcohol habitualmente, el 52%, mujeres¹³. Su consumo está muy introducido en nuestra cultura

mediterránea, pero mantenerlo dentro de unos límites de muy bajo consumo, en especial de destilados, debe ser recomendado y así lo expresa con claridad la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el Código Europeo contra el Cáncer¹⁴, limite el consumo de alcohol dice textualmente. Para quienes entran en el terreno de la adicción patológica, el trabajo de Proyecto Hombre debe ser resaltado y recomendado de cara a una deshabituación¹⁵.

- **Alimentación:** La obesidad se ha situado en España a niveles pandémicos: en la web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social se dice textualmente¹⁶ que “la prevalencia de la obesidad –especialmente en la infancia, donde alcanza cifras alarmantes– y su tendencia ascendente durante las dos últimas décadas, han hecho que se afiance en España el término de obesidad epidémica”. Esta obesidad es debida básicamente a dos causas muy incidentes, más allá de factores raciales, genéticos o de edad¹⁷: al abandono de las recetas saludables de comida, sustituidas por los alimentos pre-cocinados ricos en grasas, sal y azúcares, y la desaparición muy importante en la dieta diaria de fruta, verduras y legumbres, sumado al sedentarismo progresivo de la población. Todo ello puede ser corregido recurriendo al apoyo no de dietas más o menos mágicas sino al consejo de nutricionistas / dietistas acreditados. La Academia Española de Nutrición y Dietética es una buena fuente de consejo e información¹⁸, muy recomendable, y la causa de “dieta y nutrición deficientes” antes invocada puede ser corregida.

- La **higiene bucal** debe ser entendida como el cuidado adecuado de los dientes, las encías, la lengua y toda la cavidad bucal en general, apoyado en algunas acciones básicas¹⁹:
 - Seguir una dieta sana y equilibrada, evitando las comidas fuera de horas y la ingestión de alimentos cariogénicos, ricos en almidones o azúcares refinados.
 - Cepillar los dientes tres veces al día después de las comidas o, como mínimo, una vez antes de acostarse: el cepillado nocturno es especialmente importante, puesto que por la noche la insalivación es menor y las acciones tamponante y remineralizadora de la saliva están mermadas. La duración del cepillado dental no debe ser inferior a 3 minutos y debe abarcar todas las superficies del diente. Se recomienda renovar el cepillo cada 3 meses y usar si fuere necesario hilo de seda o cepillos *ad hoc* para limpiar bien los espacios interdentes.
 - Acudir al odontólogo como mínimo una vez al año para la realización de una revisión bucal completa. Es en esta revisión cuando el odontólogo tiene acceso a la posibilidad de diagnosticar y tratar lesiones precancerosas o cancerosas iniciales, llevando a cabo la prevención secundaria del COF.

Prevención secundaria

Los profesionales de la salud bucofaríngea son los responsables del diagnóstico precoz de las lesiones que se puedan malignizar y del cáncer oral en sus estadios iniciales²⁰.

Los carcinomas de células escamosas constituyen más del 90% de todos los cánceres bucales. Otros tumores malignos pueden surgir del epitelio, tejido conectivo, glándulas salivales menores, tejido linfóide y melanocitos o metástasis de un tumor distante²¹.

Desde 1978 la OMS define el concepto de lesiones y condiciones orales pre-malignas. La lesión precancerosa es una alteración morfológica del tejido en la que el COF tiene un mayor riesgo de producirse. Posteriormente, se ha introducido el término *lesiones potencialmente malignas* las cuales incluyen todas las lesiones con riesgo de desarrollar tumores malignos en mayor proporción que el tejido adyacente de aspecto normal²².

Dentro de las lesiones potencialmente malignas es importante destacar la leucoplasia, la eritroplasia y el liquen plano. Todas ellas presentan unas características particulares que el profesional sanitario debe conocer con el fin de prevenir la aparición del COF.

Leucoplasia

Es la lesión precancerosa más frecuente de la mucosa bucal. Se define como una lesión predominantemente blanca que no se desprende al raspado y que clínica e histológicamente no corresponde a ninguna otra entidad. Se propone como diagnóstico provisional, eliminar los factores etiológicos (por ejemplo el tabaco) durante 2-4 semanas y si no desaparece realizar una biopsia. Las localizaciones más frecuentes de esta lesión son la mucosa yugal y la lengua²³. El tratamiento de esta lesión, después de eliminar los factores etiológicos, es su exéresis en caso de que sea posible por su localización y extensión. Además, se han ensayado tratamientos farmacológicos con vitamina A, calcipotriol, ácido retinoico, betacarotenos, curcumina, etc... sin resultados concluyentes^{24, 25}.

Eritroplasia

Lesión precancerosa de menor frecuencia, pero con mayor potencial de malignización, ya que en ocasiones la propia lesión ya es un carcinoma *in situ*. Se presenta como una mancha roja, asintomática que no puede ser diagnosticada como ninguna otra lesión definible. Su localización más frecuente es en paladar blando, suelo de boca y mucosa yugal. Estas lesiones deben ser biopsiadas siempre; incluso, en ocasiones, se recomienda realizar cirugía resectiva oncológica como si de una lesión maligna se tratara²⁶.

Liquen plano

Es una enfermedad muco-cutánea inflamatoria crónica con gran variedad de manifestaciones clínicas, de etiología desconocida, y manifestaciones orales frecuentes. Es más prevalente en mujeres mayores de 50 años y en periodo postmenopáusico. Presentan diferentes formas clínicas, algunas de ellas con alto potencial de malignización, por lo que es importante realizar controles periódicos²⁷.

Diagnóstico precoz de las lesiones precancerosas

El diagnóstico de certeza de una lesión precancerosa en la cavidad oral debe realizarse mediante una biopsia. El grado de displasia (anormalidad en el aspecto de las células) es un buen predictor de la gravedad de la lesión.

En la actualidad existen una serie de técnicas que permiten optimizar el diagnóstico y que además pueden ser utilizadas como técnicas de cribado en personas de alto riesgo por su historia clínica.

