

ACADEMIC JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

MEDICINA BALEAR

Evaluation of the Relationship Between Psychological Well-Being
and Immunosuppressant Therapy Adherence in Women with Liver Transplantation

Crown and intraradicular post removal prior to non-surgical endodontic retreatment
complemented with periapical curettage: Case report

Evaluation Of Osteoprotegerin, and Osteopontin Levels in Type2 Diabetic Patients
with Cardiovascular Disease in Baquba City

The Musician's Dystonia. Bibliographic review

Intra-abdominal Pressure Levels in Mechanically Ventilated Patients Under Low and High
Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) Setting: A prospective observational study

Prolactin levels measured in females for five years period in Bitola, North Macedonia

The validity of the ultrasonic-based scoring system
to detect placenta accreta spectrum (PSA) and predict complications

Pilot descriptive study of analysis of the agreement between Simple Respiratory Polygraphy (SRP)
carried out in Primary Care (PC) through a new screening and diagnosis circuit
of Obstructive Apnea Syndrome (OSA), and SRP carried out in hospitals

Prevalence of cardiometabolic risk factors. Comparative trade vs. industry sector
and associated variables

Etiologic, Clinical and Laboratory Evaluation of Acute Respiratory Tract Infections in Childhood

Investigating the relationship between depression and disability
and factors affecting it in patients with multiple sclerosis

Psychological and educational support strategies for individuals with disharmonious personality traits

Epidemiology of West Nile Virus in Europe: A Systematic Review

Correlation of ADC Values in MRI for Diagnosing Pediatric with the diagnosis and pathological grade in
brain MRI of children's Posterior Fossa Tumors: Pathological Grade Insights

Accuracy of Sentinel Lymph Node biopsy after Neoadjuvant chemotherapy in patients with Positive
Axillary Lymph Nodes breast cancer

Pharmacological interactions in anticoagulated patients with acenocoumarol
and their relationship with the control level

Clinical Behavior of Universal Adhesives according to the Adhesive Strategy
in the Treatment of Non-carious Cervical Lesions with Composite Resins

Relationship between alcohol consumption and other variables
with the values of different cardiovascular risk factors in 139634 Spanish workers

Percutaneous cryodenervation in 87 patients with lumbar facet joint syndrome:
comparison of medial branch blocks and pericapsular blocks

Psychological consequences of motherhood

In-hospital stay in live newborns with gastroschisis treated with suture vs without suture

Cardiovascular risks in chronic patients

ACADEMIC JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

www.medicinabalear.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, Google Scholar, Journal Citation Indicator (JCI) and Scielo España.



Biblioteca digital de les
Illes Balears



Universitat
de les Illes Balears



Clarivate
Analytics
WEB OF SCIENCE™



DULCINEA
COMISIONES DE AUTORIZACION DE
LAS REVISTAS CIENTÍFICAS ESPAÑOLAS

latindex

IME
Índice Médico Español

CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

27,4%
ACCEPTANCE
RATE 2024



DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

SHERPA
ROMEO

IMBIOMED

Dialnet

SciELO
España

Google Scholar

EDIT

Royal Academy of Medicine of the Balearic Islands



www.ramib.org

Campaner, 4, 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

Inteligencia Publicitat - www.inteligencia.es - inteligencia@inteligencia.es

ACADEMIC JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

Bimonthly 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*
Secretary Sebastià Crespí Rotger, *RAMIB*
Editor-in -chief Pere Riutord Sbert, *RAMIB*
Vowels Javier Cortés Bordoy, *RAMIB*; Joan Benejam Gual, *RAMIB*;
Antonia Barceló Bennasar, *RAMIB*; Lluís Masmiquel Comas, *RAMIB*

SCIENTIFIC COUNCIL

V Marta Couce Matovelle (*Case Western Reserve University*), José A. Guijarro Pastor (*AEMET*), Jaume Rosselló Mir (*Universitat de les Illes Balears*), Antoni Aguiló Pons (*Universitat de les Illes Balears*), Bartolomé Burguera González (*Cleveland Clinic - Ohio*), Amador Calafat Far (*Socidrogalcohol*), 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*), 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 Aspiro (*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*), Dr. Pablo Arsenio López (*Director de LA PRENSA MÉDICA ARGENTINA*), Manuel Luis Martí (*Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires*), Jesús Yasoda Endo Milán (*Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba*), Manel Gené Badia (*Universidad de Barcelona*), Pedro Juan Tárraga López (*Universidad de Castilla la Mancha*), Natalia Tretiak (*Poltava Ukrainian Medical & Stomatological Academy*), Petro Tretiak Kravchuk (*Poltava Ukrainian Medical & Stomatological Academy*), Hans A Eguía (*Dansk Selskab for Almen Medicin-DSAM*), Erjona Abazaj (*Institute of Public Health of Albania*), Emmanuel Ifeanyi Obeagu (*Department of Medical Laboratory Science, Kampala International University, Uganda*), Sebastiana Arroyo Bote (*Escuela Universitaria ADEMA*).

With the
collaboration:



Conselleria de Presidència
i Administracions Públiques
Direcció General de Funció Pública



CONCESIÓN DE BECAS Y PREMIOS 2023

Becas de Innovación, Becas Fundació Banc Sabadell de rotación externa para MIR, Premios de investigación, Premio Fundació Mutual Mèdica al mejor proyecto de tesis doctoral, Premio Camilo José Cela de Humanidades Médicas y Certamen de casos clínicos para MIR.

El jurado calificador de los premios y becas convocados por la *Fundació Patronat Científic* del COMIB, reunido el día 22 de noviembre del presente, acordó la concesión de las siguientes becas y premios:

BECAS DE INNOVACIÓN

Dos becas para estancias en centros sanitarios extranjeros, dotadas cada una con 3.000 euros.

- Lizmar Indira Molina Ochoa, médico general, para realizar una estancia formativa de un mes en el *Sleep Care Clinics* en Leicester, Reino Unido.
- Cristina Merino del Villar, facultativa especialista en Psiquiatría en el Hospital Can Misses, para una estancia de dos meses de duración en el *Douglas Mental Health University Institute* en Montreal, Canadá

Dos becas para estancias en hospitales nacionales, dotadas cada una con 1.500 euros.

1. Cristina Montalvo Ávalos, FEA en Cirugía Pediátrica en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de un mes en el Servicio de Cirugía Pediátrica y Unidad Plástica del Hospital Universitario "La Paz" en Madrid.
2. Aina Ochogavía Seguí, facultativa especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de un mes en el Servicio de Cirugía Colorrectal del Hospital Marqués de Valdecilla en Santander.

BECAS FUNDACIÓ BANC SABADELL DE ROTACIÓN EXTERNA PARA MIR

Dos becas para estancias en hospitales internacionales, dotadas cada una con 3.000 euros.

1. Paula Gómez Fernández, residente de la especialidad de Hematología y Hemoterapia en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de dos meses en el Servicio de Hematología del *St. Michael's Hospital, Unity Health Network-University of Toronto*, Canadá.

* A los pocos días de salir publicado el fallo, nos comunica que, por motivos de organización del Servicio de Hematología del hospital, finalmente no pueden aceptar su estancia, por lo que, en consecuencia, rechaza la beca. A este respecto, el jurado decide adjudicar la misma al siguiente clasificado: Juan Montes González, residente de la especialidad de Oncología Médica en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de un mes en el Servicio de Oncología y Cáncer de Mama del *The Royal Marsden, NSH Foundation Trust* de Sutton, Londres.

2. Carla Iglesias i Cels, residente de la especialidad de Neurología en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de dos meses en el Servicio de Neurología y Unidad de Epilepsia en el *London Health Science Center University (LHSC)-Clinical Neurological Sciences, Western University, London-Ontario*, Canadá.

Dos becas para estancias en hospitales nacionales, dotadas cada una con 1.500 euros.

1. Aitana Bernabeu Follana, residente de la especialidad de Neurología en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de dos meses en el Servicio de Neurología y Unidad Neuromuscular del Hospital Universitario de Donostia en San Sebastián.
2. María Soledad Parra Carrillo, residente de la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria en el Hospital Can Misses, para una estancia de un mes en el Servicio de Radiodiagnóstico y Urgencias del Hospital General Universitario Morales Meseguer en Murcia.

PREMIOS DE INVESTIGACIÓN

Tres premios de 1.500 euros.

"Premio Mateu Orfila"

Al trabajo científico titulado "Evolución de la parada cardíaca extrahospitalaria en Baleares en la última década", presentado por Laura Asunción Bueno López y María Isabel Cenicerros Rozalén.

"Premio Damià Carbó"

Al trabajo científico titulado "Epidemiología del melanoma cutáneo primario en el sector Migjorn en la isla de Mallorca entre los años 2003-2021", presentado por María Cruz Álvarez-Buylla Puente, Jorge Adsuar Mas, Fernando Terrasa Sagristá, Antoni Nadal Nadal, Cristina Nadal Lladó y Alex Llambrich Mañés.

"Premio Metge Matas"

Al artículo "*Validity and acceptance of self vs conventional sampling for the analysis of human papillomavirus and Pap smear*", cuyas autoras son Maria Josep Gibert Castanyer y María del Carmen Sánchez-Contador Escudero.

PREMIO FUNDACIÓ MUTUAL MÈDICA AL MEJOR PROYECTO DE TESIS DOCTORAL

Un premio dotado con 2.000 euros al proyecto titulado "Método matemático de reconstrucción 3D para la valoración de infiltración tumoral en el cáncer colorrectal", presentado por Sebastián Jerí McFarlane, FEA en Cirugía General y del Aparato Digestivo en el Hospital Universitario Son Espases y en el Hospital Cruz Roja de Palma.

PREMIO CAMILO JOSÉ CELA DE HUMANIDADES MÉDICAS

Un premio dotado con 1.500 euros concedido este año *ex aequo*, con la misma dotación económica, a los trabajos titulados "Conducta sexual y represión inquisitorial", cuyo autor es el Dr. José Tomás Monserrat, Doctor en Medicina, anterior bibliotecario del COMIB y medalla de Oro al Mérito Colegial de la institución; y al trabajo titulado "Las humanidades médicas aplicadas: el paciente como objetivo fundamental", cuyo firmante es el Dr. Juan Manuel Igea Aznar, Doctor en Medicina y especialista en Alergología colegiado en la provincia de Salamanca.

CERTAMEN DE CASOS CLÍNICOS PARA MIR

Tras la exposición de los cinco casos clínicos seleccionados como finalistas, el jurado, reunido el día 27 de noviembre del presente, acordó conceder:

- **El primer premio, dotado de 1.000 euros**, al caso titulado "Ante una bradiarritmia de nueva aparición, ¡máxima precaución!", cuyas autoras son Natalia Mateos Sánchez, María Martín Talavera, Rebeca Sánchez Salmador y Marta López García.
- **El segundo premio, dotado de 500 euros**, al caso titulado "Ataxia cerebelosa como debut de un cáncer diferenciado de tiroides", cuya autora es Camila Soledad Salomón.

ORIGINALS ARTICLES

- Evaluation of the Relationship Between Psychological Well-Being and Immunosuppressant Therapy Adherence in Women with Liver Transplantation** 9-15
Emine Kaplan Serin, Mesude Duman, Seyhan Çitlik Sarıtaş, Hasan Sarıtaş
- Crown and intraradicular post removal prior to non-surgical endodontic retreatment complemented with periapical curettage: Case report** 16-20
Karla Verónica Barrón Alarcón, Diana Laura Grissel Guerrero Falcón, Xitlaly Martínez Morga, Hugo Alejandro Bojórquez Armenta, Edgar García-Torres
- Evaluation Of Osteoprotegerin, and Osteopontin Levels in Type2 Diabetic Patients with Cardiovascular Disease in Baquba City** 21-26
Shahad Jaleel Jassam, Abbas Muhsin Gata, Ameerah Mrebee Zarzoor
- The Musician's Dystonia. Bibliographic review** 27-33
M^a Teófila Vicente-Herrero
- Intra-abdominal Pressure Levels in Mechanically Ventilated Patients Under Low and High Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) Setting: A prospective observational study** 34-39
Khaldoon Aied Alnawafleh
- Prolactin levels measyred in females for five years period in Bitola, North Macedonia** 40-44
Biljana Ilkovska, Bisera Kotevska Trifunova, Petar Avramovski
- The validity of the ultrasonic-based scoring system to detect placenta accreta spectrum (PSA) and predict complications** 45-50
Zahra Zaynali Khasraghi, Shamsi Abbasalizadeh, Fatemeh Abbasalizadeh, Hosein Azizi, Maryam Alikamali, Zhaleh Behrouzi
- Pilot descriptive study of analysis of the agreement between Simple Respiratory Polygraphy (SRP) carried out in Primary Care (PC) through a new screening and diagnosis circuit of Obstructive Apnea Syndrome (OSA), and SRP carried out in hospitals** 51-58
Aina Bellet Coll, Raquel Hernández Seguí, Lucía Gorreto López, Andrés Maimó Bordoy, Antonio Sánchez López, Oana Bullete
- Prevalence of cardiometabolic risk factors. Comparative trade vs. industry sector and associated variables** 59-66
María Pilar Fernández-Figares Vicioso, José Luis del Barrio Fernández, Ángel Arturo López-González, José Ignacio Ramírez-Manent, María Teófila Vicente Herrero
- Etiologic, Clinical and Laboratory Evaluation of Acute Respiratory Tract Infections in Childhood** 67-74
Hakan Onur, Müsemma Alagöz Karabel, Nihat Mermutluoğlu, Arzu Rahmanali Onu
- Investigating the relationship between depression and disability and factors affecting it in patients with multiple sclerosis** 75-80
Seyed Hossein Aghamiri, Amir Adibi, Masoumeh Otaghi
- Psychological and educational support strategies for individuals with disharmonious personality traits** 81-87
Yuliia Shevchenko, Olha Kovalova, Hanna Varina, Svitlana Dubiaha, Volodymyr Huz
- Epidemiology of West Nile Virus in Europe: A Systematic Review** 88-102
Alberto Ramírez Gallegos, María Carmen Gallegos Alvarez, Belén Martínez Mondejar
- Correlation of ADC Values in MRI for Diagnosing Pediatric with the diagnosis and pathological grade in brain MRI of children's Posterior Fossa Tumors: Pathological Grade Insights** 103-109
Ramin Fakhr, Maryam Mashayekhi, Alireza Mirgholami, Abtin Ariyan, Bita Bijari, Mahtab Mohammadifard, Mahyar Mohammadifard
- Accuracy of Sentinel Lymph Node biopsy after Neoadjuvant chemotherapy in patients with Positive Axillary Lymph Nodes breast cancer** 110-116
Mahfuz Ghaderi, Mohammad Esmail Akbari, Atieh Akbari, Haniyeh Bahsizadeh Fakhar, Sadegh Khoddam, Bashirjamal Wahidi
- Pharmacological interactions in anticoagulated patients with acenocoumarol and their relationship with the control level** 117-123
Juan Manuel Pinar Manzanet, Marta Sanz Sanz, Ricardo Rodríguez Barrientos, Greta Amat Baeza, Jesús M. San Román Montero
- Clinical Behavior of Universal Adhesives according to the Adhesive Strategy in the Treatment of Non-carious Cervical Lesions with Composite Resins** 124-131
Yanina Jara Nepo, Sebastiana Arroyo Bote, Pere Riutord Sbert
- Relationship between alcohol consumption and other variables with the values of different cardiovascular risk factors in 139634 Spanish workers** 132-141
Joan Obrador de Hevia, Ángel Arturo López-González, José Ignacio Ramírez-Manent, Hernán Paublini Oliveira, Pedro Juan Tárraga López, Pere Riutord-Sbert
- Percutaneous cryodenervation in 87 patients with lumbar facet joint syndrome: comparison of medial branch blocks and pericapsular blocks** 142-149
Özgür Akşan
- Psychological consequences of motherhood** 150-154
Esther Sanguiao Olivares, Pedro Juan Tárraga López, José Valeriano Moncho-Bogani
- In-hospital stay in live newborns with gastroschisis treated with suture vs without suture** 155-160
Manuel Gil Vargas, Roy Espinoza Pérez, Estephany Pérez Morales, Guadalupe Dominguez Arellano, Diana Niño Barrios, Joaquín Antonio Escanea Nava
- Cardiovascular risks in chronic patients** 161-179
Manuel Gravan Bru, Pedro Juan Tárraga López, M^a Loreto Tárraga Marcos



¿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.