A. Colorantes vitales

Azul de toluidina, azul de metileno, lugol y rosa de Bengala. Son pigmentos que tienen tendencia a fijarse en los núcleos celulares con alta tasa de reproducción y nos permiten localizar la mejor zona para la realización de la biopsia²⁸.

B. Técnicas Ópticas

- Autofluorescencia que asocia los cambios en la estructura y el metabolismo del epitelio²⁹.
- Autoquimiofluorescencia que utiliza el ácido acético como quelante de las proteínas de superficie²⁹.

C. Técnicas Citológicas

Basadas en la efectividad demostrada de la técnica Papanicolaou en la citología ginecológica. A nivel bucal está poco sistematizada además de ser poco práctica y costosa²⁰.

Además de todo lo anotado, re-direccionar al paciente a una unidad oncológica con experiencia acreditada en el tratamiento del COF y realizar un seguimiento con acciones preventivas de efectos adversos relacionados con el tratamiento que vaya a aplicarse o se esté aplicando son funciones clave a llevar a cabo por el odontólogo para un tratamiento del COF mejor y menos sujeto a complicaciones.

Bibliografía

1. <http://observatorio.aecc.es/#datos-informes> Acceso 02.12.2020.
2. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S et al.: Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4550-9.
3. Goodman MT: Oral HPV Transmission and Oropharyngeal Cancer. *HPV World* nº 130. 2019.
4. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S et al.: HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: djv403.
5. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-oral-y-orofar%C3%ADngeo/factores-de-riesgo-y-prevenci%C3%B3n> Acceso 03.12.2020.
6. <https://www.fda.gov/media/138949/download> Acceso 03.12.2020
7. Ficha Técnica de Gardasil9®: Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html Acceso 04.12.2020
8. Consenso sobre Vacunación VPH de Sociedades Científicas Españolas. https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/VPH_Consenso_Sociedades_2011.pdf Acceso 04.12.2020.
9. Posición de la Asociación Española de Pediatría sobre la vacunación frente al VPH. <https://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-a-una/vacuna-virus-papiloma-humano> Acceso 04.12.2020.
10. Posición de la Organización Mundial de la Salud sobre la vacuna frente al VPH. https://www.who.int/immunization/documents/HPV_PP_introd_letter_Spanish.pdf Acceso 04.12.2020
11. https://www.vacunas.org/?s=antivacunas&id_catsearch=0 Acceso 04.12.2020
12. <https://www.aecc.es/es/sobre-nosotros/donde-estamos/sede-baleares> Acceso 05.12.2020
13. <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2020OEDA-INFORME.pdf> Acceso 05.12.2020
14. https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/Codigo_Cancer.pdf Acceso 05.12.2020
15. <https://proyctohombre.es/> Acceso 05.12.2020
16. [https://www.mscbs.gob.es/campannas/campanas06/obesidad-Infant3.htm#:~:text=En%20la%20poblaci%C3%B3n%20adulta%20espa%C3%B1ola,varones%20\(13%2C2%25\)](https://www.mscbs.gob.es/campannas/campanas06/obesidad-Infant3.htm#:~:text=En%20la%20poblaci%C3%B3n%20adulta%20espa%C3%B1ola,varones%20(13%2C2%25)) Acceso 05.12.2020
17. <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/obesidad/causas-y-factores-de-riesgo> Acceso 05.12.2020
18. <https://www.academianutricionydietetica.org/> Acceso 05.12.2020
19. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-higiene-bucodental-13096649> Acceso 05.12.2020
20. López-López J, Omaña-Cepeda C, Jané-Salas E.: Oral precancer and cancer. *Med Clin (Barc)* 2015; 145: 404-8
21. Montero PH, Patel SG.: Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24: 491-508
22. Wamakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I.: Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 575-80.
23. Scheifele C, Reichart PA, Dietrich T. Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 2003; 39: 619-25.
24. Pindborg JJ.: Conference on epidemiology of oral cancer and precancerous lesions. Report of proceedings. *Int Dent J* 1968; 18: 626-30.
25. Nagao T, Wamakulasuriya S, Nakamura T, Kato S, Yamamoto K, Fukano H et al.: Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2015; 136: 1708-17.
26. Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I.: Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: Conclusions of an International Symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 49-54
27. Gorouhi F, Davari P, Fazel N.: Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 742826.
28. Awan Kh, Yang Y, Morgan P, Wamakulasuriya S.: Utility of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of potentially malignant disorders of the oral cavity--a clinical and histological assessment. *Oral Dis* 2012; 18: 728-33
29. Farah CS2, Dost F, Do L.: Usefulness of optical fluorescence imaging in identification and triaging of oral potentially malignant disorders: A study of VELscope in the LESIONS programme. *J Oral Pathol Med* 2019; 48: 581-7.

ESTUDI DE CASOS

Primer caso descrito de esclerosis sistémica por Nivolumab: caso clínico y revisión de la literatura

First case of systemic sclerosis secondary to nivolumab: case report and review of literature

Carolina Domínguez-Mahamud 

Hospital Universitario Son Llàtzer

Correspondencia

Carolina Domínguez-Mahamud
Hospital Universitario Son Llàtzer
Carretera Manacor km 4, 07198 - Palma de Mallorca
E-mail: caroldguezmah@hotmail.com

Recibido: 21 -X - 2020

Aceptado: 25 - I - 2021

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.60

Resumen

Los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) han surgido en los últimos años como la nueva terapia para el melanoma avanzado, el cáncer de pulmón no microcítico, determinados linfomas y el cáncer urotelial de vejiga; y son los primeros en mejorar la supervivencia global. Los efectos adversos relacionados con la inmunidad (EAI) son uno de los más frecuentes. Presentamos un caso de un varón de 58 años, tratado con nivolumab, un anticuerpo humanizado contra la muerte celular programada 1 (PD-1), que desarrolló engrosamiento y rigidez de la piel acompañados de telangiectasia y microstomía tras 6 meses de tratamiento. La biopsia de piel fue compatible con esclerodermia sistémica. El reconocimiento y el tratamiento tempranos de los EAI por parte de los profesionales de la salud, puede conducir a una mejor tolerancia a los ICI y, por lo tanto, mejorar la supervivencia del cáncer.

Palabras clave: Inhibidores de puntos de control, inmunoterapia, nivolumab, esclerosis sistémica.

Summary

Immune checkpoint inhibitors (ICI) have emerged during the last years as the new therapy for advanced melanoma, non-small cell lung cancer, selected lymphomas and bladder urothelial cancer; and are the first to improve overall survival. Immune related-adverse events (irAEs) are one of the most common adverse events. We report a case of a 58 years old woman, treated with nivolumab, an antiprogrammed cell death 1 (PD-1) humanized antibody, who developed skin thickening and stiffness accompanied with telangiectasia and microstomy after 6 months of treatment. Skin biopsy was compatible with systemic scleroderma. Early recognition and treatment of irAEs by health care professionals, may lead to a better tolerance to ICIs and thereby improve cancer survival.

Key words: Immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, nivolumab, systemic sclerosis.

Descripción del caso

Mujer de 58 años, con adenocarcinoma de pulmón estadio IV en tratamiento con nivolumab. Tras 6 meses de tratamiento inició clínica de endurecimiento de la piel del escote y aparición de telangiectasias en escote y cara (**Figura 1A y B**), hiperpigmentación generalizada, leucoderma en región frontal y del cuero cabelludo (que se caracteriza por despigmentación que respeta la piel perifolicular, signo referido en "sal y pimienta") (**Figura 2A**), microstomía (**Figura 2B**) y edema de manos (**Figura 3**). No presentaba calcificaciones cutáneas, cicatrices de lesiones isquémicas o esclerodactilia. Había aumentado su grado de disnea pero no se acompañaba de disfagia o diarrea. Dos meses antes fue visitada en nuestro servicio por clínica aislada de Raynaud y unos ANA positivos pero anticuerpos específicos negativos.

Se procedió a realizar una biopsia que evidenció una dermis engrosada a expensas de haces de colágeno hialinizado,

sobretudo a nivel medio y profundo, con aspecto homogéneo y un infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial linfocitario con focales células plasmáticas y macrófagos. Siendo diagnóstico de dermatitis esclerodermiforme y compatible con el diagnóstico clínico de esclerosis sistémica (ES). El estudio de afectación sistémica, mostró positividad de anticuerpos anti- RNA polimerasa III (Ac anti-RNA III), manometría con alteración de cuerpo esofágico compatible con la sospecha de esclerodermia, capilaroscopia dentro de la normalidad, ecocardiograma sin alteraciones y TAC torácico, sin cambios con respecto a la patología tumoral y persistencia de neumopatía intersticial crónica bilateral (neumonitis iatrogénica al tratamiento previo con metotrexato y radioterapia).

Ante la confirmación de ES y la sospecha de ser una probable reacción adversa inmunomediada (irAES) en relación a los puntos de regulación inmunológicos (ICI), se procedió a suspender tratamiento con nivolumab

Imagen 1: Se aprecia hiperpigmentación generalizada del área del escote con telangiectasias en superficie, no presentes previamente (Figura 1A) y vernos a mayor aumento, la rigidez y rugosidad adquirida por la piel característica de la esclerodermia (Figura 1B).



Imagen 2: Se objetiva en figura 2A, leucoderma en región frontal y del cuero cabelludo (que se caracteriza por despigmentación que respeta la piel perifollicular, signo referido en "sal y pimienta"). La figura 2B evidencia la microstomía que se acompaña de arrugas peribucales.



Imagen 3: Se objetiva edema de manos bilateral con engrosamiento de todos los dedos.



y se inició tratamiento con corticoides tópicos y mofetil micofenolato, este último precisando cambio por azatioprina ante mala tolerancia. Pese a los cambios, la paciente presentó una mala evolución, con aumento de su disnea basal, pigmentación cutánea progresiva, afectación de cuero cabelludo, progresión del endurecimiento cutánea, incluso llegando a cara ventral de extremidades superiores, rigidez palmar y empeoramiento del edema de manos. Se decidió, a la espera de realización de pruebas funcionales respiratorias y estudio neurofisiológico, aumentar dosis de mofetil micofenolato y corticoides orales y desde un centro privado iniciaron

tratamiento con nintedanib (hasta la fecha solo aprobado en Europa para fibrosis pulmonar idiopática). Finalmente la paciente no acude al último control, tras progresión de su patología pulmonar intersticial y fallecimiento.

Discusión

Los inhibidores de punto de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors (ICI)*): el antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico (CTLA-4), la molécula de muerte programada 1 (PD-1) y sus ligandos (PD-L1), se encargan de controlar la actividad de las células T, promocionando la auto-tolerancia por medio de la modulación de su actividad con los ligandos. Por ente, su inhibición, rompería con esta tolerancia, aumentando su actividad y generando una buena inmunidad antitumoral¹. Nivolumab, al igual que pembrolizumab, es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, potenciando la respuesta de los linfocitos-T.

Los ICI son los primeros fármacos en demostrar un aumento de supervivencia global en pacientes con enfermedades oncológicas en estadios avanzados^{1,2}. El desequilibrio inmunológico inducido por estos tratamientos puede generar la aparición de eventos adversos

inmunomediados (*immune related-adverse events (irAEs)*). Se ha descrito afectación principalmente a nivel digestivo, musculoesquelético, sistema endocrino y cutáneo³.