ORIGINALES

Evaluación de la relación entre el bienestar psicológico y la adherencia al tratamiento inmunosupresor en mujeres con trasplante de hígado Emine Kaplan Serin, Mesude Duman, Seyhan Çitlik Sarıtaş, Hasan Sarıtaş	9-15
Remoción de corona y poste intraradicular previo a retratamiento endodóntico no quirúrgico complementado con curetaje periapical: Reporte de caso Karla Verónica Barrón Alarcón, Diana Laura Grissel Guerrero Falcón, Xitlaly Martínez Morgia, Hugo Alejandro Bojórquez Armenta, Edgar García-Torres	16-20
Evaluación de los niveles de osteoprotegerina y osteopontina en diabéticos tipo 2. Pacientes con enfermedades cardiovasculares en la ciudad de Baquba Shahad Jaleel Jassam, Abbas Muhsin Gata, Ameerah Mrebee Zarzoor	21-26
La Distonía del Músico. Revisión bibliográfica Mª Teófila Vicente-Herrero	27-33
Niveles de presión intraabdominal en pacientes ventilados mecánicamente con presión positiva final espiratoria (PEEP) baja y alta: Un estudio observacional prospectivo Khaldoon Aied Alnawafleh	34-39
Niveles de prolactina reducidos en mujeres durante cinco años en Bitola, Macedonia del Norte Biljana Ilkovska, Bisera Kotevska Trifunova, Petar Avramovski	40-44
Validez del sistema de puntuación basado en ultrasonidos para detectar el espectro de placenta acreta (PSA) y predecir complicaciones Zahra Zaynali Khasraghi, Shamsi Abbasalizadeh, Fatemeh Abbasalizadeh, Hosein Azizi, Maryam Alikamali, Zhaleh Behrouzi	45-50
Estudio piloto descriptivo de análisis de la concordancia de la Poligrafía Respiratoria Simple (PRS) realizada en Atención Primaria (AP) mediante un nuevo circuito de cribaje y diagnóstico de la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) frente a la PRS realizada en el ámbito hospitalario Aina Bellet Coll, Raquel Hernández Seguí, Lucía Gorreto López, Andrés Maimó Bordoy, Antonio Sánchez López, Oana Bullete	51-58
Prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico. Comparativa sector Comercio vs. Industria y variables asociadas María Pilar Fernández-Figares Vicioso, José Luis del Barrio Fernández, Ángel Arturo López-González, José Ignacio Ramírez-Manent, María Teófila Vicente Herrero	59-66
Evaluación etiológica, clínica y de laboratorio de las infecciones agudas de las vías respiratorias en la infancia Hakan Onur, Müsemma Alagöz Karabel, Nilhat Mermutluoğlu, Arzu Rahmanali Onu	67-74
Investigación de la relación entre depresión y discapacidad y los factores que la afectan en pacientes con esclerosis múltiple Seyed Hossein Aghamini, Amir Adibi, Masoumeh Otaghi	75-80
Estrategias de apoyo psicológico y educativo para personas con rasgos de personalidad discordantes Yuliia Shevchenko, Olha Kovalova, Hanna Varina, Svitlana Dubiaha, Volodymyr Huz	81-87
Epidemiología del virus West Nile en Europa: Una revisión sistemática Alberto Ramírez Gallegos, María Carmen Gallegos Alvarez, Belén Martínez Mondejar	88-102
Correlación de los valores de ADC en RM para el diagnóstico pediátrico con el diagnóstico y el grado patológico en RM cerebral de tumores infantiles de fosa posterior: Perspectivas de grado patológico Ramin Fakhr, Maryam Mashayekhi, Alireza Mirgholami, Abtin Ariyan, Bitá Bijari, Mahtab Mohammadifard, Mahyar Mohammadifard	103-109
Precisión de la biopsia del ganglio linfático centinela tras la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos axilares positivos Mahfuz Ghaderi, Mohammad Esmail Akbari, Atieh Akbari, Haniyeh Bahsizadeh Fakhar, Sadegh Khoddam, Bashirjameil Wahidi	110-116
Interacciones farmacológicas en pacientes anticoagulados con acenocumarol y su relación con el grado de control Juan Manuel Pinar Manzanet, Marta Sanz Sanz, Ricardo Rodríguez Barrientos, Greta Amat Baeza, Jesús M. San Román Montero	117-123
Comportamiento Clínico de los Adhesivos Universales según la Estrategia Adhesiva en el Tratamiento de Lesiones Cervicales no Cariosas con Resinas Compuestas Yanina Jara Nepo, Sebastiana Arroyo Bote, Pere Riutord Sbert	124-131
Relación entre el consumo de alcohol y otras variables con los valores de diferentes factores de riesgo cardiovascular en 139.634 trabajadores españoles Joan Obrador de Hevia, Ángel Arturo López-González, José Ignacio Ramírez-Manent, Hernán Paublini Oliveira, Pedro Juan Tárraga López, Pere Riutord-Sbert	132-141
Criodenervación percutánea en 87 pacientes con síndrome de la articulación facetaria lumbar: comparación de bloqueos de rama medial y bloqueos pericapsulares Özgür Akşan	142-149
Consecuencias psicológicas de la maternidad Esther Sanguiao Olivares, Pedro Juan Tárraga López, José Valeriano Moncho-Bogani	150-154
Estancia intrahospitalaria en recién nacidos vivos con gastroquisis abordados con sutura vs sin sutura Manuel Gil Vargas, Roy Espinoza Pérez, Estephany Pérez Morales, Guadalupe Domínguez Arellano, Diana Niño Barrios, Joaquín Antonio Escanea Nava	155-160
Riesgos cardiovasculares en pacientes crónicos Manuel Gravan Bru, Pedro Juan Tárraga López, Mª Loreto Tárraga Marcos	161-179

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 

ORIGINAL

Evaluation of the Relationship Between Psychological Well-Being and Immunosuppressant Therapy Adherence in Women with Liver Transplantation

Evaluación de la relación entre el bienestar psicológico y la adherencia al tratamiento inmunosupresor en mujeres con trasplante de hígado

Emine Kaplan Serin¹ , Mesude Duman² , Seyhan Çitlik Saritaş³ ,
Hasan Saritaş⁴ 

1. Mersin University, Faculty of Nursing, Internal Medicine Nursing Department, Mersin, Turkey

2. Dicle University, Faculty of Health Science, Nursing Department, Diyarbakır, Turkey

3. Malatya Turgut Özal University, Faculty of Health Science, Internal Medicine Nursing Department, Malatya, Turkey

4. Siirt University, Faculty of Health Sciences, Nursing Department, Siirt, Turkey

Corresponding author

Emine Kaplan Serin

E-mail: emine_3354@hotmail.com

Received: 2 - VI - 2024

Accepted: 28 - VI - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.9

Abstract

Objective: This study was conducted to evaluate the relationship between psychological well-being and immunosuppressant therapy adherence in women with liver transplantation.

Materials and methods: This study was conducted as a descriptive and cross-sectional type. A Personal Information Form, the Immunosuppressant Therapy Adherence Scale (ITAS), and the Psychological Well-Being Scale (PWBS) were used to collect the research data.

Results: As a result of the study, a positive and significant correlation was found between immunosuppressant therapy adherence, duration of use and total PWBS scores ($p = 0.000$). There was a significant relationship between psychological well-being and immunosuppressant therapy adherence.

Conclusion: For this reason, nurses should know that therapy adherence is important in increasing psychological well-being in the treatment of female patients with liver transplantation, and these issues should be included in their education.

Key words: Liver transplantation, immunosuppressive therapy, psychological well-being.

Resumen

Objetivo: Este estudio se realizó para evaluar la relación entre el bienestar psicológico y la adherencia al tratamiento inmunosupresor en mujeres con trasplante de hígado.

Materiales y métodos: Es un estudio descriptivo y transversal. Para recopilar datos de la investigación se utilizaron el formulario de información personal, la escala de adherencia a la terapia inmunosupresora (ITAS) y la escala de bienestar psicológico (PWBS).

Resultados: Como resultado del estudio, se encontró una correlación positiva y significativa entre la adherencia a la terapia inmunosupresora, la duración del uso y las puntuaciones totales de PWBS ($p = 0,000$). Hubo una relación significativa entre el bienestar psicológico y la adherencia al tratamiento inmunosupresor.

Conclusión: Por esta razón, las enfermeras deben saber que la adherencia al tratamiento es importante para aumentar el bienestar psicológico en el tratamiento de pacientes femeninas con trasplante de hígado, y estos temas deben incluirse en su educación.

Palabras clave: Trasplante de hígado, terapia inmunosupresora, bienestar psicológico.

Cite as: Kaplan Serin E, Duman M, Çitlik Saritaş S, Saritaş H. Evaluation of the Relationship Between Psychological Well-Being and Immunosuppressant Therapy Adherence in Women with Liver Transplantation . *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 9-15 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.9

Introduction

Since the first successful liver transplant (LT) in 1968, the survival rate has reached a very satisfactory level with the developments in the field of transplantation^{1,2}. With these improvements in survival rates, the attention of transplant teams has now turned to achieving the best possible quality of life and psychosocial functionality for patients after LT¹.

Today, although organ transplantation offers a great treatment option for many diseases, it remains a complex and expensive clinical process. In this process, LT recipients should adapt to immunosuppressive drugs and restrictive lifestyle rules to prevent graft rejection^{3,4}. In a way, transplant recipients exchange a chronic and potentially life-ending disease for a chronic process that involves adherence to a life-long medication regimen and strict guidelines. Due to the rigidity of this adaptation process, it is likely to cause distress in the psychological dimension, which is an important factor in transplant recipients⁵. As a matter of fact, a meta-analysis study showed that the quality of life after LT improved significantly in the areas of physical and social functionality, but not in the area of psychological functionality. This is thought to be due to the need for psychological adaptation of transplant recipients to integrate this experience into their lives⁶. In addition, physical and mental disorders after LT may be caused by medical conditions such as neuropsychiatric side effects of some immunosuppressants and opportunistic diseases affecting the central nervous system and other organs^{1,6}. Psychological problems are common in LT recipients^{5,7,8}. Studies examining psychological problems that occur up to 10 years after transplantation have shown that these problems are common at rates ranging from 20% to 25% for anxiety symptoms and 15-20% for depressive symptoms^{9,10,11}.

When the literature is examined, it can be observed that there is a lack of research on women who have had a transplant. In this case, the effective reasons can be listed as gender discrimination in the waiting list, doctors' different evaluation of women's health, and fewer women's transplants compared to men¹². No study has been found that clearly explains the relationship between women's psychosocial concerns about organ transplantation¹², their adherence to immunosuppressive treatment, and their psychological problems after LT. In the light of this information, we examined the relationship between psychological well-being and immunosuppressant therapy adherence in women with liver transplantation.

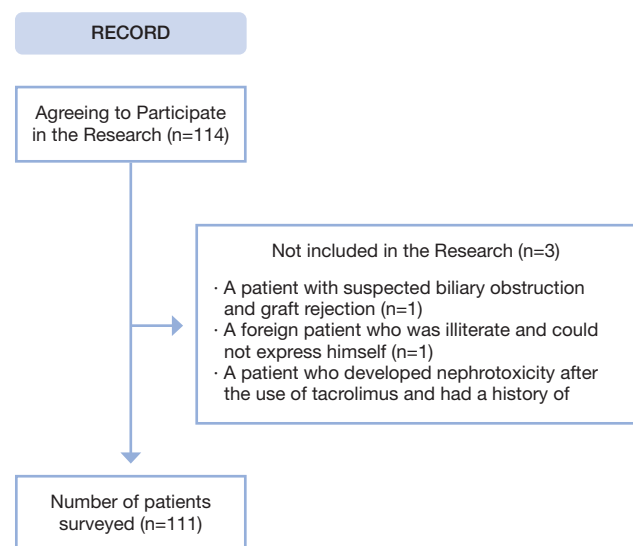
Methods

Study Design, Population and Sample

This study was conducted using a descriptive and cross-sectional methodology. The study population

included all patients receiving follow-up care after liver transplantation at the liver transplantation research institute's outpatient clinics in a hospital in eastern Turkey. The sample of the study consisted of patients who came to the outpatient clinic between March and June 2022 and met the inclusion criteria of the study. The sample group was calculated using power analysis. According to the calculations, the sample size was determined as 111, with an effect size of 0.30, a margin of error of 0.05, a confidence level of 0.95, and a population representation power of 0.95. A total of 111 patients were included in the study. The sample of the study was selected from the population using the simple random sampling method.

Patients who were over the age of 18, discharged after transplantation, had no barriers to communication, had no psychiatric diagnosis, and voluntarily agreed to participate in the study were included in the study. Liver transplant patients who were diagnosed with psychiatric disease before liver transplantation and who had COVID-19 disease at the time of data collection were excluded from the study.



Data Collection

The research data were collected by the researcher by face-to-face interview method (considering mask, distance, and hygiene rules) between March and June 2022. The researcher met the patients when they came to the outpatient clinic, gave information about the research, and recorded the answers given by the patients by asking the questions in the questionnaires and scales. Each interview took approximately 20 minutes.

Data Collection Instruments

A Personal Information Form, the Immunosuppressant Therapy Adherence Scale (ITAS) and the Psychological Well-Being Scale (PWBS) were used to collect the research data.

Personal Information Form

This form, prepared in the light of the literature, consists of 11 questions in total. The form includes questions on such topics as patients' age, education level, and duration of transplantation.

Immunosuppressant Therapy Adherence Scale (ITAS)

This scale was developed by Morisky et al. in 1986 to evaluate the adherence of patients diagnosed with hypertension to antihypertensive drugs and was adapted to organ transplant patients by Chisholm et al. in 2004¹². The scale consists of four questions, and each question assesses how many times and why patients forgot to take immunosuppressive drugs that prevent organ rejection in the last three months. In the evaluation of the scale, 3 points are given to transplant patients who have never missed their immunosuppressive drug treatment in the last three months, 2 points to patients who fail at a rate of 1-20%, 1 point to patients who fail at a rate of 21-50%, and 0 points to patients with a rate of >50%. As a result of the evaluation, the lowest 0 and the highest 12 points can be obtained. An increase in the scale score indicates an increase in adherence. It has been reported that the validity and reliability analysis results of the original scale are good. The Turkish validity and reliability study of the scale was carried out by Madran et al. (2016) and the scale was found to be valid and reliable¹².

Psychological Well-Being Scale (PWBS)

This scale was developed by Diener et al. (2009-2010) to measure socio-psychological well-being as a complement to existing measures of well-being. The Turkish adaptation of the scale was carried out by Telef¹³. Items of the Psychological Well-Being Scale (PWBS) are answered on a scale of 1 to 7 as "I strongly disagree" (1) to "I strongly agree"⁷. All items are expressed positively. Scores range from 8 (strongly disagree for all items) to 56 (strongly agree for all items). A high score indicates that the person has many psychological resources and strengths. The Cronbach alpha internal consistency coefficient obtained in the reliability study of the scale was calculated as .80¹³. In our study, the Cronbach alpha internal consistency coefficient was calculated as .96.

Ethical Considerations

Ethics committee approval (Decision No: 2022/3115) from a state university and written permission from the hospital where the research was conducted were obtained in order to conduct the research. Verbal consent was obtained from the individuals participating in the study, and they were informed that their information would not be shared with others, that they were free to participate in the study and that they could leave the study whenever they wanted. In this way, ethical principles of "protection of patient rights", "confidentiality" and "informed consent" were complied with.

Analysis of the Data

Data were evaluated using the SPSS (Statistical Package for Social Science) 24 software package. In the statistical evaluation of the data obtained as a result of the research, the conformity to the normal distribution was tested with the Shapiro-Wilk test, and the data showed a normal distribution. In the study, descriptive characteristics were presented as number (n), percentage (%), mean (x), standard deviation (SD), minimum and maximum values. The Kolmogorov-Smirnov test was used to examine whether the data showed normal distribution. The Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U test, Spearman correlation analysis and multiple linear regression analysis were used to determine the relationships between the scale scores and descriptive characteristics of the patients. Post hoc analyses were performed to identify the sources of significant differences. In the evaluation of the obtained results, a 95% confidence interval and $p < 0.05$ significance level were considered.

Results

The characteristics of the women participating in the study are given in Table 1. The mean age of the women was 42.9 ± 9.1 , 89.2% of them were married, 35.1% of them had no education or were literate only, and most of them were housewives (68.5%). The perceived income level of 42.3% of the women was low. It was determined that the etiology of transplantation was HBV in 62.2% of the participants, 95.5% received transplantation from a living donor, 28.8% used tacrolimus and mycophenolate mofetil in their treatment, and 41.4% were not hospitalized again after transplantation. In addition, the mean body mass index of the women was found to be 25.2 ± 2.7 and the time elapsed after transplantation was 14.9 ± 15.4 months.

According to the results obtained in our study, it was determined that there was a statistically significant difference between the mean PWBS scores of the transplanted women according to their educational status ($p < .05$). The psychological well-being levels of high school and university graduate women were significantly higher than those of the others. It was determined that the psychological well-being levels of women who had to be hospitalized twice more after transplantation were lower ($p < .05$). In addition, it was determined that the levels of adherence to immunosuppressive therapy of women who were not hospitalized again after transplantation were significantly higher than those of the others ($p < .05$). Age, BMI, marital status, employment status, income status, transplantation etiology, donor type, immunosuppressive treatment type, and duration of immunosuppressive drug use were not statistically significantly correlated with PWBS and ITAS total scores ($p > .05$).

Table 1: Descriptive information and mean PWBS and ITAS scores of participants (N = 111).

Socio-Demographic Characteristics	n (%)	PWBS score	ITAS score
		Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
Marital Status			
Married	99 (89.2)	36.3 $\pm$ 10.6	11.6 $\pm$ 6.0
Single	12 (10.8)	38.4 $\pm$ 9.7	11.8 $\pm$ 3.8
		MW:669.000 p:0.476	MW:628.000 p:0.423
Educational Level			
No education or literate only	39 (35.1)	36.8 $\pm$ 10.7	11.6 $\pm$ 0.5
Primary school	20 (18.0)	30.8 $\pm$ 10.1	11.6 $\pm$ 0.6
Secondary school	18(16.2)	36.7 $\pm$ 9.8	11.8 $\pm$ 0.5
High school	24(21.6)	39.1 $\pm$ 9.8	11.7 $\pm$ 0.5
University	10(9.0)	40.8 $\pm$ 10.3	11.6 $\pm$ 0.8
		KW:9.672 p:0.046* Post Hoc: 5,4>1,2,3	KW:3.244 p:0.518
Occupation			
Unemployed	76(68.5)	35.6 $\pm$ 10.1	11.6 $\pm$ 6.3
Employed	35(31.5)	38.6 $\pm$ 11.1	11.8 $\pm$ 4.5
		MW:1.140.000 p:0.227	MW:1.114.000 p:0.076
Family Income			
Low	47(42.3)	37.4 $\pm$ 10.9	11.6 $\pm$ 0.6
Moderate	44(39.6)	36.3 $\pm$ 10.6	11.7 $\pm$ 0.5
High	20(18.0)	35.0 $\pm$ 11.2	11.6 $\pm$ 0.6
		KW:1.017 p:0.601	KW:9.672 p:0.856
Transplantasyon Etiology			
HBV	69 (62.2)	36.2 $\pm$ 10.6	11.6 $\pm$ 0.5
HCC	9 (8.1)	30.8 $\pm$ 9.9	11.7 $\pm$ 0.4
Wilson Disease	6 (5.4)	36.8 $\pm$ 8.2	12.0 $\pm$ 0.0
Budd Chiari Syndrome	4 (3.6)	39.2 $\pm$ 8.9	12.0 $\pm$ 0.0
HCV	4 (3.6)	27.5 $\pm$ 5.1	10.5 $\pm$ 1.0
Hemangioma	1 (0.9)	40.0 $\pm$ 0.1	12.0 $\pm$ 0.0
Criptogenic	9 (8.1)	46.5 $\pm$ 7.7	12.0 $\pm$ 0.0
Cyst hydatid	5 (4.5)	38.8 $\pm$ 11.2	12.0 $\pm$ 0.0
Toxic Hepatitis	2 (1.8)	32.5 $\pm$ 10.06	12.0 $\pm$ 0.0
Biliary Atresia	2 (1.8)	39.0 $\pm$ 16.9	12.0 $\pm$ 0.0
		KW:14.946 p:0.092	KW:20.086 p:0.017*
Donor Type			
Living Donor	106 (95.5)	36.7 $\pm$ 10.6	11.6 $\pm$ 0.05
Deceased Donor	5(4.5)	33.8 $\pm$ 6.0	11.4 $\pm$ 0.05
		MW:227.500 p:0.593	MW:179.000 p:0.107
Duration of immunosuppressive drug use Tacrolimus			
Tacrolimus,corticosteroid,mycophenolate mofetil	14 (12.6)	42.2 $\pm$ 10.1	11.7 $\pm$ 0.5
Tacrolimus, mycophenolate mofetil	30 (27.0)	36.4 $\pm$ 10.8	11.8 $\pm$ 0.4
Tacrolimus, Everolimus	32 (28.8)	36.7 $\pm$ 9.5	11.7 $\pm$ 0.4
Mycophenolate mofetil, Everolimus	14 (12.6)	33.8 $\pm$ 11.2	11.6 $\pm$ 0.4
Other combinations of medication	6 (5.4)	31.3 $\pm$ 10.8	11.3 $\pm$ 1.3
	15 (13.6)	35.7 $\pm$ 10.6	11.4 $\pm$ 0.8
		KW:6.371 p:0.272	KW:6.401 p:0.269
Number of hospitalizations			
None	46 (41.4)	39.6 $\pm$ 11.5	11.9 $\pm$ 0.4
Once	40 (36.0)	36.5 $\pm$ 9.2	11.6 $\pm$ 0.6
Twice	16 (14.4)	28.0 $\pm$ 5.2	11.3 $\pm$ 0.4
Three times and more	9 (8.1)	36.3 $\pm$ 10.4	11.3 $\pm$ 0.8
		KW:13.989 p:0.003* Post Hoc: 3<1,2,4	KW:21.519 p:0.000** Post Hoc: 1>2,3,4
Age (years), (Mean $\pm$ SD)	42.9 $\pm$ 9.1	r=-0.063 p=0.514	r=-0.173 p=0.060
BMI (Mean $\pm$ SD)	25.2 $\pm$ 2.7	r=-0.015 p=0.878	r=-0.143 p=0.133
Duration of immunosuppressive drug use	14.9 $\pm$ 15.4	r=0.090 p=0.346	r=-0.106 p=0.269

KW, Kruskal-Wallis test; MW, Mann-Whitney U test; r, spearman correlation analysis

*p<0.05, **p<0.001

The mean scores of the participants from the ITAS and PWBS scales are given in **table II**. The mean scores for the ITAS and PWBS were 11.6 ± 0.5 and 36.5 ± 10.5 , respectively.