Se desconoce su patogenia exacta, pero se piensa que pueden ser resultado de una respuesta inmune exagerada generada por estos fármacos, que generarían condiciones "autoinmune-like"⁴ al actuar sobre los factores de crecimiento transformante beta de la piel que iniciarían una cascada profibrótica⁵. La mayoría se desarrolla a los 3-6 meses del inicio de la terapia con ICI, respondiendo a la terapia con corticoesteroides sistémicos (0,5-2mg/kg/día) en 3 meses o en algunos casos mucho más tiempo¹. Dentro de los cutáneos, los efectos más frecuentemente observados son rash inespecífico, prurito y vitiligo⁶. Otros efectos menos frecuentes, pero descritos, son las exacerbaciones de enfermedades autoinmunes⁶. Recientemente se está comenzando a describir cambios esclerodermiformes inmunomediados que a pesar de ser infrecuentes, ya habían sido descritos con antineoplásicos no inmunomediados, como la bleomicina, taxanos y gemcitabina³, entre otros. Hasta la fecha, hay 8 casos descritos (**Tabla I**): 2 de recaídas de morfea^{6,7}, 2 de fascitis eosinofílica⁸, 2 de síndrome esclerodermia-like⁹ y 2 de ES^{1,10}. Apareciendo de mediana en el ciclo 12 y de media en el ciclo 14. Del total, 5 han aparecido con pembrolizumab y 3 con nivolumab, siendo la ES solo descrita con pembrolizumab y por lo tanto, siendo nuestro caso el primero descrito con nivolumab. La ES es una enfermedad autoinmune multisistémica rara y de mal pronóstico, caracterizada por una fibrosis cutánea extensa que no solo afecta a la piel sino a órganos internos, con preferencia por el pulmón y el riñón. Puede ser limitada o difusa con pronósticos muy diferentes y presenta autoinmunidad contra varios antígenos celulares. Los Ac anti-RNA III aparecen en un 40% de la

ES difusa y predicen mayor riesgo de mortalidad por cor pulmonale y afectación renal.

En 7 de los 8 casos se retiró el ICI y se instauró tratamiento, el único que no lo precisó fue una recaída de morfea que presentó autoresolución⁶. Los tratamientos empleados fueron por orden de frecuencia: corticoides orales (6 casos), mofetil micofenolato (2 casos) e hidroxicloroquina e inmunoglobulinas intravenosas (ambas en 1 solo caso). Los resultados reflejan, tras la suspensión del ICI e introducción de tratamiento, una mejoría notable o estabilización, en 4 casos, y respuesta completa en 3 casos, uno de ellos en los que no se suspende el ICI. Por lo tanto, no se puede concluir, con la escasez de casos sobre pacientes con patología neoplásica diferente y en distinto estadio evolutivo, con aparición de irAEs de diversa gravedad, la mejor estrategia a seguir. Ante la aparición de irAEs se deberá de valorar de manera individualizada al paciente para poder tomar la mejor decisión, siendo necesario la retirada del ICI y la introducción de inmunosupresión cuando la afectación esclerodermiforme es grave o afecte de forma subjetiva al paciente.

Juicio clínico final

Presentamos el primer caso descrito de esclerosis sistémica secundaria a tratamiento con nivolumab. Los ICI son fármacos recientes, que aumentan la supervivencia en pacientes con cáncer en estadios avanzados, cuyo uso está creciendo exponencialmente. Es importante, por lo tanto, entender el mecanismo de acción de estos fármacos y sus posibles efectos adversos, para poder realizar un diagnóstico y tratamiento adecuado, consiguiendo mejorar su tolerancia y poder aumentar la supervivencia global.

Bibliografía

- Barbosa NS, Wetter DA, Wieland CN, Shenoy NK, Markovic SN and Thanarajasingam U. Scleroderma induced by pembrolizumab: a case series. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1158-63.
- Chan L, Hwang S, Kyaw M, Byth K, Carlino MS, Chou S, et al. The oncological survival and prognosis of individuals receiving PD-1 inhibitor with and without immunologic cutaneous adverse events, *Journal of the American Academy of Dermatology* (2019). Accepted manuscript
- Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis *BMJ*. 2018; 360: k793.
- Tjarks BJ, Kerkvliet AM, Jassim AD and Bleeker JS. Scleroderma-like skin changes induced by checkpoint inhibitor therapy. *J Cutan Pathol*. 2018; 45: 615-8.
- Lidar M, Giat E, Garelick D, Horowitz Y, Amital H, Steinberg-Silman Y, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17: 284-9
- Alegre-Sánchez A, Fonda-Pascual P, Saceda-Corralo D and De las Heras-Alonso E. Relapse of morphea during Nivolumab therapy for lung adenocarcinoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108 (1):69-83.
- Cheng MW, Hisaw LD and Laura Bemet. Generalized morphea in the setting of pembrolizumab. *International Journal of Dermatology* 2019; 58: 736-8
- Khoja L, Maurice C, Chappell M, MacMillan L, Al-Habeeb A, Al-Faraidy N, et al. Eosinophilic Fasciitis and Acute Encephalopathy Toxicity from Pembrolizumab Treatment of a Patient with Metastatic Melanoma. *Cancer Immunol Res*. 2016;4: 175-8.
- Cho M, Nonomura Y, Kaku Y, Nakabo S, Endo Y, Otsuka A, et al. Scleroderma-like syndrome associated with nivolumab treatment in malignant melanoma. *Japanese Dermatological Association* 2018; e43-44
- Shenoy N, Esplin B, Barbosa N, Wieland C, Thanarajasingam U and Markovic S. Pembrolizumab induced severe sclerodermoid reaction. *Ann Oncol*. 2017;28 (2):432-3.

ESTUDI DE CASOS

Fiebre y linfoma no Hodgkin

Fever and non-Hodgkin lymphoma

Sara Aida Jiménez¹ , Héctor Rodrigo Lara² , Ana Sofía de Freitas³ ,
Rafael Félix Ramos Asensio², Manuel del Río Vizioso^{4,5} , Beatriz Crespo Martín^{4,5} 

1. Servicio de Hematología 2. Servicio de Anatomía Patológica 3. Servicio de Oncología

4. Servicio de Medicina Interna 5. Servicio de Hospitalización a Domicilio

Correspondencia

Beatriz Crespo Martín

Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F

Hospital Universitari Son Espases

Ctra. de Valldemossa, 79, 07120 - Palma de Mallorca

E-mail: beatrizcrespo@ssib.es

Recibido: 1 -X - 2020**Aceptado:** 11 - I - 2021**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.63

Resumen

Hombre de 45 años con reciente hallazgo de linfoma B estadio IV en proceso diagnóstico que presenta neutropenia febril. El 7º día evoluciona a fracaso multiorgánico sin respuesta a tratamiento antibiótico con desenlace fatal.