As seen in **table III**, there was a positive and significant correlation between adherence to immunosuppressive

treatment and total PWBS scores ($B = 6.664$, $p = 0.000$). There was also a positive and significant relationship between the duration of using immunosuppressive therapy and the PWBS ($p = 0.023$). However, no significant relationship was found between the drugs used in the treatment, the number of hospital readmissions and PWBS scores.

Table II: Means and Standard Deviations for the ITAS and the PWBS (N=111)

Scale Items	Possible range of values	Participants' values	Range
		Mean $\pm$ SD	
ITAS	0-12	11.6 $\pm$ 0.5	10-12
PWBS	8-56	36.5 $\pm$ 10.5	19-56

Abbreviations: ITAS=Immunosuppressant Therapy Adherence Scale, PWBS = Psychological Well-Being Scale

Table III: Regression analysis between PWBS scores and ITAS scores, immunosuppressive drug type and usage duration (n = 111).

Coefficients*					
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	
		B	SE	Beta	t
1	(Constant)	40.713	20.218		-2.014
	ITAS total score	6.664	1.666	0.372	4.000
	Duration of immunosuppressive drug use	0.139	0.060	0.204	2.323
	Immunosuppressive drug type	-.291	0.596	0.042	-0.489
	Number of hospitalizations	-1.959	1.055	-.175	-1.856

Abbreviations: ITAS=Immunosuppressant Therapy Adherence Scale, , PWS = Psychological Well-Being Scale

Discussion

In this study, A significant relationship was found between psychological well-being and compliance with immunosuppressive therapy in women having liver transplants. Patients with end-stage liver disease awaiting transplantation not only suffer from poor health, but generally experience psychosocial stress in disease management due to long waiting times¹⁴. Psychological problems may continue or occur after the transplant due to the treatment process and side effects¹⁵. Post-transplant psychiatric problems are often associated with the use of immunosuppressants^{5,16}. In addition, the use of immunosuppressant therapy is associated with serious adverse effects, including infection, cardiovascular diseases, renal failure, metabolic disorders, and malignancies, leading to increased morbidity and mortality¹⁷. Psychological problems should be considered in liver transplant patients who need holistic care¹⁵.

Liver transplant patients experience unusual situations during the disease. In order to make effective improvements in the care of these patients, it is extremely important to know the experiences of the disease and the aspects that affect them. Nurses, who have vital importance before, during and after the transplant and at all stages of this process, are key professionals in personalizing patient care and performing new practices¹⁶.

According to the results obtained in our study, the psychological well-being levels of high school and university graduate women who underwent liver transplantation were found to be significantly higher than those of the others. In the study by Saracino et al. with patients awaiting liver transplantation, it was determined that the education level of those who reported high trauma was lower than that of those who showed fewer symptoms¹⁴. In our study, it was thought that this situation, in which psychological well-being increased as the education level increased, may be related to the increase in social support of the patients and the development of the mechanism of coping with stress. Psychological well-being has been defined as managing existential challenges in life (such as pursuing meaningful goals, personal growth, and establishing quality relationships with others). The content of psychological well-being is self-acceptance, positive relationships with others, autonomy, environmental control, life purpose, and personal growth. In the scale, there are items based on feeling competent and adequate in activities that are important for the person¹³. In our study, the level of post-transplant psychological well-being is consistent with the literature¹⁸.

In our study, it was determined that the psychological well-being levels of women who had to be hospitalized

twice more after transplantation were lower. In addition, immunosuppressant therapy adherence levels of women who were not hospitalized again after transplantation were found to be significantly higher than those of the others. This result shows that patients' compliance with the treatment has a positive effect on hospital readmission. Lifetime immunosuppression has always been considered key in managing liver graft protection from recipient rejection¹⁷.

The average scores of the participants from the scales were found to be high in the ITAS scale and moderate in the PWBS scale. Yıldız et al. found that psychological resilience was moderate in their study with liver transplant patients¹⁶. In our study, it was determined that the immunosuppressant therapy adherence of the individuals increased as their psychological well-being increased. There was also a positive and significant relationship between the duration of using immunosuppressive therapy and the PWBS. The use of immunosuppression and psychological well-being reduce the symptoms experienced by patients and increase their quality of life^{19,20}. In the study by Choudhary et al. in liver transplant patients, it was determined that they experienced a lower quality of life and experienced more psychosocial difficulties during the COVID-19 period²¹. In the study by Daniel et al., it was determined that psychosocial evaluation was more dominant than the severity of liver failure in the choice of liver transplantation in patients with alcohol-related liver failure²².

As discussed above, liver transplantation, although life-saving, entails significant medical and surgical morbidity and mortality, and many patients have significant concerns regarding quality of life following liver transplantation as opposed to merely increased survival. It is important for patients not to experience anxiety about disease recurrence and the dominant side effects of drugs, and to consider anxiety and depression, because psychological well-being increases the quality of life and can accelerate recovery²³. It is stated in the literature that the quality of life of patients increases after transplantation. It is stated that because patients experiencing anxiety and stress have new hopes after transplantation, their quality of life increases, but they constantly need psychosocial support¹⁸.

There are several limitations in this study. These limitations include the fact that the study was hospital-based and limited to the city center. Moreover, the study was limited to a single site, and the questions on the data collection forms were derived from the statements made by the women.

Conclusion

As a result, there was a significant relationship between psychological well-being and immunosuppressant therapy adherence. For this reason, nurses should know that drug compliance is important in increasing psychological well-being in the treatment of female patients with liver transplantation, and this issue should be included in their education. Targets to increase adherence to immunosuppressive treatment should be determined and implemented, side effects should be monitored regularly, and complications should be prevented. In this way, psychological well-being will be increased, and the quality of life will also be increased. In addition, intensification of multidisciplinary interventions may be recommended for female patients with liver transplants who need holistic care.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Authors' Contributions

The authors declare that their contribution to the work is equal.

The compliance to the Research and Publication Ethics

This study was carried out in accordance with the rules of research and publication ethics.

Funding

The authors declared that no financial support has been received for the research, authorship and/or publication of this article.

Acknowledgements

We would like to thank all the patient who took part in the study.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

References

- Blanch J, Sureda B, Flavia M, Marcos V, De Pablo J, De Lazzari E et al. Psychosocial adjustment to orthotopic liver transplantation in 266 recipients. *Liver Transplantation*. 2004 Jan 1;10(2):228-234.
- Lai JC, Ufere NN, Bucuvalas JC. Liver Transplant Survivorship. *Liver transplantation*. 2020;26: 1030–1033. <https://doi.org/10.1002/lt.25792>
- Golfieri L, Gitto S, Vukotic R, Andreone P, Marra F, Morelli MC, Cescon M, Grandi S. Impact of psychosocial status on liver transplant process, *Annals of hepatology*. 2019;18: 804–809. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.06.011>
- Jain M, Venkataraman J, Reddy MS, Rela M. Determinants of Medication Adherence in Liver Transplant Recipients. *J Clin Exp Hepatol*. 2019 Nov-Dec;9(6):676-683. doi: 10.1016/j.jceh.2019.03.003. Epub 2019 Mar 19. PMID: 31889747; PMCID: PMC6926177.
- Annema C, Roodbol PF, Stewart RE, Porte RJ, Ranchor AV. Prevalence of psychological problems and associated transplant-related variables at different time periods after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2015 Apr;21(4):524-38. doi: 10.1002/lt.24075. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25556775.
- Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keefe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. *Liver Transpl Surg*. 1999 Jul;5(4):318-31. doi: 10.1002/lt.500050404. PMID: 10388505.
- Rogal SS, Dew MA, Fontes P, DiMartini AF. Early treatment of depressive symptoms and long-term survival after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Apr;13(4):928-935. doi: 10.1111/ajt.12164. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23425326; PMCID: PMC3618550.
- Santos Junior R, Miyazaki MC, Domingos NA, Valério NI, Silva RF, Silva RC. Patients undergoing liver transplantation: psychosocial characteristics, depressive symptoms, and quality of life. *Transplant Proc*. 2008 Apr;40(3):802-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.02.059. PMID: 18455022.
- Russell RT, Feurer ID, Wisawatapnimit P, Salomon RM, Pinson CW. The effects of physical quality of life, time, and gender on change in symptoms of anxiety and depression after liver transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2008 Jan;12(1):138-44. doi: 10.1007/s11605-007-0382-x. Epub 2007 Oct 23. PMID: 17955307.
- Gledhill J, Burroughs A, Rolles K, Davidson B, Blizzard B, Lloyd G. Psychiatric and social outcome following liver transplantation for alcoholic liver disease: a controlled study. *J Psychosom Res*. 1999 Apr;46(4):359-68. doi: 10.1016/s0022-3999(98)00123-8. PMID: 10340235.
- van Ginneken BT, van den Berg-Emons RJ, van der Windt A, Tilanus HW, Metselaar HJ, Stam HJ, Kazemier G. Persistent fatigue in liver transplant recipients: a two-year follow-up study, *Clinical transplantation*. 2010;24: E10–E16. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.01083.x>
- Madran B, Karayurt Ö Spivey CA, Chisholm-Bruns MA. Immunosuppressant Therapy Adherence Scale for Transplant Recipients: The Study of Validity and Reliability, *Türkiye Klinikleri J. Nurs Sci*. 2016;8: 325-34. <https://doi.org/10.5336/nurses.2015-48479>
- Telef BB. Psikolojik İyi Oluş Ölçeği: Türkçeye uyarılama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması, *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2013;28: 374-384. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2414.4480>
- Saracino RM, Jutagir DR, Cunningham A, Foran-Tuller KA, Driscoll MA, Sledge WH, Emre SH, Fehon DC. Psychiatric Comorbidity, Health-Related Quality of Life, and Mental Health Service Utilization Among Patients Awaiting Liver Transplant. *J Pain Symptom Manage*. 2018 Jul;56(1):44-52. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.03.001. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29526612; PMCID: PMC6360091.
- Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, Teperman LW. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Jan;19(1):3-26. doi: 10.1002/lt.23566. PMID: 23281277.
- Yıldız E, Kılınç G. Karaciğer Nakli Olan Bireylerin Anksiyete, Depresyon ve Psikolojik Dayanıklılıkları Arasındaki İlişki, *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*. 2021;9: 554-565. <https://doi.org/10.33715/inonusaglik.834318>
- Toti L, Manzia TM, Sensi B, Blasi F, Baiocchi L, Lenci I, Angelico R, Tisone G. Towards tolerance in liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021 Oct-Dec;54-55:101770. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101770. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34874844.
- Girgenti R, Tropea A, Buttafarro MA, Ragusa R, Ammirata M. Quality of Life in Liver Transplant Recipients: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 27;17(11):3809. doi: 10.3390/ijerph17113809. PMID: 32471157; PMCID: PMC7313086.
- Látos M, Lázár G, Ondrik Z, Szederkényi E, Hódi Z, Horváth Z, Csabai M. Positive Psychology Intervention to Improve Recovery after Renal Transplantation: A Randomized Controlled Trial, *J Contemp Psychother*. 2022;52: 35–44 <https://doi.org/10.1007/s10879-021-09515-6>
- Güvenç E, Tuna A. Investigation of the effect of video-assisted training on symptom management in patients undergoing liver transplantation, *Medicine Science*. 2022;11 <https://doi.org/10.5455/medscience.2021.02.056>
- Choudhury A, Varshney M, Sahoo B, Pamecha V, Sinha P, Patil NS, Mohapatra N, Sharma V, Kumar R. Impact of covid-19 pandemic on quality of life and psychosocial difficulties among liver transplant recipients. *J Family Med Prim Care*. 2022 Feb;11(2):744-750. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1798_21. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35360795; PMCID: PMC8963630.
- Daniel KE, Matthews LA, Deiss-Yehiely N, Myers J, Garvey M, Rice JP, Eickhoff J, Lucey MR. Psychosocial Assessment Rather Than Severity of Liver Failure Dominates Selection for Liver Transplantation in Patients With Alcohol-Related Liver Disease, *Liver transplantation*. 2022;28: 936–944. <https://doi.org/10.1002/lt.26324>
- Halliday N, Westbrook RH. Liver transplantation: post-transplant management, *British journal of hospital medicine (London, England: 2005)*. 2017;78: 278–285. <https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.5.278>

ORIGINAL

Crown and intraradicular post removal prior to non-surgical endodontic retreatment complemented with periapical curettage: Case report

Remoción de corona y poste intraradicular previo a retratamiento endodóntico no quirúrgico complementado con curetaje periapical: Reporte de caso

**Karla Verónica Barrón Alarcón¹ , Diana Laura Grissel Guerrero Falcón¹ ,
Xitlaly Martinez Morga² , Hugo Alejandro Bojórquez Armenta³ ,
Edgar García-Torres^{1,4} **

1. Resident of the Endodontics Specialty Program. División de Estudios de Posgrado e Investigación.

Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango. Victoria de Durango, Durango, México.

2. Resident of the Periodontics and Implantology Specialty Program. División de Estudios de Posgrado e Investigación.

Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango. Victoria de Durango, Durango, México.

3. Coordination of the Endodontics Specialty Program.

Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango. Victoria de Durango, Durango, México.

4. Academic Researcher. Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango. Victoria de Durango, Durango, México.

Corresponding author

Edgar García-Torres

E-mail: edgar.garcia@ujed.mx

Received: 5 - VI - 2024

Accepted: 29 - VI - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.16

Abstract

One of the main causes of endodontic failure is the persistence of microbial infection, usually due to failure to control the intracanal/periapical bacterial load. In these cases, non-surgical endodontic retreatment is the first choice of approach. However, the presence of dental restorations such as crowns and intraradicular posts, also conditions bacterial infiltration and offers a high degree of complexity and sometimes the success of retreatment. With the aim of promoting treatment alternatives, this case report describes the removal of crown and intraradicular post prior to non-surgical endodontic retreatment complemented with periapical curettage, in a 58-year-old patient who attended the Postgraduate Service of the Specialty in Endodontics, Faculty of Dentistry, Universidad Juárez del Estado de Durango, as well as highlighting its clinical and practical relevance.

Key words: Retreatment, Non-Surgical, Endodontically treated tooth, Apical curettage, Post and crown, Removal, Periapical abscess.

Resumen

Una de las causas principales de fracaso endodóntico es la persistencia de la infección microbiana, usualmente por falla del control de carga bacteriana intracanal/periapical. En estos casos el retratamiento endodóntico no quirúrgico es la primera elección de abordaje. Sin embargo, la presencia de restauraciones dentales como coronas y postes intrarradiculares, condiciona también la filtración bacteriana además de que ofrece un alto grado de complejidad y en ocasiones el éxito del retratamiento. Con la finalidad de promover alternativas de tratamiento, este reporte de caso describe la remoción de corona y poste intraradicular previo a retratamiento endodóntico no quirúrgico complementado con curetaje periapical, en una paciente de 58 años que acude al Servicio de Posgrado de la Especialidad en Endodoncia, de la Facultad de Odontología, de la Universidad Juárez del Estado de Durango, así como destacar su relevancia clínica y práctica.

Palabras clave: Retratamiento, No quirúrgico, Diente tratado endodónticamente, Curetaje apical, Poste y corona, Remoción, Absceso periapical.

Cite as: Barrón Alarcón KV, Grissel Guerrero Falcón DL, Martinez Morga X, Bojórquez Armenta HA, García-Torres E. Crown and intraradicular post removal prior to non-surgical endodontic retreatment complemented with periapical curettage: Case report. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 16-20 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.16

Introduction

Currently, primary endodontic therapy has a high success rate, reaching up to 97% in the long term¹, however, there are factors that may condition this result^{2,3}. In addition to the above, one of the main causes of endodontic failure is the persistence of microbial infection, due to failure to control the intracanal/periapical bacterial load⁴. When this occurs, there are several options available to correct the problem⁵, of these, the two alternatives of choice are non-surgical endodontic retreatment (NS-ERT) and surgical endodontic retreatment as the first line⁶. In cases of NS-ERT, the most complex phase is the removal of the obturation material, as this will depend on the irrigants and intra-canal medication reaching the sites with residual bacteria⁷. If we add to this the presence of dental restorations such as crowns and intraradicular posts, the NS-ERT reaches a high level of complexity, largely conditioning the result of the proposed approach⁸. In spite of having a flow chart for decision making in endodontic failures⁹, the combination of certain maneuvers can be contemplated to allow a better prognosis¹⁰. This case report describes the removal of crown and intraradicular post prior to NS-ERT complemented with periapical curettage, as well as its clinical and practical relevance.

Case presentation

A 58-year-old Mexican woman, who voluntarily attended the Postgraduate Service of the Specialty in Endodontics, School of Dentistry, Universidad Juárez del Estado de Durango. Occupation dedicated to the home, and married marital status, at the consultation refers unbearable pain in the left columella area and palate on the same side. As hereditary antecedents, she mentions her siblings who suffer from arterial hypertension. Her personal pathological antecedents of interest include suffering from arterial hypertension and being under treatment with telmisartan 40 mg, taking one tablet a day. Her dental history identifies definitive restorations in teeth 1.4-1.7; 2.4-2.7 and fixed restorations in teeth 1.3-2.3, indicating tooth 2.2 as the primary tooth of attention and reason for consultation. Along with the anamnesis and medical history, informed consent was obtained and somatometry was established (**Table I**), his general preoperative health classification was established in ASA PS II (American Society of Anesthesiologists Physical Status)¹¹;

Table I: Patient somatometry. kg: kilograms; m: meters; BMI: body mass index; mmHg: millimeters of mercury; ppm: beats per minute; bpm: breaths per minute; °C: degrees Celsius.