Palabras clave: Linfoma, lymphoma, non-Hodgkin, neutropenia febril, insuficiencia multiorgánica.

Abstract

A 45-year-old man in process of diagnosis of B cell lymphoma with neutropenic fever. On the seventh day of antibiotic treatment he presents multiple organ dysfunction with fatal outcome.

Key words: Lymphoma, lymphoma, non-Hodgkin, febrile neutropenia, multiple organ failure.

Presentación del caso

Se trata de un paciente de 45 años que acude a nuestro centro por fiebre de 39°C de 24h de evolución. La anamnesis revela el diagnóstico hace 1 mes de un linfoma B estadio IV, en contexto de anemia y plaquetopenia, a través de la realización de una biopsia de ganglio inguinal izquierdo hace 14 días. En la exploración, presenta taquicardia y fiebre de 39,2°C, se palpan adenopatías axilares derechas, inguinales bilaterales y se observa eritema en región inguinal izquierda con placa eritematosa, indurada y fluctuante sin secreción purulenta.

Se realiza una analítica urgente que destaca neutropenia grado 4 (30 uL neutrófilos), linfopenia grado 2, anemia normocítica normocromica (hemoglobina 6.67 gr/dl) y elevación de PCR. Se decide ingreso para estudio y se realizan serologías, COOMBS directo, hemocultivos y urocultivo que resultan negativos, carga viral de VEB que es indetectable y cultivo de exudado de herida en que crecen *Citrobacter koseri* y *Staphylococcus aureus*.

En una ecografía de partes blandas se observa una colección de 8 x 2,5 cm inguinal izquierda compatible

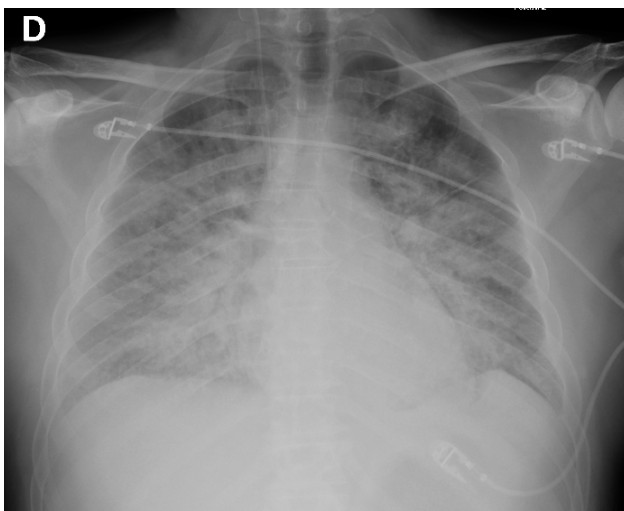
con celulitis. En PET-TAC destaca hipermetabolismo óseo difuso (compatible con infiltración medular tumoral), hipermetabolismo de adenopatías supra e infradiaphragmáticas y una lesión ametabólica secundaria a posible seroma postquirúrgico en zona inguinal izquierda. En radiografía de tórax (**Imagen 1**) y ecocardiograma no se observan alteraciones.

Dada la sospecha de celulitis, se inicia tratamiento antibiótico empírico con meropenem y teicoplanina. Se inicia además quimioterapia con rituximab y bendamustina. Durante el ingreso, los resultados de la biopsia informan de un Linfoma Marginal. Dada la mejoría del paciente, al sexto día, se decide permiso domiciliario de 24h con ciprofloxacino oral. Al séptimo día de ingreso, el paciente presenta deterioro clínico, observándose en la radiografía de tórax un infiltrado reticular bilateral (**Imagen 2**), por lo que se añade cotrimoxazol al tratamiento y se traslada a la UCI. Posteriormente presenta fracaso multiorgánico, insuficiencia respiratoria y shock refractario, siendo éxitus a las 24h.

Imagen 1



Imagen 2



Discusión del caso clínico

Los síntomas guía que permiten la resolución del cuadro son la fiebre, citopenias, esplenomegalia e infiltrados pulmonares.

El linfoma marginal (LM) es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) indolente en que los linfocitos neoplásicos derivan de la zona marginal de los folículos linfoides, que, histológica e inmunológicamente, se relaciona con estímulos antigénicos continuos¹.

El LM se presenta con adenopatías, en un 20-40% encontraremos afectación de la médula ósea y en sangre periférica¹. Tiene un curso indolente y la mayoría de

pacientes están asintomáticos por lo que el tratamiento se recomienda cuando se presentan síntomas (incluyendo esplenomegalia dolorosa, citopenias progresivas Hb<10g/dL, plaquetas <80 000/uL o afectación extranodal. La media de supervivencia global es de 9 años. Entre los múltiples tratamientos de primera línea, se encuentra el esquema con inmunoterapia Bendamustina - Rituximab².

La transformación histológica forma parte de la historia natural de los LNH indolentes. La presencia de síntomas B, elevación de LDH y aumento de las adenopatías podría hacernos sospechar una transformación a un linfoma agresivo, siendo hasta en un 15% de los casos del tipo linfoma difuso de células grandes B (LDCGB). Ahora bien, la media de tiempo desde el diagnóstico hasta la transformación es de 4.5 años³. Con estos datos, y disponiendo de una biopsia inguinal reciente que describe linfoma marginal, sería poco probable.