SOMATOMETRIC FEATURES	MEASUREMENTS
Weight (kg)	92
Height (m)	1.60
BMI	35.9
Blood pressure (mmHg)	140/90
Pulse rate (ppm)	85
Respiratory rate (bpm)	18
Body temperature (°C)	36.5

Subsequently, an intraoral photograph was taken of the anterosuperior sextant (**Figure 1**), and an initial periapical digital radiograph was taken (**Figure 2**). Tests were performed to evaluate the response in tooth 2.2, the clinical examination was correlated with the radiographic interpretation and the diagnosis of a previously treated tooth and the presence of acute periapical abscess was established, the restoration was identified as an intra-canal fiberglass post and metal-porcelain crown. A NS-ERT approach was determined. The sequence of the treatment plan is shown in **Figure 3**, considering several appointments in order to obtain the best result.

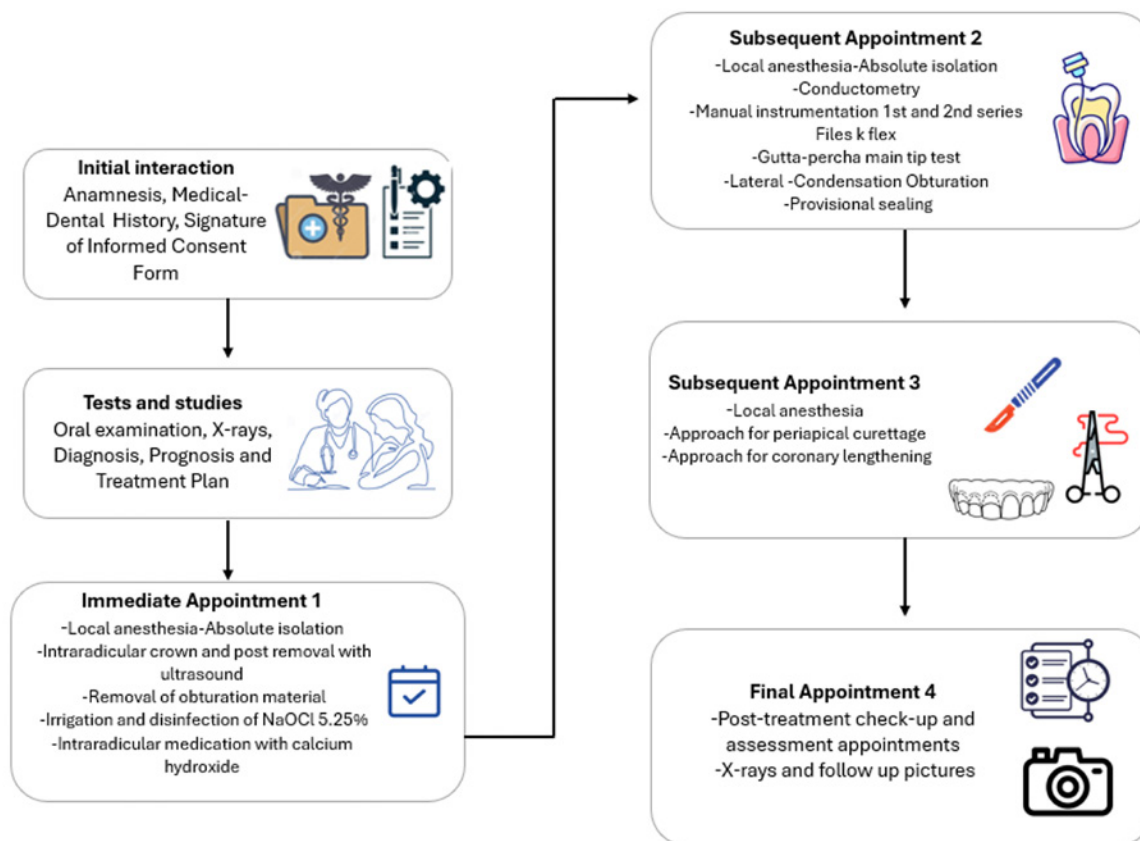
Figure 1: Initial intraoral photograph of the anterosuperior sextant. The tooth of interest is marked with the yellow circle (2.2).



Figure 2: Preoperative periapical radiograph of the anterosuperior sector of interest. The previous endodontic treatment is observed, and the intraradicular post that occupies the first two thirds of the root length.



Figure 3: General procedure.

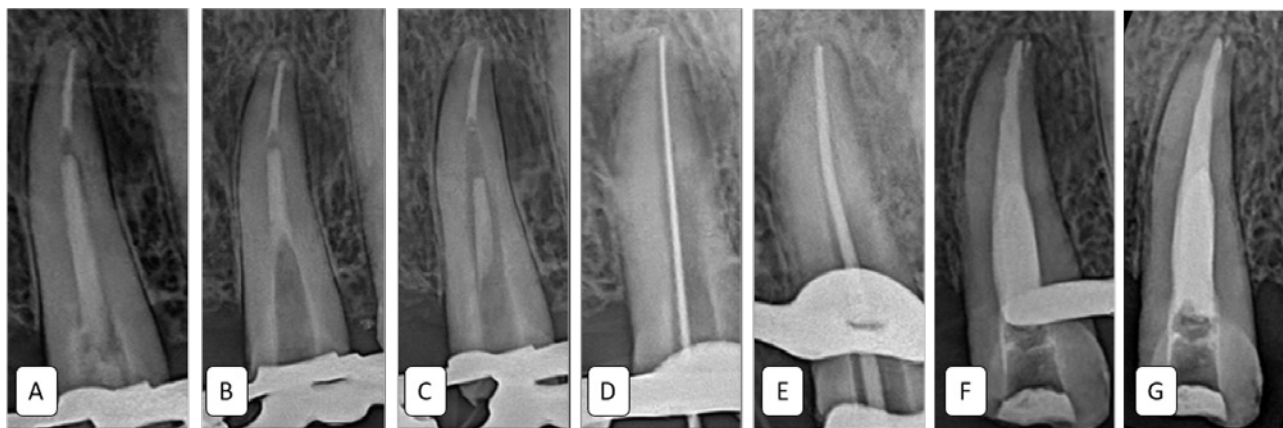


Immediate appointment 1

Treatment was started under asepsis and oral antisepsis with commercial antiseptic rinse, anesthesia by supraperiosteal field block of the anterosuperior alveolar nerve with lidocaine 2%/epinephrine 1:200,000; followed by placement of absolute isolation with rubber dam and metal containment clip on tooth 2.2. First, the crown was cut in the buccal coronocervical direction with a GW-2 bur (Carbide Burs Great White SS White®), then started the removal of the fiberglass pole with ultrasound and tip (NSK Varios 370 Lux Ultrasonic Scaler™/Endo Tip

E9), verifying the progress of removal through periapical radiographs, until the intraradicular post is detached (see **figure 4C**). Gutta-percha was removed from the apical third with the first series of 25 mm Hedstroem files (Dentsply Sirona®), until all the material could be eliminated. Between each step, 5.25% NaOCl was used as endodontic irrigant, alternating with 0.9% sodium chloride, to finally place calcium hydroxide as intra-canal medication and self-curing temporary restoration. (Cavit G™), thus ending the first appointment.

Figure 4: Sequential radiographs of endodontic retreatment. A, Pretreatment; B, Removal of material in cervical third; C, Separation of intraradicular post; D, Conductometry; E, Gutta-percha main cone; F, Lateral condensation; G, Final radiograph.



Subsequent appointment 2

Continuing with the treatment, the conductometry test was performed with a #15 file and an apex locator. (E-Pex Apex Locator 3.5" LCD, Eighteeth™), see **figure 4D**. The duct was instrumented with K-files, first and second series of 25 mm length, in manual step-back technique. (Dentsply Sirona ©). Continued with gutta-percha master tip test, lateral condensation obturation and cement sealant Sealapex™ (Sybron Endo™). Finally, the canal at cervical level was sealed with polytetrafluoroethylene tape (sterilized Teflon) packing it at the beginning of the canal, while in the chamber cavity was placed self-curing temporary restoration material. (Cavit G™), see **figures 4D-4G**.

Subsequent appointment 3

Up to this point, the patient reported an improvement in her symptoms; however, since it was an abutment tooth for fixed prosthesis, we sought to increase the probability of success in the endodontic retreatment, indicating a coronal lengthening simultaneously with a periapical curettage to assist in the elimination of the initial lesion. A full-thickness flap was made in the palatal gingiva of the area of interest, exhaustive periapical curettage, remodeling of bony ridges and repositioning of the flap with 3-0 silk suture, to allow healing by first intention in soft tissues, see **figure 5A**.

Subsequent appointment 4

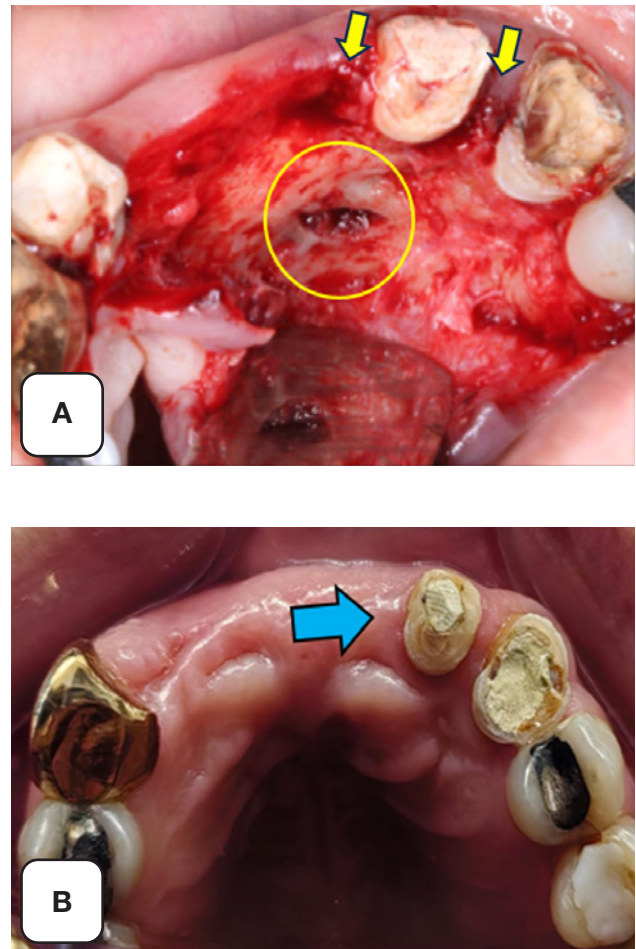
Finally, post-treatment control and evaluation appointments are indicated, complemented with follow-up radiographs and photographs, which allow us to observe an adequate healing process and restoration of function, see **figures 4G** and **5B**.

Discussion

The main indication for endodontic retreatment is the persistence of periapical lesion, radiographic signs of non-healing and symptoms such as pain¹². Although endodontic treatment failure can occur in both poorly treated and well-treated teeth, persistent intraradicular or secondary infections, and in some cases extraradicular infections, are identified as the main factors⁴. In the present case, the clinical presence of coronary restoration with poor sealing could be a factor that allowed bacterial filtration, however, radiographically, a deficient obturation and a space between the gutta percha of the apical third and the end of the intraradicular post can be seen, which can be interpreted as a non-optimal restoration that could be a key factor in the non-healing or recurrence of the periapical lesion.

NS-ERT is the first choice to try to control and minimize the bacterial load in failed primary endodontic treatments, where the aim is to completely eliminate the previous filling material, this is not always possible because even with various retreatment systems, remnants of material

Figure 5: Intraoral photographs after endodontic retreatment. The approach for periapical curettage can be seen in A (yellow circle), and the remodeling of bony ridges in A (yellow arrows); in B, the result of coronary lengthening (blue arrow) and the evolution of tissues with adequate healing.



have been found in contact with the walls of the root canal⁷. In this case, not only was the removal of the filling material involved, but the coronary restoration and the intraradicular post had to be removed beforehand; these maneuvers sometimes lead to the appearance of fissures or fractures of the tooth due to improper use of forces and cutting instruments¹³. The proper use of materials and instruments, both cutting and ultrasound, and the patience and persistence of the operator were key determinants for the successful removal of the crown and intraradicular post, without which the NS-ERT would not have been feasible.

Coronal lengthening is indicated for esthetic approaches, teeth with subgingival caries, fractures or both, or when the biological width has been lost and the splint effect is necessary for prosthetic restorations, this coronal lengthening can be given by gingivectomy, genioplasty, and apical flaps that include remodeling and/or bone resection¹⁴. In this case, a coronary lengthening was chosen to meet the needs of future prosthetic restoration,

simultaneously addressing the periapical area by means of a surgical intervention, without this meaning a surgical endodontic retreatment.

The literature indicates that surgical endodontic retreatment has a better success rate in the short term, however, in the long term the success rate is higher in NS-ERT¹⁵, while other authors indicate that the risk of failure is similar for both approaches¹⁶. In the case presented, we opted for a non-surgical endodontic retreatment complemented by a periapical curettage, assuming the best results in the combination of approaches, given the complex conditions and characteristics of the case.

Conclusion

The presence of coronal and intraradicular restorations are factors that increase the complexity of NS-ERT. In

addition, the interaction of other dental specialties should always be considered in order to optimize the long-term prognosis and to meet the needs of a definitive restoration.

Clinical and practical relevance

A correct diagnosis, prognosis and comprehensive treatment plan should be implemented, this will allow specific and effective approaches to be made in order to restore periapical health and dental function, which will help in the decision-making process as to whether a tooth should be treated, re-treated or extracted and replaced.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Patient/Research Participant Consent

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of his or her clinical data.

Bibliographic references

1. López-Valverde I, Vignoletti F, Vignoletti G, Martin C, Sanz M. Long-term tooth survival and success following primary root canal treatment: a 5- to 37-year retrospective observation. *Clinical oral investigations* 2023; 27(6):3233-44. doi.org/10.1007/s00784-023-04938-y
2. Ng YL, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature - part 1. Effects of study characteristics on probability of success. *International Endodontic Journal* 2007; 40(12):921-39. doi. org/10.1111/j.1365-2591.2007.01322.x
3. Sjogren U, Hagglund B, Sundqvist G, Wing K. (Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *Journal of Endodontics* 1990; 16(10):498-504. doi.org/10.1016/S0099-2399(07)80180-4
4. Siqueira JF Jr Aetiology of root canal treatment failure: why well-treated teeth can fail. *International endodontic Journal* 2001;34(1):1-10. doi. org/10.1046/j.1365-2591.2001.00396.x
5. Arroyo Bote S, Ustrell Torrent JM, Obrador De Hevia J, Riutord Fe B, Riutord Sbert P, Bennasar Verger C. Fiberglass materials in the extreme reconstruction of a second maxillary premolar with apical periodontitis. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(5):160-5 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.05.160
6. Torabinejad M, White SN. Endodontic treatment options after unsuccessful initial root canal treatment: Alternatives to single-tooth implants. *Journal of the American Dental Association* (1939), 2016;147(3):214-20. doi.org/10.1016/j.adaj.2015.11.017
7. Alves FR, Rôças IN, Provenzano JC, Siqueira Jr JF. Removal of the previous root canal filling material for retreatment: Implications and techniques. *Applied Sciences* 2022;12(20):10217. doi.org/10.3390/app122010217
8. Farajollahi M, Dianat O, Gholami S, Saber Tahan S. Application of an Endodontic Static Guide in Fiber Post Removal from a Compromised Tooth. *Case Reports in Dentistry*, 2023, 7982368. doi. org/10.1155/2023/7982368
9. Elisican. (2021, June 2). Is retreatment always necessary before endodontic surgery? American Association of Endodontists. <https://www.aae.org/specialty/is-retreatment-always-necessary-beforeendodontic-surgery/>
10. Hofmann Salcedo ME, Carrillo Vázquez AG, García Briones JC, Magaña Mancillas DY, Zamora Ibarra SR, Gaitán Ceped, LA. Apical curettage and retrograde obturation without apicoectomy: Clinical case presentation. *Revista Odontológica Mexicana* 2015;19(1):48-50.
11. Yevenes S, Epulef V, Rocco C, Geisse F, Vial M. Clasificación American Society of Anesthesiologists Physical Status: Revisión de ejemplos locales-Chile. *Rev Chil Anest* 2022; 51(3):251-60.
12. Bergenholtz G. Assessment of treatment failure in endodontic therapy. *Journal of Oral Rehabilitation* 2016; 43(10):753-8. doi.org/10.1111/joor.12423
13. Brito M Jr, Soares JA, Santos SM, Camilo CC, Moreira G Jr. Comparison of the time required for removal of intraradicular cast posts using two Brazilian ultrasound devices. *Brazilian Oral Research* 2009; 23(1):17-22. doi.org/10.1590/s1806-83242009000100004
14. Hempton TJ, Dominici JT. Contemporary crownlengthening therapy: a review. *Journal of the American Dental Association* (1939), 2010; 141(6), 647-55. doi.org/10.14219/jada.archive.2010.0252
15. Torabinejad M, Corr R, Handysides R, Shabahang S. Outcomes of nonsurgical retreatment and endodontic surgery: a systematic review. *Journal of Endodontics* 2009; 35(7):930-7. doi. org/10.1016/j.joen.2009.04.023
16. Dioguardi M, Stellacci C, La Femina L, Spirito F, Sovereto D, Laneve E, et al. Comparison of Endodontic Failures between Nonsurgical Retreatment and Endodontic Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2022; 58(7):894. doi.org/10.3390/medicina58070894

ORIGINAL

Evaluation Of Osteoprotegerin, and Osteopontin Levels in Type2 Diabetic Patients with Cardiovascular Disease in Baquba City

*Evaluación de los niveles de osteoprotegerina y osteopontina en diabéticos tipo 2
Pacientes con enfermedades cardiovasculares en la ciudad de Baquba*

Shahad Jaleel jassam¹ , Abbas Muhsin Gata¹ , Ameerah Mrebee Zarzoor² 

1. College of Health and Medical Technology, Middle Technical University, Baghdad, Iraq

2. Department of Middle Laboratory Techniques, Kut Technical Institute, Middle Technical University

Corresponding author

Shahad Jaleel Jassam

E-mail: edc0078@mtu.edu.iq

Received: 8 - VI - 2024

Accepted: 1 - VII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.21

Abstract

Background: Two important molecules involved in vascular and bone calcification are osteoprotegerin and osteopontin, both of which are impaired in diabetes. This investigation aims to assess the levels of osteoprotegerin and osteopontin in diabetic type 2 patients with cardiovascular disease and compare them with apparent health control.

Methods: This study included 100 T2DM patients with cardiovascular disease (57 males and 43 females) with 70 healthy controls (39 males and 31 females) aged 45 to >74 years with a diabetes duration of 12 to 26 years.

Results: The present study shows that in T2DM patients with CVD, there was an increase in parathyroid hormones, osteoprotegerin, and osteopontin. The statistical significance of these differences is very significant ($P>0.001$). Comparing the patient group to the control group, there is a highly significant increase in RBS and HbA1c%, as well as a highly significant decrease in calcium ($P>0.001$).

Conclusion: Those with diabetes type 2 who also have cardiovascular disease (CVD) had higher levels of osteoprotegerin and osteopontin. Additionally, blood levels of osteoprotegerin and osteopontin, vascular function, and inflammation in individuals with CVD are related. These results suggest that artery wall stiffness and inflammation may be another mechanism that links blood levels of osteoprotegerin and osteopontin to the advancement of CVD.

Key words: osteoprotgerin, osteopontin, diabetes mellitus, cardiovascular disease.

Resumen

Antecedentes: Dos moléculas importantes implicadas en la calcificación vascular y ósea son la osteoprotegerina y la osteopontina, ambas alteradas en la diabetes. El objetivo de esta investigación es evaluar los niveles de osteoprotegerina y osteopontina en pacientes diabéticos de tipo 2 con enfermedad cardiovascular y compararlos con los aparentes controles de salud.

Métodos: Este estudio incluyó 100 pacientes T2DM con enfermedad cardiovascular (57 varones y 43 mujeres) con 70 controles sanos(39 varones y 31 mujeres) de edades comprendidas entre 45 y >74 años con una duración de la diabetes de 12 a 26 años.

Resultados: El presente estudio muestra que en los pacientes con DM2 y ECV se produjo un aumento de las hormonas paratiroides, la osteoprotegerina y la osteopontina. La significación estadística de estas diferencias es muy significativa ($P>0.001$). Al comparar el grupo de pacientes con el grupo de control, se observa un aumento muy significativo de la RBS y la HbA1c%, así como una disminución muy significativa del calcio ($P>0.001$).

Conclusión: Las personas con diabetes de tipo 2 que también padecen una enfermedad cardiovascular (ECV) presentaban niveles más elevados de osteoprotegerina y osteopontina. Además, los niveles sanguíneos de osteoprotegerina y osteopontina, la función vascular y la inflamación en individuos con ECV están relacionados. Estos resultados sugieren que la rigidez de la pared arterial y la inflamación pueden ser otro mecanismo que relacione los niveles sanguíneos de osteoprotegerina y osteopontina con el avance de la ECV.

Palabras clave: osteoprotegerina, osteopontina, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular.

Cite as: Jassam SH, Gata AM, Zarzoor AM (2024). Evaluation of Osteoprotegerin, and Osteopontin levels in type 2 Diabetic patients with Cardiovascular Disease in Baquba City. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 21-26 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.21

Introduction

Type 2 diabetes mellitus is a long-term metabolic condition marked by high blood sugar levels brought on by the body's inability to properly produce or use insulin. In addition, diabetes causes several chronic problems that seriously harm a person's general health and well-being. One of the most concerning elements of diabetes is the potential for cardiovascular disease (CVD). The main causes of death and disability among diabetics are heart failure, stroke, and coronary artery disease. Many studies show that having diabetes raises a person's risk of cardiovascular disease (CVD) by two to four times. Many variables, such as systemic inflammation, hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance, contribute to the development and exacerbation of atherosclerosis, the underlying ailment that drives the majority of cardiovascular events, and hence raises the risk of cardiovascular disease. Diabetes also raises the risk of cardiac problems by exacerbating endothelial dysfunction, oxidative stress, and low platelet function¹. In Spain, there is a significant occurrence of type 2 diabetes (DM2) and obesity, which together are referred to as "diabesity." These two conditions are considered major epidemics of the 21st century and contribute to an increased risk of cardiovascular disease (CVD). CVD is currently the leading cause of illness and death globally, as well as in Spain. These health issues are primarily a result of the population's current lifestyle choices, which deviate from the traditional Mediterranean way of living². T2DM is a condition marked by systemic inflammation, malfunction of the pancreatic beta cells, and high blood sugar levels caused by inadequate insulin production, action, or both³. Diabetes problems can be classified as either macrovascular (e.g., CVD) or microvascular (e.g., kidney, retina, and nervous system)⁴. These diseases are one of the complications of diabetes mellitus and causes of morbidity and mortality⁵. Type 2 diabetes (T2DM) causes vascular aging and is associated with increased complications, (CVD) mortality, and morbidity⁶. OPG has been shown in animal studies to have protective effects against osteoclastogenesis. A continuous and complicated process known as "vascular calcification" (VC) occurs when vascular smooth muscle cells differentiate into osteoblasts, which build up hydroxyapatite and produce bone and cartilage in the artery wall. Even while the basic mechanisms relating Vascular Calcification to atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) are not well known, a growing body of research indicates that OPG is crucial to the VC's development. Elevated levels of OPG have been associated with the development of coronary artery disease (CAD) and calcification of the coronary arteries. Moreover, in patients with acute or chronic cardiometabolic disease, blood OPG may be a useful biomarker⁷. Vascular calcification is a process that shares many comparable processes with bone formation, Osteoprotegerin may block osteoclast development in bone and vasculature, making it a potential protective factor for vascular calcification and CVD risk⁸. It has been found that osteoprotegerin (OPG), a cytokine belonging to the tumor necrosis factor receptor

family, regulates resorption. Numerous investigations, including the one in which it was discovered that OPG is generated by the lung, kidneys, bone, immune system tissues, cancer tissues, and the cardiovascular system (heart and vascular tissues)⁹. As an essential component of the bone matrix, osteopontin (OPN) is named after the Greek words "osteo," which means "bone," and "pontin," which means "bridge" This protein is present during the whole process of bone resorption, remodeling, and formation. OPN can serve as a mineralization stimulant in the setting of bone remodeling, however, it usually functions to prevent mineralization by promoting osteoclast growth and activity¹⁰. OPN is a glycoprotein produced by macrophages, osteoblasts, Vascular Smooth Muscle Cells, and endothelial cells. It controls bone metabolism and inflammation. It participates in the migration and proliferation of macrophages and VSMCs, the activation of vascular matrix metalloproteinases, the improvement of cell-mediated immunity, and the reduction of matrix calcium buildup¹¹. In addition, Significant expression of the multifunctional glycoprotein osteopontin (OPN) has been found in atherosclerotic plaques, particularly at areas of macrophage and foam cell concentration. Previous research reveals that it is crucial for the development and advancement of atherosclerosis, as well as having a negative impact on vascular homeostasis, which can lead to vascular injury. Inflammation of the blood vessels caused by OPN influences remodeling and speeds up the development of atherosclerosis, ultimately leading to plaque instability. Atherosclerosis relies on inflammation throughout its progression, as has been known for a long time¹².

Methods

From January to March 2024, the research was done at consultation clinics at Iraq's Baquba Teaching Hospital. The study included 170 individuals (100 diabetic type 2 patients with cardiovascular disease (57 males and 43 females) and 70 healthy controls (39 males and 31 females) from medical staff and families, ranging in age from 45 to >74 years. A 5 ml disposable syringe was used to collect 5 ml of blood from a vein puncture. Between 9 a.m. and 2 p.m., the blood sample was split in half. The vacutainer gel tube was used to administer the initial blood sample. Centrifugation was employed to collect serum after it had clotted at room temperature (25 C°) for 5 minutes. The serum was then utilized to measure random blood glucose levels. After inserting the 2.5 ml second component of the blood sample into a tube that included an anticoagulant (ethylenediamine tetraacetic acid/EDTA), it was utilized to measure HbA1c. RBS and HbA1c were measured using An automated spectrophotometer (Roche cobas E411), calcium was measured by An automated spectrophotometer, whereas parathyroid hormones, osteoprotegerin, and osteopontin were measured using

The study was approved by the research ethics

committee of Middle Technical University (ref ERC-Odkd9902/2023).

Statistical analysis

The "Statistical Package of Social Science (SPSS) version 26.0" was used to evaluate, code, and analyze the data for this study. Use mathematical presentation methods like mean and standard error, tabular data presentation using a complicated frequency distribution table, and t-test for independent samples to display data. Statistical significance was demonstrated by a p-value less than 0.05.

Results

Distribution of age and gender among the examined groups and comparison of their significance. **Table I:** Demographic features of Type 2 diabetes patients with CVD and control participants. The findings of this investigation demonstrated the age group of 45-80 diabetic patients type 2 with (CVD) cases were recorded mostly among the age groups in the fifth to Seventh decade of ages with 31 (31.0%) and 36 (36.0%), while fewer cases of CVD were recorded at the age groups within the fifth and patients more than 74 decade of ages with 14 (14.0%), 19 (19.0%) Statistically, these differences were insignificant (P-value=0.37). also the table indicates that male groups were more likely than female groups to be attacked with CVD, with rates of 57 (57.0%) and 43, respectively, with a P-value of 0.67.

The study found that patients had greater OPG (ng/ml) levels than control groups, with mean and SD values of (2.59±0.88) and (1.46±0.28), respectively. These differences were highly significant (t-test=11.27, P-value ≤0.0001), as shown in **table II**. The mean serum concentration of OPN was significantly greater in patients compared to the control group (17.08±3.53). These differences were highly significant (t-test=29.58 P-value ≤0.0001), as shown in the **table II**.

The study's findings revealed differences in the levels of RBS, HbA1c, parathyroid hormones, and calcium between diabetic patients with CVD and the controls.

Table III shows that all P-values for these differences are ≤0.0001, indicating a high level of statistical significance.

The current investigation discovered a considerable positive correlation between osteoprotegerin levels and HbA1c, as demonstrated by Pearson's link Coefficient (r=.621) and p-value ≤0.001. OPG levels have a moderate positive connection with OPN, RBS, triglycerides, VLDL, and parathyroid hormones (r=.510, .505, .523, .566) with p-values ≤0.001, respectively. OPG levels have a weak positive connection with age, cholesterol, LDL, HDL, and serum calcium (r=0.146, .360, .132, .263, .313, p-values .074, ≤0.001, .109, .001, ≤0.001), respectively. This implies that there is a very modest positive association between the levels of OPG and other parameters in patients and control, as arranged in **table IV**.

Table I: shows the distribution of the study groups by gender and age (year).

Parameters		Patients (100)	Control (70)	Chi-square (P-value)
Age Range (Years)	(45-54)	14 (14.0%)	20 (28.6%)	0.37 (N.S)
	(55-64)	31 (31.0%)	23 (32.9%)	
	(65-74)	36 (36.0%)	18 (25.7%)	
	>74	19 (19.0%)	9 (12.9%)	
	Total	100 (100.0%)	70 (100.0%)	
Gender	Male	57 (57.0%)	39 (55.7%)	0.67 (N.S)
	Female	43 (43.0%)	31 (44.3%)	
	Total	100 (100.0%)	70 (100.0%)	

Table II: Comparison of Osteoprotegerin and Osteopontin between patients and control.

Characteristic	Patients group (100)	Control group (70)	t-test	p-value
OPG (ng/ml)				
Mean±SD	2.59±0.88	1.46±0.28	11.27	≤0.0001(H.S)
OPN (ng/ml)				
Mean±SD	17.08±3.53	5.02±1.28	29.58	≤0.0001(H.S)

Table III: Comparison between patients and controls in some examined biochemical parameters .

Parameters	Patients	Control	t-test	p-value
RBS (mg/dl)				
Mean±SD	226.66 ±67.02	97.75 ±14.46	17.64	≤0.0001 (H.S)
HbA1C (%)				
Mean±SD	9.17 ±1.76	5.75 ±0.57	17.04	≤0.0001 (H.S)
PTH (pg/ml)				
Mean±SD	105.38±24.55	23.93±3.56	30.97	≤0.0001(H.S)
Ca(mg/dl)				
Mean±SD	9.47±1.33	8.62±0.62	5.28	≤0.0001(H.S)

Table IV: shows the correlation between OPG and the examined parameters in patients and controls.

Parameters	OPG		Status
	r	P	
Age	.146	.074	Weak positive association
Ca (mg/dl)	.313	≤0.0001	
HDL (mg/dl)	.132	.109	
Cholesterol (mg/dl)	.360	≤0.0001	Weak positive association
LDL (mg/dl)	.263	.001	
HbA1c%	.621	≤0.0001	Strong positive association
RBS (mg/dl)	.505	≤0.0001	Moderate association
Triglyceride (mg/dl)	.523	≤0.0001	
VLDL (mg/dl)	.523	≤0.0001	Moderate positive association
OPN (ng/ml)	.510	≤0.0001	
PTH (pg/ml)	.566	≤0.0001	

Table V: Correlation of the OPG levels with measured parameters of diabetic type 2 with CVD patients and control.

Parameters	OPG		Status
	r	P	
Age	.020	.808	Weak positive association
Ca (mg/dl)	.308	≤0.0001	
HDL(mg/dl)	.147	.072	
LDL (mg/dl)	.312	≤0.0001	Weak positive association
LDL (mg/dl)	.312	≤0.0001	
OPG (ng/ml)	.510	≤0.0001	Moderate positive association
Cholesterol (mg/dl)	.458	≤0.0001	
RBS (mg/dl)	.697	≤0.0001	Strong positive association
HbA1c (%)	.647	≤0.0001	
Triglyceride (mg/dl)	.652	≤0.0001	
VLDL (mg/dl)	.640	≤0.0001	Strong positive association
PTH (pg /ml)	.846	≤0.0001	

The current investigation found a significant positive association between Osteopontin levels and RBS, HbA1C, triglycerides, VLDL, PTH, and (r=-.697, .647, .652, .640, .846) with p-values ≤0.0001. Osteopontin levels have a moderate positive connection with cholesterol and OPG (r=-.458, .510), with p-values ≤0.0001 for both. This implies that as the levels of osteopontin rise, the levels of Osteoprotegerin and cholesterol increase. The study demonstrated a weak positive association between Osteopontin levels and Age and HDL, LDL and S.Ca with (r=.020, .072, .312, .308) and p-value of .808, .072, ≤0.0001, respectively. As shown in **table V**.

Discussion

According to **table I**, the study's results confirm those of Yaseen et al., which found that type 2 diabetes is most common between the ages of 41 and 65¹³. The results are also in line with those of Annani-Akollor et al., who found that the risk of macrovascular complications and cardiovascular disease in all diabetic patients increases with age (51-70 years)¹⁴. The results of the study supported Karatas et al.'s finding that age and gender had no statistical significance (NS) for individuals with diabetes¹⁵. Additionally, individuals aged 45-64 are more prone to become diabetic. DM is defined by high plasma glucose levels (hyperglycemia)¹⁶ this aligns with the results in **table III** which mean glucose levels in

patients and participants had significantly increased. As we age our beta cells lose their ability to compensate for increased insulin resistance, leading to decreased function. It affects insulin sensitivity and the progression of glucose intolerance in the elderly¹⁷, also agree with the study¹⁸. In our study mean of HbA1c patients and control groups was significantly different and this agrees with¹⁹ and²⁰. Obesity can produce inflammation in the body, which increases the production of inflammatory cytokines, reducing insulin sensitivity²⁰. This concept is supported by studies that show higher levels of the proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- in persons with insulin resistance and type 2 diabetes. Circulating OPG levels are raised in diabetic patients, even at the time of diagnosis, and OPG levels have been linked to longer diabetes duration. High OPG levels have been linked to a variety of diabetic problems, and this aligns with Bjerri et, al. that demonstrated higher levels of OPG associated with diabetic patients for a long duration and have high incidence of diabetes complications such as Coronary calcification, vascular stiffening, and coronary artery disease (CAD). (Bjerre et al., 2020) Participants without diabetes had considerably lower OPG levels. The study found a positive correlation between osteoprotegerin levels and diabetic type 2 and CVD severity, with higher levels observed in patients with high glucose and HbA1c levels. This finding is consistent with Vazirian et al., who found that patients with DM2 and coronary heart disease had significantly higher OPG levels than control subjects²¹.

The link between HbA1c reduction and macrovascular events is considered fragile, but the presence of classic risk factors may hasten atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)²². Increased serum levels of OPG in diabetic with CVD patients disagree with Maddaloni et al., who found in T2MD, greater serum osteocalcin concentrations are associated with macrovascular issues, while higher osteoprotegerin and osteopontin levels are related to microvascular complications, implying that these osteokines may be engaged in vascular disease-related pathways⁵. Parathyroid hormones showed a strong positive correlation with OPN and moderate association with OPG in patients compared to healthy participants, due to low levels of serum Ca in patients, PTH's primary function is to regulate extracellular Ca²⁺ and phosphate levels. Ca²⁺ is the primary regulator of PTH release, and its binding to Ca-detecting receptors in parathyroid glands decreases PTH secretion. In contrast, a reduction in Ca²⁺ in extracellular fluid stimulates the parathyroid gland to secrete PTH. PTH then stimulates the kidney (in the distal nephron) to reabsorb Ca²⁺ (together with magnesium), inhibiting the reabsorption of phosphate and bicarbonate²³. OPG has a weak positive correlation with calcium this is supported by⁷. Pro-inflammatory mediators such as TNF α , interleukin-1, and platelet-derived growth factors might increase OPG expression and synthesis in vascular cells, thereby explaining the link between OPG levels and cardiovascular disease⁷. The study demonstrated that Osteopontin is increased in diabetic patients with CVD due to OPN a potential cytokine that regulates proinflammatory pathways in type 2 diabetes and obese patients. Changes in this cytokine can occur independently. Research suggests a link between unfavorable cardiovascular outcomes and hospitalization rates for heart failure. Osteopontin has been demonstrated to impact both vascular and neurodegenerative dementia such as in²⁴. A. Berezin et al reported significant increases in OPN expression 3 days after acute myocardial infarction (AMI)²⁵. According to much research, OPN is rarely expressed in normal hearts such as in healthy control in this study but increases significantly after myocardial infarction²⁶. OPN shows an increased level of DM2 with Cardiovascular disease compared to the healthy participants this may be due to its mediated vascular effects through complex pathways. OPN expression was increased in patients, playing a crucial role in the immunological and inflammatory response, although it was difficult to detect under normal conditions. More specifically, OPN stimulates chemotaxis and recruitment of Proliferation, Following an ischemic event, the presence of macrophages and smooth muscle cells might cause increased inflammation and neovascularization. Research has demonstrated that endothelial dysfunction (e.g., hyperglycemia, hypoxia, or dyslipidemia) and chronic and low-grade inflammation both enhance OPN expression in VSMCs, leading to a vicious cycle of increased inflammation and oxidative stress. In addition to inflammation, atherosclerotic plaques in the aorta, carotid, and coronary arteries of

humans were shown to contain greater levels of OPN¹¹. The study found high level of OPG in patients as well as OPN but the level of OPN more increasing in diabetic patients with CVD. OPG and OPN, two proteins, have been examined in diabetic individuals with CVD. While higher concentrations have been associated to arterial calcification and mortality, elevated OPG and OPN levels in CVD harmful affect on the vascular system and bone disorders. Further research is needed to completely understand the functions of these proteins in diabetic type 2 with CVD and create therapeutic strategies for their use in controlling CVD patients.

Acknowledgment

To all of the individuals and organizations that were involved in this study, including the Baguba Teaching Hospital's Cardiovascular and Abdominal Disease department, as well as the Medical staff, we would like to express our gratitude. Additionally, we would like to thank all of the volunteers who generously offered their time to contribute to the research investigation. We are extremely grateful for your commitment and what you have contributed.