Como causas iatrogénicas podemos incluir una reacción postransfusional o el tratamiento utilizado. El daño pulmonar asociado a la transfusión de hemoderivados o TRALI ("transfusion-related acute lung injury") por sus cifras en inglés, es una complicación postransfusional que cursa con fiebre e infiltrados pulmonares. En algunos casos puede cursar con neutropenia por secuestro pulmonar⁴. Ahora bien, dado que no cursa con esplenomegalia sería un diagnóstico poco probable. Dado que a su llegada al hospital el paciente presenta citopenias grado 4, es candidato a iniciar tratamiento sin demora. La bendamustina es un agente quimioterápico que produce mielosupresión, con el consecuente aumento del riesgo de infecciones, especialmente bacterianas, por gérmenes oportunistas (*P. jiroveci*) y por herpes virus (VZ, CMV). Por otra parte, produce linfopenia prolongada y depleción de células TCD4, así como reactivación del VHB. El Rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20, produce del mismo modo, depleción de linfocitos B con aumento del riesgo infeccioso. Ahora bien, ninguno de los agentes utilizados produce toxicidad pulmonar de manera significativa.

Otra entidad que deberíamos considerar en un paciente hematológico con citopenias, fiebre, esplenomegalia e infiltrados pulmonares es la linfocitosis hemofagocítica, y en este caso, el paciente cumple los criterios (**Tabla I**) que puede ser secundaria a infecciones, enfermedad autoinmune, al propio linfoma o primaria por una alteración en el gen de las perforinas. En ambos casos tiene un curso clínico fatal si no se detecta a tiempo⁵.

El tromboembolismo pulmonar también sería una causa poco probable, puesto que es poco frecuente en pacientes con trombocitopenia aunque habría que incluirlo en el diagnóstico diferencial de disnea de origen súbito. Suele cursar sin alteraciones radiográficas y no se disponían de otros hallazgos que apoyaran este diagnóstico.

Tabla I: Criterios diagnósticos de linfocitosis hemofagocítica.

<p>A. Diagnóstico molecular consistente (por ejemplo mutaciones en PRF1, UNC13D, STX11)</p>
<p>B. 5 de los 8 criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre ✓ 2. Esplenomegalia ✓ 3. Citopenias (en > 1 series de sangre periférica): ✓ Hb < 9 g/dL Plaquetas < 100 000/uL Neutrófilos < 1000/uL 4. Hipertrigliceridemia (>265mg/100mL) o hipofibrinogenemia < 150mg/100mL 5. Hemofagocitosis en la MO, bazo o ganglios linfáticos 6. Actividad de los linfocitos NK baja o ausente 7. Ferritina > 500ng/mL 8. CD25 soluble > 2400 U/mL

Abreviaciones: MO: médula ósea; NK: natural killer.

Los pacientes con linfoma en tratamiento con quimioterapia son pacientes inmunodeprimidos por lo que deben constar las causas infecciosas en el diagnóstico diferencial. En este caso, disponemos de dos aislamientos microbiológicos: *C. koseri* y *S. aureus*. El primero, descrito como causante de infecciones nosocomiales (del tracto urinario, intraabdominales, peritonitis, pulmonares, de partes blandas, herida quirúrgica, etc.) es generalmente sensible al tratamiento con carbapenems o fluoroquinolonas, y ambos fueron administrados a nuestro paciente⁶. En segundo lugar, también se ha aislado un *S. aureus*, del que no se dispone de antibiograma. Basándonos en las resistencias locales, el 100% de las cepas son sensibles a meticilina y MARSa son sensibles a teicoplanina⁷, tratamiento que nuestro paciente recibió durante seis días.

Otros patógenos a considerar son *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter species*, bacterias multiresistentes frecuentemente causantes de infecciones nosocomiales⁸.

Las infecciones fúngicas invasoras se presentan en el 5-25% de pacientes con neutropenia prolongada, especialmente en pacientes con leucemia mieloide aguda y receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos⁹. *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Pneumocystis jirovecii* son patógenos a considerar. Ahora bien, la inmunosupresión inducida por rituximab-bendamustina es de bajo riesgo, por lo que sería poco probable.

Las infecciones víricas no se relacionan tan directamente con la neutropenia sino con la mucositis (virus herpes simple) o con defectos de la inmunidad celular. Nuestro paciente presenta un recuento de linfocitos TCD4 de 512/uL por lo que es poco probable que se trate de una infección vírica.

Al no disponer de datos personales del paciente (procedencia, viajes recientes, etc.) al pero encontrarlos en Mallorca, deberíamos considerar la Leishmania como

una opción, por ser éste un patógeno habitual en nuestro medio. Sin embargo, las infecciones por parásitos suelen tener un curso clínico más larvado, por lo que consideramos esta causa como poco probable.

En resumen, se trata de un paciente con reciente diagnóstico de linfoma marginal que requiere inicio de tratamiento con inmunoterapia por citopenias. Con los datos proporcionados y antes de tener los resultados del estudio anatomopatológico, la causa de éxitus más probable es una infección respiratoria por una bacteria multiresistente, sin disponer de datos suficientes para descartar un síndrome hemofagocítico asociado.

Examen anatómico y patológico postmortem

Hombre adulto de raza caucásica que externamente muestra un abdomen globuloso, sin palpación de masas ni organomegalias.

Como hallazgos relevantes al estudio de las cavidades internas se observa moderado derrame pleural seroso bilateral, junto a abundantes adenopatías paraaórticas aumentadas de tamaño e induradas y esplenomegalia de 300 g de peso y presencia de improntas costales (**Imagen 3**). El resto de órganos no muestran alteraciones macroscópicas significativas.