Author Contributions

Shahad Jaleel Jassam:

The research article proposal, experimental design, explaining the findings, and article writing.

Abbas Muhsin Gata:

Supervision, methodology, Review and Editing.

Dr. Ameerah Mrebee Zarzoor:

Supervision, Review and Editing.

Competing Interests

The authors declared that there were no conflicts of interest.

References

1. Ikechi IS, Ejike-Odeh1 EJ, Ifeanyichukwu OE, Ogbu Ch, Agwu UU, Obeagu EI. Prevalence of prediabetes among first degree relatives of type 2 diabetes individuals in Abakaliki, Ebonyi State Nigeria. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(2):85-8 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.02.85.
2. Celada Roldana C, López Díez J, Cerezuela MA, Rider F, Tárraga Marcos A, Tárraga López PJ, et al. Cardiovascular effects of a nutritional educational intervention in diabetic patients with poor control *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(6):57-65 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.06.57
3. Mahdi Habeeb A, Al-Sarray AAM, Al Hafidh AH, Sabah Barrak R, Brahim A. Assessment of Vitamin D3 Level Among a Sample of Type 2 Diabetic Patients Attending Diabetes and Endocrinology Center in Al-Hilla City. *J Tech.* 2023;5(3):207-12.
4. Mellitus D, Abed WT, Jassim WE, Rasheed EM. The Renal and Liver Complications Development among Patients with Type 2. *J Tech.* 2020;4(2):56-61.
5. Maddaloni E, Coraggio L, Amendolara R, Baroni MG, Cavallo MG, Copetti M, et al. Association of osteocalcin, osteoprotegerin, and osteopontin with cardiovascular disease and retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3632.
6. Vazirian F, Sadeghi M, Wang D, Javidi Dashtbayaz R, Gholoobi A, Samadi S, et al. Correlation between osteoprotegerin and coronary artery calcification in diabetic subjects: a systematic review of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):96.
7. Ávila M, Del Carmen Prado MA, Romero R, Córdova R, Del Carmen Rigo MA, Trejo M, et al. Osteoprotegerin Is a Better Predictor for Cardiovascular and All-Cause Mortality than Vascular Calcifications in a Multicenter Cohort of Patients on Peritoneal Dialysis. *Biomolecules.* 2022;12(4):1-14.
8. Zwakenberg SR, van der Schouw YT, Schalkwijk CG, Spijkerman AMW, Beulens JWW. Bone markers and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):1-7.
9. Ma T, Zhao J, Yan Y, Liu J, Zang J, Zhang Y, et al. Plasma osteoprotegerin predicts adverse cardiovascular events in stable coronary artery disease: The PEACE trial. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1178153.
10. Clara A, Bastos F, Vit A, Gomes P, Silva GR, Emerenciano M, et al. The Intracellular and Secreted Sides of Osteopontin and Their Putative Physiopathological Roles. 2023;
11. Kadoglou NPE, Kapetanios D, Korakas E, Valsami G, Tentolouris N, Papanas N, et al. Association of serum levels of osteopontin and osteoprotegerin with adverse outcomes after endovascular revascularisation in peripheral artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):171.
12. Kadoglou NPE, Khattab E, Velidakis N, Gkoukoudi E. The Role of Osteopontin in Atherosclerosis and Its Clinical Manifestations (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases)—A Narrative Review. *Biomedicines.* 2023;11(12):3178.
13. Yaseen YO, Atyia JJ. Facts about type 2 diabetes mellitus and its control in Misan Governorate. Single-center experience. *Med J Basrah Univ.* 2018;36(2):81-6.
14. Annani-Akollor ME, Addai-Mensah O, Fondjo LA, Sallah L, Owiredo EW, Acheampong E, et al. Predominant complications of type 2 diabetes in Kumasi: a 4-year retrospective cross-sectional study at a teaching hospital in Ghana. *Medicina (B Aires).* 2019;55(5):125.
15. Karatas S, Yesim T, Beysel S. Impact of lockdown COVID-19 on metabolic control in type 2 diabetes mellitus and healthy people. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(3):424-7.
16. Tdm TDM, Individuals N diabetes M. Statistical Packages for Social Sciences. 2022;4(3):34-9.
17. Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, et al. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes.* 2020;10(1):38.
18. Hasan AM, Jasim HS, Jwaid SH. Correlation between Pentraxin 3 level and some biomarkers in Type 2 Diabetes mellitus Iraqi patients. *Adv Life Sci.* 2023;10:1-6.
19. Abed Sahil K, Nazar Shiyaa Mohammed, Youssr Majid Jmeel, Anil K Sharma. Biochemical Assessment of Insulin and Dopamine 2 Receptors in Patients with Type 2 Diabetes. *J Tech.* 2023;5(4):168-73.
20. Mohammed SN, Jassim WE, Mohammed NA. To Investigate the Associations of Dyslipidemia and BMI, as Risk Factors Leading to Insulin Resistance and Development of Type2 Diabetes Mellitus in Baqubah City. *J Tech [Internet].* 2022;4(3):27–33. Available from: <http://journal.mtu.edu.iq>
21. Bjerre M, Hilden J, Winkel P, Jensen GB, Kjoller E, Sajadieh A, et al. Serum osteoprotegerin as a long-term predictor for patients with stable coronary artery disease and its association with diabetes and statin treatment: A CLARICOR trial 10-year follow-up substudy. *Atherosclerosis [Internet].* 2020;301(January):8-14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.030>
22. Adamu U, Mpanya D, Patel A, Tsabedze N. Beyond HbA1c cardiovascular protection in type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Metab Diabetes South Africa.* 2023;28(1):7-13.
23. Kuřma M, Jackuliak P, Killinger Z, Payer J. Parathyroid Hormone-Related Changes of Bone Structure. *Physiol Res [Internet].* 2021 Nov 30;S3–11. Available from: https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/2021/70_S3.pdf
24. Matveeva M V, Samoilova YG, Oleynik OA, Tonkikh OS, Podchinenova D V, Kudlay DA. The role of osteopontin in patients with type 2 diabetes and cognitive impairment. *Russ Open Med J.* 2021;10(4):408.
25. Cheong KI, Leu HB, Wu CC, Yin WH, Wang JH, Lin TH, et al. The clinical significance of osteopontin on the cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *J Formos Med Assoc.* 2023;122(4):328-37.
26. Shirakawa K, Sano M. Osteopontin in Cardiovascular Diseases. *Biomolecules [Internet].* 2021 Jul 16;11(7):1047. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/7/1047>

ORIGINAL

La Distonía del Músico. Revisión bibliográfica

*The Musician's Dystonia. Bibliographic review*M^a Teófila Vicente-Herrero *Grupo de Investigación ADEMA SALUD, Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS),
Palma de Mallorca, Islas Baleares*

Corresponding author

M^a Teófila Vicente-Herrero

E-mail: vicenteherreromt@gmail.com

Received: 10 - VI - 2024

Accepted: 3 - VII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.27

Resumen

Introducción: La distonía del músico es un trastorno del movimiento específico de una tarea con pérdida del control motor voluntario en movimientos ampliamente entrenados. Es objetivo de este trabajo realizar una revisión de la actividad científica que permita ampliar el conocimiento de los recursos teóricos y prácticos disponibles para actuar en prevención dentro del ámbito laboral y valorar su potencial consideración como enfermedad ocupacional en músicos profesionales.

Métodos: Se analizan manuscritos publicados en revistas indexadas en la base de datos Pub Med entre los años 2000 - 2022. Para la búsqueda se utilizaron descriptores tales como Dystonia and music and occupational disease que fueron combinados en el buscador. Se realizó una revisión comentada.

Resultados: De un total de 144 artículos identificados, se delimitaron en el tiempo en un cribado inicial 116 y fueron finalmente incluidos en el comentario: 6 revisiones sistemáticas, 1 metaanálisis y 4 ensayos clínicos. Alemania, Australia y Estados Unidos recogen las publicaciones más relacionadas con el ámbito ocupacional. Los factores de riesgo laboral se priorizan en la etiología de la distonía del músico. Las opciones terapéuticas son actualmente insatisfactorias.

Conclusiones: La investigación sobre distonía del músico profesional ha tenido un impulso desigual según países. El sobreuso, falta de descanso, alteraciones ergonómicas y la autoexigencia son los principales factores de riesgo ocupacional. Destaca la importancia de la prevención. La relación demostrada entre la actividad laboral del músico profesional con la distonía focal hace que se considere una enfermedad relacionada con el trabajo.

Palabras clave: Distonía de los músicos; trastornos del movimiento; enfermedad profesional; factores de riesgo profesional.

Abstract

Introduction: Musician's dystonia is a task-specific movement disorder with loss of voluntary motor control in extensively trained movements. The aim of this paper is to review the scientific literature in order to increase knowledge of the theoretical and practical resources available for prevention in the workplace and to assess its potential consideration as an occupational disease in professional musicians.

Methods: Manuscripts published in journals indexed in the Pub Med database between 2000-2022 were analyzed. Descriptors such as Dystonia and music and occupational disease were combined in the search engine. An open annotated review was performed.

Results: From a total of 144 articles identified, 116 were delimited in time in an initial screening and were finally included in the commentary: 6 systematic reviews, 1 meta-analysis and 4 clinical trials. Germany, Australia and the United States are the publications most closely related to the occupational field. Occupational risk factors are prioritized in the etiology of musician's dystonia. Therapeutic options are currently unsatisfactory.

Conclusions: Research on professional musician's dystonia has had an uneven impetus according to countries. The overuse, lack of rest, ergonomic disturbances and self-demand are the main occupational risk factors. It stresses the importance of prevention. The proven relationship between the professional musician's work activity and focal dystonia makes it a work-related disease.

Key words: Musician's dystonia; movement disorders; occupational disease; occupational risk factors.

Cite as: Vicente-Herrero M^ªT. La Distonía del Músico. Revisión bibliográfica. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 27-33 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.27

Introducción

La distonía es un trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos. Un grupo especial de distonía es el que tiene origen o relación con la ocupación desempeñada, derivada de una actividad motora repetitiva, íntimamente relacionada con la actividad profesional o tarea específica que realiza el afectado. En este sentido los músicos son una población especialmente vulnerable a esta patología, que se presenta durante la ejecución de movimientos altamente entrenados¹.

Aproximadamente el 1% de todos los músicos profesionales desarrollan distonía musical y, en muchos casos, puede suponer una severa limitación en sus carreras profesionales. No se conoce con exactitud la fisiopatología del trastorno, pero los hallazgos incluyen: la inhibición reducida en diferentes niveles del sistema nervioso central, la plasticidad desadaptativa y percepción sensorial alterada, y alteraciones en la integración sensoriomotora.

Los datos epidemiológicos demuestran un mayor riesgo para aquellos músicos que requieren máximas habilidades motoras finas en el uso de sus instrumentos. En el caso de que la carga de trabajo difiera según las manos, la distonía focal aparece con mayor frecuencia en la mano que se utiliza con mayor intensidad².

Dado que se trata de un colectivo muy específico y de una patología poco estudiada y con gran repercusión en los profesionales afectados, es objetivo de este trabajo realizar una revisión de la actividad científica en este tema que permita ampliar el conocimiento de los recursos teóricos y prácticos disponibles para actuar en prevención dentro del ámbito laboral y valorar su potencial consideración como enfermedad ocupacional en músicos profesionales.

Métodos

Se realizó una revisión en abril de 2024 de la literatura científica recogida en Pub Med para analizar publicaciones relacionadas con distonía y músicos profesionales, sin límite de tiempo y a nivel mundial. Se consignaron los descriptores como *Dystonia and music and occupational disease*. La búsqueda inicial identificó 144 documentos, que luego se delimitaron al periodo 2022-2000, obteniendo 116 documentos para el análisis (Gráfico 1) y se clasificaron según el tipo de publicación (Gráfico 2).

Finalmente, para su análisis posterior se consideró la inclusión de las revisiones que hacían referencia al componente ocupacional como factor causal relevante⁷ y las referidas a ensayos clínicos⁴, acotando el tiempo a las publicaciones posteriores al año 2000, con vigencia en la base de datos y que tuvieran activo el DOI (Gráfico 3).

Gráfico 1: Distribución de las publicaciones por años sobre distonía del músico-Pub Med abril 2024.

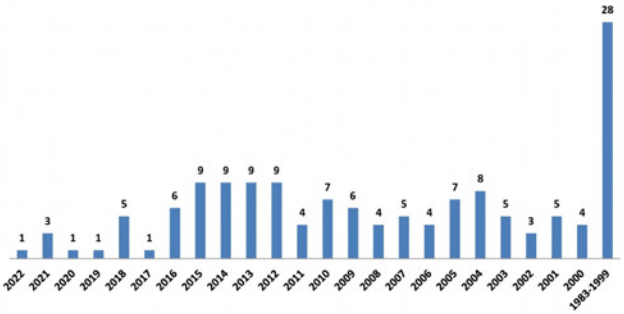


Gráfico 2: Distribución según tipo de las publicaciones sobre distonía del músico-Pub Med abril 2024.

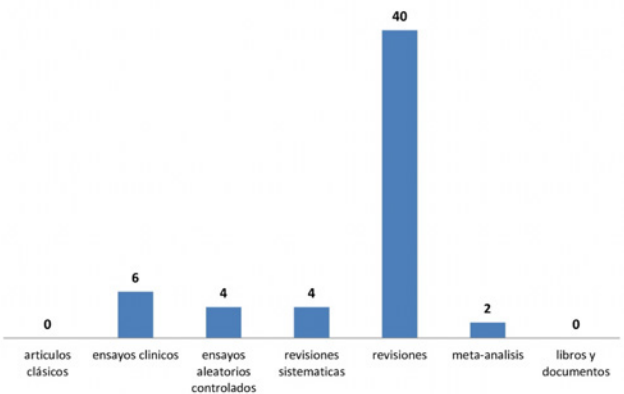
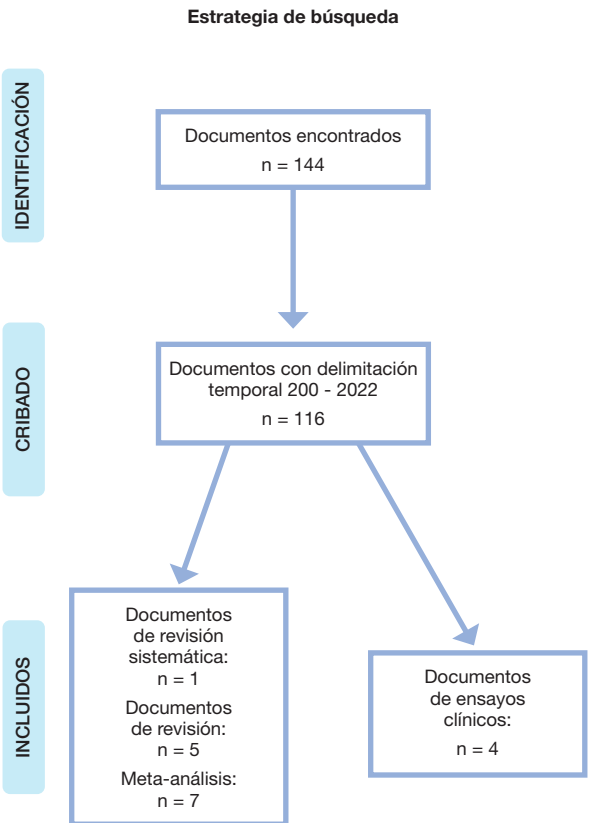


Gráfico 3: Búsqueda y selección de documentos.



Resultados comentados y discusión

Entre la bibliografía que se recoge en torno a esta patología se destacan para un comentario más amplio los siguientes artículos, que recogen aspectos de la distonía que afectan más directamente al ámbito laboral.

Uno de los primeros fue el de Tubiana R, Chamagne P³, quienes publicaron en 1993 un artículo en el que centran su atención en una problemática concreta del miembro superior que se presentaba en músicos profesionales y que los autores habían comenzado a tratar en 1975, teniendo en el momento de la publicación una muestra de más de 600 músicos con problemas funcionales del miembro superior y, considerando que afectaba a más de un tercio de los músicos instrumentales.

Destaca en este trabajo la atención prestada a los aspectos ocupacionales. Los autores afirman que, cada instrumento puede tener sus repercusiones específicas. Sin embargo ciertos factores pueden influir en su aparición: práctica intensiva, una técnica que requiere un posicionamiento no fisiológico, un cambio de técnica, el instrumento o los hábitos, un trauma preexistente, la predisposición psicológica, o un físico inadecuado. Las presentaciones son variadas y los límites imprecisos. Esto hace que puedan verse afectados músculos, tendones, articulaciones y nervios. Los más comunes, y más fáciles de curar son ocasionados por dolores resultantes del sobreuso, síndromes por un marcado esfuerzo físico que excede la capacidad fisiológica normal del cuerpo. La inestabilidad articular y las enfermedades degenerativas plantean sus propios problemas específicos, mientras que las lesiones de los nervios periféricos pueden estar relacionadas con síndromes de sobreuso o con la adopción de posiciones no fisiológicas o perjudiciales. Los problemas más difíciles de afrontar son los relacionados con la pérdida de control motor al realizar el mismo movimiento repetitivo: la *distonía funcional*. Su origen sigue siendo oscuro y la discusión principal gira en torno a una etiología neurológica u orgánica.

Apoyándose en su experiencia en el tratamiento de instrumentistas con problemas secundarios al mal posicionamiento o postura, los autores proponen reeducación estructurada y relajación como medidas preventivas y afirman, que las *distonías funcionales* son curables si el tratamiento se inicia temprano y las lesiones no duran demasiado.

Quartarone A, et al⁴ plantean en su publicación de 2006 aspectos predisponentes a la aparición de *distonías ocupacionales de la mano*, ya que estas lesiones tienen una co-contracción involuntaria específica de la tarea y una derivación de actividad hacia músculos inapropiados. Esto interfiere con movimientos altamente especializados, como es el caso de los músicos profesionales al tocar un instrumento musical (es lo que denominan calambre del músico). Los métodos de estimulación transcraneal que

investigan los mecanismos de plasticidad sináptica en la corteza motora muestran una modificabilidad anormal de los circuitos sensoriomotores en estos pacientes, probablemente porque el control homeostático del rango de modificación es deficiente.

Los autores sostienen que, durante la práctica motora especializada, esto conduce a una tendencia excesiva a formar asociaciones entre entradas sensoriales y salidas motoras (potenciación anormal) y a una incapacidad para debilitar las asociaciones ya existentes (despotenciación deficiente). El control homeostático deficiente podría ser un mecanismo importante que desencadene una reorganización desadaptativa y produzca síntomas de *distonías ocupacionales de las manos* en este colectivo de profesionales.

Posteriormente, el trabajo de Yeo DK, et al⁵ de 2012 se centra en la revisión de publicaciones de odontología, música y salud ocupacional. Su revisión se circunscribe al entorno maxilofacial, pero considerando distintos factores de riesgo, entre los que se incluyen los factores de riesgo ocupacional, dado que la mayor afectación es en músicos profesionales que tocan instrumentos de viento y de cuerda, junto con los vocalistas, con mayor propensión a tipos particulares de problemas orofaciales. Aunque una buena parte son debidos a la ejecución musical, otros resultan de un tratamiento dental y a problemáticas concretas: problemas de ortodoncia, traumatismos de tejidos blandos, *distonía focal*, retención de prótesis, herpes labial, sequedad de boca y trastornos de la articulación temporomandibular.

Se proponen opciones disponibles para su prevención y tratamientos paliativos, así como la selección de instrumentos.

Los autores concluyen afirmando que los músicos profesionales son reticentes a acudir a profesionales maxilofaciales y dentistas y, que no son sensibles a sus necesidades específicas. Proponen realizar asesoramiento especializado preventivo y tratamiento de apoyo, especialmente en las primeras etapas de su carrera.

En 2015 Rozanski VE, et al⁶ publican una de las revisiones más completas sobre este tema en Alemania. Se trata de una exhaustiva revisión sistemática (1950-2013) que incluye 16 artículos con información clínica sobre un total de 1144 músicos profesionales, considerándola como una afección multifactorial que genera alteración del movimiento y en la que influye una predisposición genética, junto con factores exógenos, pero que, en todos los casos implica a la interpretación intensiva como factor de riesgo para el desarrollo de *distonía específica* de tareas en músicos profesionales, que suele aparecer después de, al menos diez años de interpretación intensiva (lo que corresponde a unas 10.000 horas de práctica), encontrándose asociación entre el miembro

afectado y el tipo de instrumento utilizado: el miembro que está sujeto a mayores demandas motoras finas es el que se afecta con mayor frecuencia. La edad promedio de aparición es de 28 a 44 años.

Una comparación de las prevalencias de distonía idiopática focal en la población normal con respecto a la distonía detectada en músicos muestra diferencias claras de 1:6600 a 1:100. En el caso de los trastornos de movimientos focales y específicos de una tarea, las diferencias son incluso mayores, de 1:80.000 a 1:100. Cabe señalar que la distonía de tareas específicas durante la práctica de un instrumento se ha informado en la literatura sólo para músicos profesionales.

Afirman estos autores que existe una asociación clara y potencialmente causal entre la práctica musical intensa y la manifestación de distonía focal en músicos profesionales y que se cumplen esencialmente los requisitos científicos para incluir la distonía focal y específica de la tarea entre los músicos profesionales en el catálogo de trastornos ocupacionales en Alemania, por lo que proponen generar entre los músicos una importante concienciación sobre la salud, tocando sus instrumentos de forma ergonómica y tomando descansos, así como evitando ejercicios estereotipados y repetitivos.

Esta revisión concluye afirmando que la interpretación intensiva está relacionada con el desarrollo de la distonía del músico y que, en músicos profesionales debería incluirse esta patología en la lista de enfermedades profesionales en su país.

Destacar en esta publicación su Apéndice: *El comité médico de expertos en enfermedades profesionales del Ministerio Federal de Trabajo y Asuntos Sociales de Alemania decidió el 1 de diciembre de 2015 recomendar al regulador la inclusión de una nueva enfermedad profesional: La distonía focal como trastorno neurológico en músicos como consecuencia de actividad motora a un alto nivel de intensidad.*

En 2022 Elam T, Mowen S, Jonas⁷ realizan una revisión de publicaciones (2004 y 2019) desde el Departamento de Defensa de los Estados Unidos, que es el mayor

empleador de músicos, con más de 6.000 intérpretes, tomando como referencia las reclamaciones realizadas a las compañías de seguros. Destacan en sus resultados que, las patologías musculoesqueléticas, los trastornos de la salud conductual, la pérdida auditiva y las *distonías* representan la mayoría de las razones por las que un músico busca atención médica.

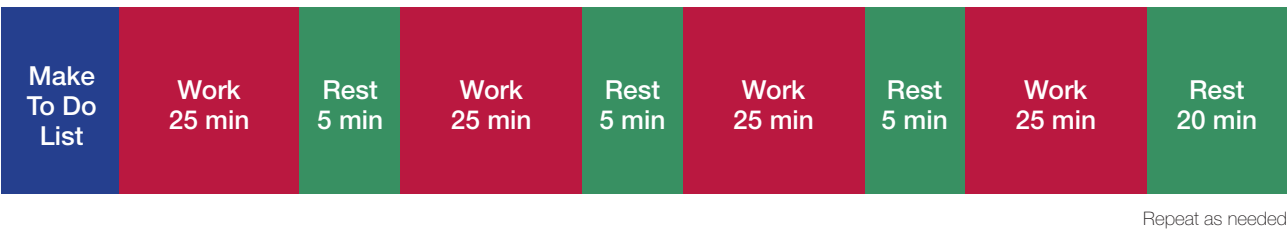
Identificaron factores de riesgo específicos que condicionan la aparición de una distonía: tiempo de práctica, rasgos de personalidad neuróticos o perfeccionistas, antecedentes de interpretación/dolor relacionado con la interpretación y antecedentes de trastorno de salud conductual.

Esta revisión concluye afirmando que, aunque es necesario realizar investigaciones adicionales sobre el tema, se recomienda desde un punto de vista sanitario realizar actividades preventivas, dado que se ha demostrado que las sesiones de práctica prolongadas sin descansos aumentan el riesgo de desarrollar dolor relacionado con la interpretación y distonía focal. Se debe aconsejar sobre la toma de descansos programados durante las sesiones de práctica como medida de medicina preventiva esencial. Aunque no se ha estudiado en músicos, la *técnica pomodoro* (**Gráfico 4**) usando este patrón de trabajo/pausa ha mejorado el desempeño en otros colectivos. Los autores creen que este es un marco razonable como estrategia preventiva en los músicos durante sus sesiones de práctica.

Aránguiz R et al realizaron también en 2022 una revisión de la fisiopatología de la *distonía* y sus implicancias terapéuticas⁸ destacando, como un grupo especial las distonías ocupacionales y considerando a los músicos como población expuesta a este tipo de distonías relacionadas con los requerimientos propios del aprendizaje musical (entrenamiento prolongado de ejercicios que involucren un control motor fino).

Se destaca en este trabajo que, si bien la presentación clásica se caracteriza por la afectación uni o bilateral de las manos, en el caso de los instrumentos de viento puede presentarse con compromiso de la musculatura perioral o lengua, en lo que se ha denominado *distonía de la embocadura*.

Gráfico 4: El método *pomodoro* recomendado como un ciclo adecuado de trabajo/descanso para músicos.



Mil Med, Volume 187, Issue 5-6, May/June 2022, Pages e619–e623, <https://doi.org/10.1093/milmed/usab499>

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

Se consideran posibles factores predisponentes: el género femenino y la existencia de historia familiar de distonía, así como los antecedentes de lesión musculoesquelética o atrapamiento nervioso, rasgos obsesivos de personalidad y lesiones por sobreuso.

La toma de conciencia de la búsqueda del perfeccionismo, la reestructuración de rutinas de vida satisfactorias y la educación al entorno pedagógico o laboral sobre este problema de salud son parte del tratamiento que debe contemplar la presencia de un equipo interdisciplinario, que incluya neurología, terapia física, terapia ocupacional y psicológica entre otros.

En distonía de los músicos cabe destacar la experiencia realizada en terapias y tratamientos, aunque sin resultados todavía resolutivos.

Destacan en este tema los ensayos clínicos realizados para el tratamiento de esta enfermedad de los músicos y, así el primer ensayo doble ciego recogido en la bibliografía es de 1995 realizado por Cole R, et al⁹ en diez pacientes con distonía focal de la mano, en un estudio abierto de toxina botulínica A. La respuesta se evaluó mediante tres medidas: calificación subjetiva, proporcionada por los informes de los pacientes sobre el efecto de las inyecciones sobre la distonía; comprobación objetiva mediante una prueba muscular manual (escala MRC) para medir la fuerza muscular; y calificación de los médicos, proporcionada por una revisión ciega del desempeño grabado en video. Los autores concluyen confirmando la eficacia de la toxina botulínica en muchos pacientes con distonía focal de las manos.

En 2021 Ackermann B, et al¹⁰ presentan los resultados de un estudio piloto asumiendo que el principal factor de riesgo de esta enfermedad es la práctica diaria repetitiva y prolongada, a menudo en combinación con la exposición a una variedad de otros factores de riesgo y, considerando el reentrenamiento como una intervención de tratamiento prometedora, aunque sin evidencia científica sobre qué componentes deben incluirse en este programa y cómo administrarlos mejor. Este programa se aplica durante un periodo de 12 meses realizando una serie de tareas de movimiento sin instrumentos para reentrenar sinergias musculares, que son musicalmente relevantes y que pueden aplicarse más tarde al instrumento, permitiendo al mismo tiempo modificaciones individuales. Se utilizan medidas tanto cualitativas como cuantitativas para evaluar la eficacia del programa: evaluación neurológica externa, retroalimentación subjetiva, progresiones de ejercicios y resultados de rendimiento.

Los autores concluyen su ensayo afirmando que el uso de ejercicios relevantes para tocar sin instrumentos y mejorar el control motor fino y la activación muscular puede ser efectivo para reentrenar la *distonía focal* de la mano, independientemente de los tratamientos adicionales o el nivel de rendimiento. Deben practicarse progresiva y

regularmente para que los efectos avancen mejor hacia aplicaciones instrumentales, aunque se recomienda realizar nuevas investigaciones para confirmar si existen resultados óptimos con combinaciones únicas o con otros particulares enfoques de tratamiento.

No se obtienen sin embargo resultados favorables con Kinesiotaping de corrección según se recoge en el estudio piloto de 2018 de Bravi R, et al¹¹ que evalúa los efectos inmediatos y a corto plazo de una intervención de Kinesiotaping de corrección sobre el control motor fino en músicos con distonía focal de manos.

Los expertos no informaron diferencias significativas en los efectos entre el Kinesiotaping de corrección y el Kinesiotaping simulado, ni para el rendimiento general, ni para la postura de los dedos. Tampoco los músicos estimaron que el Kinesiotaping correctivo fuera eficaz para mejorar sus habilidades musicales. Los autores concluyen afirmando que la intervención correctiva de Kinesiotaping no es útil para reducir los patrones distónicos, ni para mejorar la capacidad de tocar en músicos con distonía focal de la mano.

Tampoco se han obtenido resultados favorables con la estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS) como método de reentrenamiento en los casos de pérdida del control motor voluntario durante la ejecución instrumental. En este ensayo en 2011 de Buttkus F, et al¹² se incluyeron nueve pianistas profesionales que padecían distonía en un estudio doble ciego controlado con placebo. El reentrenamiento consistió en movimientos lentos y controlados voluntariamente en el piano y se combinó con tDCS. No se encontraron efectos beneficiosos del reentrenamiento sensoriomotor apoyado por tDCS de una sola sesión. La principal causa del resultado negativo de este estudio puede ser el corto tiempo de intervención. Una sesión de reentrenamiento con una duración de 20 minutos parece insuficiente para mejorar los síntomas de la distonía y podría no ser suficiente para modificar el aprendizaje sensoriomotor de una tarea altamente cualificada y específica en músicos con distonía.

De forma general, según lo recogido en publicación de 2013, Chan C, Driscoll T, Ackermann B¹³ en Australia, ante la elevada prevalencia entre los músicos de orquesta profesionales de lesiones musculoesqueléticas recomiendan sesiones quincenales de rehabilitación. Su experiencia en siete orquestas sinfónicas de primer nivel en Australia, que incorporan una población total de 483 músicos indica que, el asesoramiento en rehabilitación preventiva y los consejos de derivación en los casos necesarios han resultado ser útiles o muy útiles y abogan por la necesidad de fisioterapeutas en este colectivo. Sin embargo, para obtener mejores resultados la fisioterapia ha de ser específica y, por ello se ha de aumentar el conocimiento de los terapeutas sobre fisioterapia específica de música y superar las demandas de tiempo competitivas. Los servicios de salud *in situ* para músicos

pueden facilitar un mejor manejo de las lesiones al brindar un asesoramiento de salud inmediato y específico.

Conclusiones y perspectivas

La distonía de los músicos es una enfermedad que guarda una estrecha relación con su actividad profesional siendo el sobreuso, la falta de descanso, las alteraciones ergonómicas y la autoexigencia los factores de riesgo ocupacional más destacados.

En el actual cuadro de enfermedades profesionales en España¹⁴ se recogen para este colectivo de músicos, principalmente trastornos músculoesqueléticos e hipoacusia. Los trastornos mentales y la distonía focal no están incluidos. Este cuadro contiene epígrafes que permiten la declaración de diferentes problemas de salud que padecen los músicos, a excepción de la distonía focal y de los trastornos mentales. La mayor incidencia corresponde a los trastornos músculoesqueléticos¹⁵.

La revisión realizada por Rozanski VE, et al y comentada previamente muestra que la distonía focal específica de tareas en músicos profesionales es un trastorno multifactorial en el que, la fisiopatología y factores exógenos se suman a una predisposición genética. Se necesitan directrices diagnósticas claras, ya que un diagnóstico precoz y adecuado por parte de un especialista limitaría diagnósticos incorrectos y tratamientos posteriores

ineficaces que podrían conllevar efectos adversos. Es por ello que se necesitan urgentemente más proyectos de investigación para dilucidar las causas y la prevención de la distonía en los músicos.

Alemania ha sido uno de los países punteros en la consideración de la distonía como enfermedad ocupacional. Su comité médico de expertos en enfermedades profesionales del Ministerio Federal de Trabajo y Asuntos Sociales decidió el 1 de diciembre de 2015 recomendar al regulador la inclusión de una nueva enfermedad profesional: *La distonía focal como trastorno neurológico en músicos como consecuencia de actividad motora a un alto nivel de intensidad*.

En el trasfondo de este trastorno del movimiento se encuentran factores laborales ergonómicos, organizacionales y psicosomáticos que afectan de forma específica al ámbito de la salud laboral y cuya prevención es pieza clave para mantener la actividad del músico con la adecuada calidad en su actividad profesional, obtener mejores condiciones de su salud y de su calidad de vida personal¹⁶.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Altenmüller E, Jabusch HC. Focal hand dystonia in musicians: phenomenology, etiology, and psychological trigger factors. *J Hand Ther.* 2009 Apr-Jun;22(2):144-54; quiz 155. doi: 10.1016/j.jht.2008.11.007. Epub 2009 Mar 10.
2. Altenmüller E, Jabusch HC. Focal dystonia in musicians: phenomenology, pathophysiology, triggering factors, and treatment. *Med Probl Perform Art.* 2010 Mar;25(1):3-9.
3. Tubiana R, Chamagne P. Les affections professionnelles du membre supérieur chez les musiciens [Occupational arm ailments in musicians]. *Bull Acad Natl Med.* 1993 Feb;177(2):203-12; discussion 212-6. French.
4. Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neurosci.* 2006 Apr;29(4):192-9. doi: 10.1016/j.tins.2006.02.007.
5. Yeo DK, Pham TP, Baker J, Porters SA. Specific orofacial problems experienced by musicians. *Aust Dent J.* 2002 Mar;47(1):2-11. doi: 10.1111/j.1834-7819.2002.tb00296.x.
6. Rozanski VE, Rehfuss E, Bötzel K, Nowak D. Task-Specific Dystonia in Professional Musicians. A Systematic Review of the Importance of Intensive Playing as a Risk Factor. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Dec 21;112(51-52):871-7. doi: 10.3238/arztebl.2015.0871. PMID: 26900153;
7. Elam T, Mowen S, Jonas C. Occupational Injuries in Musicians: A Literature Review. *Mil Med.* 2022 May 3;187(5-6):e619-e623. doi: 10.1093/milmed/usab499. Erratum in: *Mil Med.* 2022 Feb 03;.
8. Aránguiz R, Chana-Cuevas P, Albuquerque D, León M. Focal dystonia in musicians. *Neurología.* 2011 Jan-Feb;26(1):45-52. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2010.09.019.
9. Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord.* 1995 Jul;10(4):466-71. doi: 10.1002/mds.870100411.
10. Ackermann B, Altenmüller E. The development and use of an anatomy-based retraining program (MusAARP) to assess and treat focal hand dystonia in musicians-A pilot study. *J Hand Ther.* 2021 Apr-Jun;34(2):309-314. doi: 10.1016/j.jht.2021.05.007.
11. Bravi R, Ioannou CI, Minciaccchi D, Altenmüller E. Assessment of the effects of Kinesiotaping on musical motor performance in musicians suffering from focal hand dystonia: a pilot study. *Clin Rehabil.* 2019 Oct;33(10):1636-1648. doi: 10.1177/0269215519852408.
12. Buttkus F, Baur V, Jabusch HC, de la Cruz Gomez-Pellin M, Paulus W, Nitsche MA, Altenmüller E. Single-session tDCS-supported retraining does not improve fine motor control in musician's dystonia. *Restor Neurol Neurosci.* 2011;29(2):85-90. doi: 10.3233/RNN-2011-0582.
13. Chan C, Driscoll T, Ackermann B. The usefulness of on-site physical therapy-led triage services for professional orchestral musicians -- a national cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 Mar 19;14:98. doi: 10.1186/1471-2474-14-98.
14. Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro. Boletín Oficial del Estado núm. 302, de 19/12/2006
15. García Gómez Montserrat. Las enfermedades profesionales de los músicos, el precio de la perfección. *Arch Prev Riesgos Labor* [Internet]. 2018 Mar [citado 2024 Abr 08]; 21(1): 11-17. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1578-25492018000100011&lng=es.
16. Vicente-Herrero MT et al. El Cuidado de la Salud de los Músicos. Una visión Preventiva desde la Medicina del Trabajo (2024) Disponible en: Asociación de Músicos Profesionales de Orquestas Sinfónicas (AMPOS) <https://www.ampos.es/>

Intra-abdominal Pressure Levels in Mechanically Ventilated Patients Under Low and High Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) Setting: A prospective observational study

Niveles de presión intraabdominal en pacientes ventilados mecánicamente con presión positiva final espiratoria (PEEP) baja y alta: Un estudio observacional prospectivo

Khaldoon Aied Alnawafleh 

Assistant professor of Medical- Surgical Nursing Department. Faculty of Nursing at University of Tabuk - Saudi Arabia

Corresponding author

Khaldoon Aied Alnawafleh

E-mail: Kalnawafleh@ut.edu.sa

Received: 12 - VI - 2024

Accepted: 3 - VII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.34

Abstract

Background: Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) is a critical component of mechanical ventilation, commonly utilized to improve oxygenation and lung compliance in critically ill patients. Intra-abdominal pressure (IAP) is another crucial physiological parameter, which, when elevated, can lead to abdominal compartment syndrome and adversely affect organ function. This study aims to investigate the relationship between PEEP levels and the distribution of intra-abdominal pressure across different IAP categories.