El estudio histológico de los ganglios linfáticos muestra una arquitectura borrada por una población de células linfoides de pequeño tamaño, de núcleos hiperromáticos e irregulares y con escaso citoplasma, que se disponen principalmente formando nódulos de diferentes tamaños (**Imagen 4**). Con técnicas inmunohistoquímicas se observa positividad de estas células para CD20 y Bcl2, siendo negativas para CD3, CD10, CD5, Bcl6, Sox11, Ciclina D1, CD25, CD38, CD21, CD23 e Inmunoglobulina D. El índice de proliferación celular fue bajo. En el resto de órganos, incluyendo el bazo y la médula ósea, no se observa neoplasia residual. Se trata pues de un Linfoma no Hodgkin de células B pequeñas de bajo grado inclasificable, residual post-quimioterapia. En hígado, bazo, ganglios linfáticos y especialmente en médula ósea se observan abundantes células histiocitarias (positivas para CD 163 y CD68) que muestran fagocitosis de restos hematológicos, que en el bazo predominan en la pulpa roja, en el hígado en los sinusoides, en la médula ósea en el intersticio y sinusoides y en los ganglios alrededor de las células neoplásicas (**Imagen 5**). Este hallazgo se corresponde con hemofagocitosis compatible con un síndrome hemofagocítico secundario a un proceso infeccioso o al propio linfoma. El diagnóstico de esta entidad no es exclusivamente patológico, sino que requiere la presencia de un marcador molecular o de cinco criterios clínicos que incluye el hallazgo histológico de hemofagocitosis (**Tabla II**). Nuestro paciente presentaba fiebre, esplenomegalia, pancitopenias y hemofagocitosis.

Imagen 3

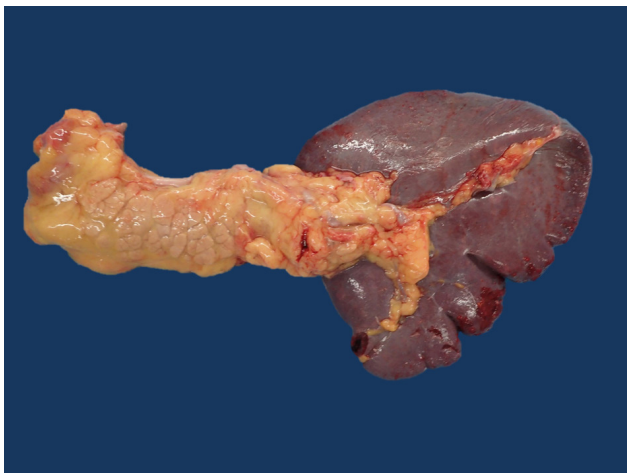


Imagen 4

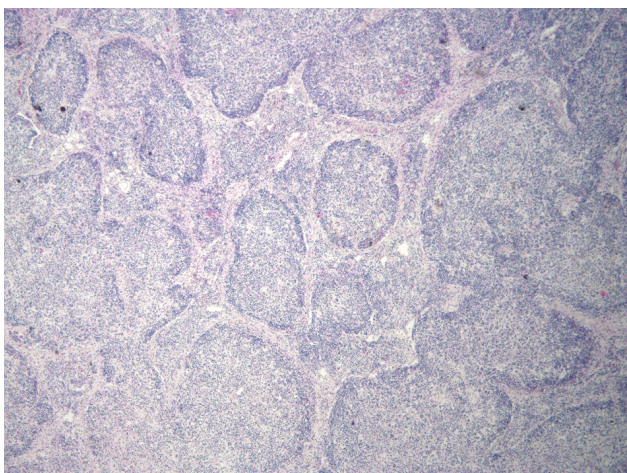
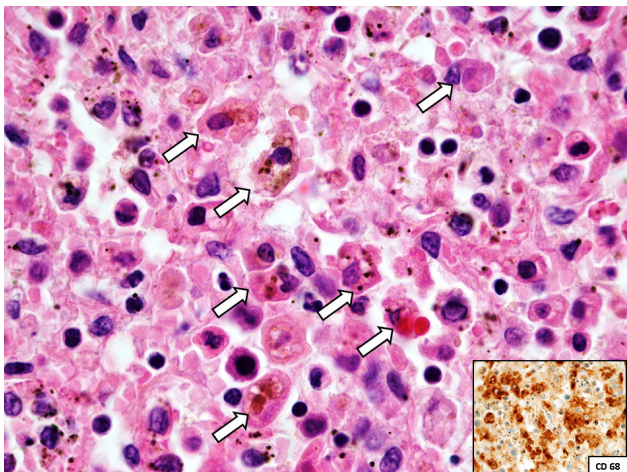


Imagen 5



Y aunque el quinto dato de laboratorio no se pudo demostrar, se concluyó que la causa de muerte fue un síndrome hemofagocítico secundario intenso con fallo multiorgánico sistémico, y el padecimiento fundamental es el linfoma no Hodgkin de células B pequeñas estadio IV, en estado postquimioterapia (**Tabla III**).

Tabla II: Haemophagocytic syndrome classification.

<p>Primary or genetic haemophagocytic syndrome</p> <p>Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis</p> <p>Immunodeficiency syndromes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chediak-Higashi syndrome • Griscelli syndrome • X-linked lymphoproliferative syndrome • Wiskott-Aldrich syndrome • Severe combined immunodeficiency • Lysinuric protein intolerance • Hermansky-Pudlak syndrome
<p>Secondary or reactive haemophagocytic syndrome</p> <p>Infection associated haemophagocytic syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virus-associated haemophagocytic syndrome <ul style="list-style-type: none"> Herpes virus infection (herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, human herpes virus 6, human herpes virus 8) HIV Other viruses: adenovirus, hepatitis viruses, parvovirus, influenza • Other infections associated with haemophagocytic syndrome <ul style="list-style-type: none"> Bacteria including mycobacteria and spirochaetes Parasites Fungi <p>Malignancy-associated haemophagocytic</p> <p>Lymphohistiocytosis (especially lymphoma-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis)</p> <p>Macrophage activation syndrome (associated with autoimmune diseases)</p>

Tabla III: Haemophagocytic syndrome classification.

<p>1. Estado postquimioterapia po linfoma no Hodgkin de células B pequeñas de bajo grado:</p> <p>A. Linfoma residual: Ganglios abdominales</p>
<p>2. Hemofagocitosis reactiva diseminada intensa (síndrome hemofagocítico secundario):</p> <p>A. Hemofagocitosis en: médula ósea, ganglios linfáticos abdominales, bazo e hígado</p>
<p>3. Disfunción multiorgánica</p> <p>Padecimiento fundamental:</p> <p>Linfoma no Hodgkin de células B estadio IV</p> <p>Estado postquimioterapia</p>
<p>Causa de muerte:</p> <p>Síndrome hemofagocítico secundario severo con DFMO</p>

Conclusión

El síndrome hemofagocítico es un cuadro clínico que afecta a 1,2 pacientes de cada millón y que, aunque se suele dar en la infancia, puede darse en la edad adulta. Se debe a un estado de hiperinflamación y activación macrófaga aberrante, debido a la secreción desmedida de citoquinas, lo que acaba en fagocitosis de células hematológicas y puede llevar al fracaso multiorgánico. Tiene una mortalidad estimada del 20%, con una supervivencia media de 2 a 6 meses tras el diagnóstico^{10, 11, 12, 13,14}.

Bibliografía

1. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct; 24 Suppl 6:vi144-8
2. Wierda WG, Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Mar; 15(3):293-311
3. Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. *Br J Haematol* 2014; 165:67.
4. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44:1774.
5. Daver N, McClain K, Allen CE, Parikh SA, Otrrock Z, Rojas-Hernandez C et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer*. 2017 Sep 1;123(17):3229-40
6. Mensa J, Soriano A, García-Sánchez J, Marco F, Letang E, Llinares P et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. 29 Edición. Antares. 2019
7. Informe de resistencia antibiótica de los microorganismos más comunes en el Hospital Son Espases. Análisis de tendencias. Año 2018. Código:DL-IN-033
8. Lupo A, Haenni M, Madec JY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. *Microbiol Spectr*. 2018 Jun; 6(3)
9. Mateos MC, Argiñano JM, Ardaiz MA, Oyarzábal FJ. Infections in non-transplanted oncohaematological patients. *An sist sanit navar*. 2005 Jan-Mar;28(1):59-81
10. Ito S, Takada N, Ozasa A, Hanada M, Sugiyama M, Suzuki K et al. Secondary Hemophagocytic Syndrome in a Patient with Methicillin-sensitive *Staphylococcus Aureus* Bacteremia due to Severe Decubitus Ulcer. *Intern Med*. 2006; 45(5):303-7
11. Young Bae Choi, Dae Yong Yi. Fatal case of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with group B streptococcus sepsis. A case report. *Medicine* (2018) 97:40
12. Karras A. What nephrologists need to know about hemophagocytic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(6):329-36
13. Wang H, Xiong L, Tang W, Zhou Y, Li F. A systematic review of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis that needs more attentions. *Oncotarget*. 2017;8(35):59977-85
14. Elaine S. Jaffe, Daniel A. Arber, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Leticia Quintanilla-Martinez. *Hematopathology*, Second Edition. (2017). Elsevier.



www.ramib.org

Board of Directors of the Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears (Royal Academy of Medicine of the Balearic Islands)

President Macià Tomàs Salvà
Vice President Àngel Arturo López González
General Secretary Antonio Cañellas Trobat
Deputy Secretary General Sebastian Crespí Rotger
Treasurer Joan Besalduch Vidal
Librarian Antonia Barceló Bennasar

Honorary Academicians

2003 - Excm. Sr. Santiago Grisolia García, Premi Príncep d'Astúries
2007 - Excm. Sr. Ciril Rozman, Premi Jaime I

Numerary Academicians

M. I. Sra. Juana M. Román Piñana
M. I. Sr. Josep Tomàs Monserrat
M. I. Sr. Bartomeu Anguera Sansó
M. I. Sr. Bartomeu Nadal Moncadas
M. I. Sr. Alfonso Ballesteros Fernández
M. I. Sr. Ferran Tolosa i Cabaní
Excm. Sr. Macià Tomàs Salvà
M. I. Sra. Joana M. Sureda Trujillo
M. I. Sr. Joan Buades Reinés
M. I. Sr. José L. Olea Vallejo
M. I. Sr. Pere Riutord Sbert
M. I. Sr. Joan Besalduch Vidal
M. I. Sr. Fèlix Grases Freixedas
M. I. Sr. Antoni Cañellas Trobat
M. I. Sr. Josep Francesc Forteza Albertí
M. I. Sr. Jordi Ibáñez Juvé
M. I. Sr. Joan March Noguera
M. I. Sr. Àngel Arturo López González
M. I. Sra. Pilar Roca Salom
M. I. Sr. Javier Cortés Bordoy
M. I. Sr. Lluís Masmiquel Comas
M. I. Sr. Sebastià Crespí Rotger
M. I. Sra. Antònia Barceló Bennassar
M. I. Sr. Javier Garau Alemany
M. I. Sr. Jordi Reina Prieto
M. I. Sr. Joan M. Benejam Gual
M. I. Sr. Claudio Rubén Mirasso Santos

Supernumerary Academicians

M.I. Sr. Àlvar Agustí García-Navarro
M.I. Sra. Marta Emma Couce Matovelle

Emeritus Academicians

M.I. Sr. Arnau Casellas Bernat



www.ramib.org

Royal Academy Protectors

Banca March
Conselleria de Presidència
ASISA
Conselleria de Salut
Col·legi Oficial de Metges de les Illes Balears
Fundació Patronat Científic del Col·legi de Metges de les Illes Balears

Royal Academy Benefactors

Salut i Força

Royal Academy Sponsors

Clínica Rotger
Metges Rosselló
Grup Hospitalari Quirónsalud
Col·legi Oficial d'Infermeria de les Illes Balears
Associació Espanyola contra el Càncer a les Illes Balears
Col·legi Oficial de Farmacèutics de Balears
Escola Universitària ADEMA

ACADEMIC JOURNAL
OF HEALTH SCIENCES