Methodology: The study enrolled 84 critically ill patients requiring mechanical ventilation. Participants were stratified into two groups based on their PEEP settings: Low PEEP (<10 cm H₂O) and High PEEP (>10 cm H₂O). Intra-abdominal pressure (IAP) was measured and categorized into five levels: <12 mmHg, 12-15 mmHg, 16-20 mmHg, 21-25 mmHg, and >25 mmHg. The frequency and percentage of patients within each PEEP group were calculated for each IAP category.

Results: A significant association between PEEP levels and IAP categories was observed ($p = 0.004^*$). Conversely, as PEEP levels increased, the proportion of patients with higher IAP categories (>25 mmHg) also increased from 10.2% to 28.6%. The mean IAP was found to be significantly higher in the high PEEP group compared to the low PEEP group (22.88 ± 4.90 vs. 19.89 ± 4.41 , $p = 0.005^*$).

Conclusion: This study provides valuable insights into the relationship between Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) and intra-abdominal pressure distribution. Higher PEEP levels appear to be associated with a broader spectrum of intra-abdominal pressure, including higher values indicative of increased abdominal compliance. Further research is warranted to elucidate the underlying mechanisms and clinical implications of these findings, guiding personalized ventilator management strategies in critically ill patients.

Key words: Intra-abdominal Pressure, abdominal compartment syndrome, Mechanically Ventilated Patients, Positive End-Expiratory Pressure.

Resumen

Antecedentes: La presión positiva al final de la espiración (PEEP) es un componente crítico de la ventilación mecánica, utilizado habitualmente para mejorar la oxigenación y la distensibilidad pulmonar en pacientes críticos. La presión intraabdominal (PIA) es otro parámetro fisiológico crucial que, cuando está elevada, puede provocar un síndrome compartimental abdominal y afectar negativamente a la función de los órganos. El objetivo de este estudio es investigar la relación entre los niveles de PEEP y la distribución de la presión intraabdominal en diferentes categorías de PIA.

Metodología: En el estudio participaron 84 pacientes críticos que requerían ventilación mecánica. Los participantes se estratificaron en dos grupos en función de sus niveles de PEEP: PEEP baja (<10 cm H₂O) y PEEP alta (>10 cm H₂O). Se midió la presión intraabdominal (PIA) y se clasificó en cinco niveles: <12 mmHg, 12-15 mmHg, 16-20 mmHg, 21-25 mmHg y >25 mmHg. Se calcularon la frecuencia y el porcentaje de pacientes dentro de cada grupo de PEEP para cada categoría de PIA.

Resultados: Se observó una asociación significativa entre los niveles de PEEP y las categorías de PIA ($p = 0,004^*$). Por el contrario, a medida que aumentaban los niveles de PEEP, también aumentaba la proporción de pacientes con categorías de PIA más altas (>25 mmHg), del 10,2% al 28,6%. Se observó que la PIA media era significativamente mayor en el grupo de PEEP alta en comparación con el grupo de PEEP baja ($22,88 \pm 4,90$ frente a $19,89 \pm 4,41$, $p = 0,005^*$).

Conclusiones: Este estudio proporciona información valiosa sobre la relación entre la presión positiva al final de la espiración (PEEP) y la distribución de la presión intraabdominal. Los niveles más altos de PEEP parecen estar asociados a un espectro más amplio de presión intraabdominal, incluidos valores más altos indicativos de una mayor distensibilidad abdominal. Se justifica la realización de nuevas investigaciones para dilucidar los mecanismos subyacentes y las implicaciones clínicas de estos hallazgos, orientando las estrategias de tratamiento ventilatorio personalizado en pacientes críticos.

Palabras clave: Presión intraabdominal, síndrome compartimental abdominal, pacientes ventilados mecánicamente, presión positiva al final de la espiración.

Cite as: Alnawafleh KA. Intra-abdominal Pressure Levels in Mechanically Ventilated Patients Under Low and High Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) Setting: A prospective observational study. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 34-39
doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.34

Introduction

Critically ill patients often have higher intra-abdominal pressure (IAP) compared to their normal baseline IAP level, which is typically 5 to 7 mmHg¹. With a prevalence of between 30% and 60%^{2,3}, IAH is commonly discovered in critically ill patients and is linked to higher rates of morbidity and death¹. IAH can lower lung volumes, oxygenation, and chest wall compliance; it can also raise airway pressures, decrease thoracic lymph drainage, and promote the development of atelectasis and lung oedema⁴.

Numerous factors have been linked to increased risk of intra-abdominal hypertension (IAH), including recent abdominal surgery, infection and sepsis, organ failure, need for artificial ventilation, and changes in body position⁵⁻⁶. When positive end-expiratory pressure (PEEP) is used in conjunction with mechanical ventilation (MV) or auto-PEEP is present, MV may serve as a risk factor for an increase in the IAP^{7-8,2}.

The development of ventilator-induced lung injury (VILI) may be accelerated in the context of IAH⁹. When IAH is present, the lung will collapse during expiration at greater closure pressures. Increased atelec-trauma brought on by increased atelectasis development combined with insufficient positive end-expiratory pressure (PEEP) may exacerbate lung injury in the setting of IAH^{10,11}. Because of this, it is advised that while interpreting the Intra-Abdominal Pressure (IAP) results in patients on mechanical ventilation, the PEEP level should be considered⁴. Thus, the purpose of this research was to evaluate how various PEEP levels affected the intra-abdominal pressure of patients receiving mechanical breathing support.

Hypothesis:

- Various PEEP levels might influence the intra-abdominal pressure of patients receiving mechanical breathing support.

Material and methods

Patients in intensive care who were receiving mechanical breathing support participated in this observational prospective study. Prior to the study, verbal and written informed consent was obtained from the patients' family, who were informed about it. In compliance with the Declaration of Helsinki, each patient's relative provided written informed consent prior to the patients being included in the study. Prior to enrollment, written informed consent was obtained from the subject's designated representative after Ethics Committee approval (Human Research Ethics Committee, Assiut university, faculty of nursing).

Variables:

- Dépendent : intra-abdominal pressure values
- Independent: different level of PEEP

Subjects

- Between October 2023 and February 2024, all patients receiving mechanical ventilation who were admitted to the Assiut University Hospital's intensive care units (trauma, mixed medical and surgical, general, and anesthesia) were screened for the presence of IAH.
- Patients who met the following criteria were included in the current study: they had to be mechanically ventilated, and who were followed-up for at least 24 hours with the same PEEP levels. Patients who could not tolerate changes in body position, were pregnant, thought to be dying soon or for sure within the next month, were considered unsuitable for the study for any reason, or had severe hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 80 mm Hg), severe cardiac dysfunction (cardiac index ≤ 2.2 L/min/m², where available), or high inotropic requirement (noradrenaline equivalent ≥ 0.30 mcg/min), had undergone abdominal or bladder surgery, or had high intracranial pressure were among the exclusion criteria.
- Patients were allocated into two groups based on their PEEP levels: Low PEEP (<10 cm H₂O) and High PEEP (≥ 10 cm H₂O).

Mechanical ventilation:

Mode:

- The Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV) ventilation mode was employed to allow spontaneous breathing in the patients who were included in the study.

PEEP:

- The patient's maximum arterial oxygen pressure ($\text{PaO}_2 = \%80-100$), lowest inspiratory oxygen concentration ($\text{FiO}_2 \leq \%50$), and arterial oxygen saturation ($\text{SaO}_2 \geq \%88-90$) were found to be the ideal PEEP values by the critical care physician.
- At first, the therapy was administered with a low PEEP level (4 cmH₂O). PEEP was increased by 3-5 cmH₂O until the patient's clinical tolerance allowed for it, as well as until the necessary oxygenation level and an increase in PaCO_2 level were attained.

Measurements:

- The patients' IAP, tidal volume, minute breathing, and peripheral oxygen saturation (SpO_2) were measured at four distinct periods at the 0 (T1), 8th (T2), 16th (T3), and 24th (T4) hours after the patients were placed on the appropriate PEEP then the means of all these readings were computed.

- IAP values less than 12 mmHg were regarded as normal during the measurements, whereas values 12 mmHg and higher were regarded as IAH.
- IAP values were classified as Grade 0 if they were less than 12 mmHg, Grade I if they were between 12 and 15 mmHg, Grade II if they were between 16 and 20 mmHg, Grade III if they were between 21 and 25 mmHg, and Grade IV if they were greater than 25 mmHg¹².

IAP Measurement Method:

- For IAP measurements, the Bladder Pressure Measurement Method was recommended^{13,14} utilizing an indwelling catheter and the modified Kron approach, patients' IAP was evaluated. The Abdominal Compartment Society suggested utilizing normal saline and a 25 mL injectate (AbViser 300, AbViser, Wolfe Tory Medical, Salt Lake City, UT, USA) for this purpose^{15,4}. After the saline was injected into the bladder, the measurements were taken to ensure that the IAP was balanced after at least one minute. The bladder was emptied, and the volume evacuated was measured after each measurement. To ensure that the fluid volume is provided for the IAP.
- On the first day of admission, demographic information, such as age, gender, and intensive care unit (ICU) admission diagnosis, was recorded.

Statistics

The data was arranged, verified, and examined using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows version 16.0 software, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). While frequencies and percentages were utilized for qualitative variables, measures of central tendency and dispersion means, standard deviations, and 95% confidence intervals (CI) were determined for quantitative data. To assess the differences in means between

the two samples, a two-sample paired "t" test was employed. To find the differences between categorical variables, the chi-square test with Yates' correction for continuity or Fisher's exact test were applied as needed. To determine whether there was any correlation between breathing parameters and IAP, the Pearson correlation test was also used. Every statistical test had a significant p value of less than 0.05.

Results

Table I shows the frequency distribution of patients according to their personal and clinical data. Most patients in the low PEEP group were male (63.3%), whereas in the high PEEP group, all patients were male (100.0%). The most common diagnosis in the studied patient was acute respiratory distress syndrome (48.6%) in the high PEEP group while head injury was the most common diagnosis (34.7%) in the low PEEP group. The mean age of patients differs slightly between the low PEEP (55.34 years) and high PEEP (50.68 years) groups.

Table II shows the frequency distribution of patients according to their IAP measurements.

A significant association between PEEP levels and IAP categories was observed ($p = 0.004^*$). Specifically, at lower PEEP levels, the proportion of patients with IAP <12 mmHg was relatively low (2%), while at higher PEEP levels, this proportion increased (5.7%). Conversely, as PEEP levels increased, the proportion of patients with higher IAP categories (>25 mmHg) also increased from 10.2% to 28.6%. The mean IAP was found to be significantly higher in the high PEEP group compared to the low PEEP group (22.88 ± 4.90 vs. 19.89 ± 4.41 , $p = 0.005^*$).

Table I: Frequency distribution of patients according to their personal and clinical data.

Personal and clinical data		Low PEEP(N:49) (Count, %)	High PEEP (N:35) (Count, %)	P value
Sex	Female	18 (36.7%)	0 (0.0%)	0.001*
	Male	31 (63.3%)	35 (100.0%)	
Diagnosis	Acute respiratory distress syndrome	13 (26.5%)	17 (48.6%)	0.001*
	Head injury	17 (34.7%)	1 (2.9%)	
	Pneumonia	5 (10.2%)	3 (8.6%)	
	Diabetic ketoacidosis	13 (26.5%)	0 (0.0%)	
	Respiratory failure	1 (2%)	14 (40%)	
Age		55.34±8.88	50.68±12.39	0.04*

IAP: intra-abdominal pressure, PEEP: Positive end expiratory pressure, *significant difference.

Table II: Frequency distribution of patients according to their IAP measurements.

IAP		Low PEEP (Count, %)	High PEEP (Count, %)	P value
IAP Category	<12 mmHg	1 (2%)	2 (5.7%)	0.004*
	12-15 mmHg	7 (14.3%)	0 (0.0%)	
	16-20 mmHg	21 (42.9%)	6 (17.1%)	
	21-25 mmHg	15 (30.6%)	17 (48.6%)	
	>25 mmHg	5 (10.2%)	10 (28.6%)	
IAP (Mean ± SD)		19.89 ±4.41	22.88±4.90	0.005*

IAP: intra-abdominal pressure, PEEP: Positive end expiratory pressure, * significant difference.

Table III shows the Mean and SD of oxygenation parameters in patients with low and high PEEP. Regarding oxygenation parameters, the analysis revealed a statistically significant difference in peripheral oxygen saturation (SPO_2) between the low and high PEEP groups ($98.93\% \pm 1.51$ vs. $96.54\% \pm 1.83$, $p = 0.001^*$). Regarding MV settings, no statistically significant differences were observed in tidal volume (VT) between low and high PEEP groups (515.18 ± 190.26 vs. 512.48 ± 190.78 , respectively; $p = 0.94$). However, there were significant differences in minimum ventilation (Min V) (9.47 ± 2.80 vs. 10.71 ± 2.59 , respectively; $p = 0.04^*$), peak pressure (Peak-P) (21.89 ± 5.83 vs. 24.62 ± 3.71 , respectively; $p = 0.01^*$), fraction of inspired oxygen

(FiO_2) (45.61 ± 8.45 vs. 40.14 ± 7.22 , respectively; $p = 0.003^{**}$), total flow (F-tot) (19.55 ± 4.55 vs. 27.54 ± 6.38 , respectively; $p = 0.001^*$), and pressure support (PS) (11.65 ± 6.20 vs. 14.45 ± 3.31 , respectively; $p = 0.01^*$). These findings indicate that while VT remains unaffected by PEEP variations, other MV parameters such as Min V, Peak-P, FiO_2 , F-tot, and PS are influenced by changes in PEEP levels.

Table IV shows the frequency distribution of IAP categories in patients with different diagnosis. There was a significant increase in the IAP pressure category in patients with acute respiratory distress syndrome, followed by patients with respiratory failure.

Table III: Mean and SD of oxygenation parameters in patients with low and high PEEP.

Oxygenation parameters		Low PEEP (Count, %)	High PEEP (Count, %)	P value
SPO_2		98.93 ± 1.51	96.54 ± 1.83	0.001*
MV setting	VT	515.18 ± 190.26	512.48 ± 190.78	0.94
	Min V	9.47 ± 2.80	10.71 ± 2.59	0.04*
	Peak-P	21.89 ± 5.83	24.62 ± 3.71	0.01*
	fio_2	45.61 ± 8.45	40.14 ± 7.22	0.003**
	F-tot	19.55 ± 4.55	27.54 ± 6.38	0.001*
	PS	11.65 ± 6.20	14.45 ± 3.31	0.01*

SPO_2 : peripheral oxygen saturation, PEEP: Positive end expiratory pressure, MV: mechanical ventilation, VT: tidal volume, Min V: minute ventilation, Peak P: peak airway pressure, FiO_2 : fraction of inspired oxygen, F-tot: total frequency of respiration (MV rate plus patient spontaneous rate), PS: pressure support, * significant difference.

Table IV: Frequency distribution of IAP categories in patients with different diagnosis.

Diagnosis IAP Categories	Acute respiratory distress syndrome	Head injury	Pneumonia	Diabetic ketoacidosis	Respiratory failure	P value
<12 mmHg	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0.0%	0.0%	2 (13.3%)	0.01*
12-15 mmHg	2 (6.7%)	5 (27.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
16-20 mmHg	11 (36.7%)	8 (44.4%)	4 (50%)	3 (23.1%)	1 (6.7%)	
21-25 mmHg	10 (33.3%)	3 (16.7%)	4 (50%)	7 (53.8%)	8 (53.3%)	
>25 mmHg	7 (23.3%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	3 (23.1%)	4 (26.7%)	

IAP: intra-abdominal pressure.

Discussion

In the intensive care unit, PEEP is frequently used to raise oxygenation, enhance alveolar ventilation, reduce atelectasis, and correct VQ mismatch. This study found that low PEEP values were associated with low IAP values. We discovered that severe IAH and abdominal compartment syndrome were brought on by an increase in IAP along with a rise in PEEP values.

According to a study by Zampieri & Mazza¹⁶, PEEP values up to 15 cmH_2O were considered the usable level, while PEEP values over 30 cmH_2O were considered harmful. We compared the PEEP values between 0 and 12 cmH_2O in our current investigation. Similar outcomes were found in our work and the investigation of PEEP and BMI's effects on IAP by Coppola et al¹⁷. In their investigation, they found that the IAP rose in tandem with the PEEP levels. Similar to the outcomes of this investigation. Dumanlidağ et al.¹⁸ found that PEEP increased IAP in their investigation of the relationship between PEEP and IAP.

Lai et al.¹⁹ did note that PEEP values of 15 cmH_2O or less had no influence on IAP. We found in our current study that higher PEEP values were associated with higher IAP. It was found that a rise in PEEP values was correlated with an increase in IAP, and the IAP value recorded in the group receiving 12 cmH_2O PEEP was classified as Grade 1 IAH. Since PEEP values greater than 12 cmH_2O were not employed in this investigation, it was unclear whether the increase persisted in a connected manner.

Furthermore, an additional study that looked at how ventilation factors affected intraabdominal pressure found a significant association ($p=0.0006$) between IAP and PEEP²⁰. IAP was not considerably raised by PEEP in a different pilot study⁴. PEEP has been shown by others to raise IAP in both IAH-positive and IAH-negative patients²¹. We discovered an average thoraco-abdominal index of about 10%²², which is consistent with the literature. Coppola et al¹⁷ observed that in 13 carefully chosen

patients with acute lung injury or adult respiratory distress syndrome, there was an increase in IAP with moderate PEEP because of the intrathoracic pressure being transmitted to the belly. Splanchnic perfusion is reduced by high PEEP²². However, the decrease in splanchnic blood flow is restricted at PEEP levels below 10 cmH₂O, but it becomes more noticeable at PEEP values between 15 and 20 cmH₂O. According to Verzilli et al., PEEP had an influence on IAP values that would raise the IAH grade, particularly in patients with hypovolemia or high baseline IAP¹⁷. This suggests that high PEEP levels may be associated with an increased risk of IAH in certain ALI/ARDS patients.

The management of PEEP remains a controversial topic in the setting of increased IAP^{23,24}. It appears that the TPPEXP is a crucial parameter. To avoid intra-tidal recruitment/derecruitment and prevent lung collapse, a negative TPPEXP should be avoided²⁵. Regli et al. examined various PEEP levels (5, 8, 12, and 15 cmH₂O) that were not matched to the level of IAP by inflating an intra-abdominal balloon²⁶. The fall in EELV could not be stopped by PEEP levels below the IAP. The same group now had matched PEEP and IAP levels in a subsequent investigation²⁷. It is important to highlight that the authors discovered that EELV was maintained without the P/F

ratio getting any better. They contended that the primary reason for the lack of improvement is a decrease in cardiac output with increased PEEP levels. PEEP and IAP were recently matched in a human trial with patients on mechanical ventilation. Out of 18 patients, only 10 were able to tolerate this matched PEEP. PEEP matching 0.5 x IAP in cmH₂O did not enhance oxygenation in these 10 patients, although matched PEEP did⁴.

Conclusion

This study provides evidence of a potential association between PEEP levels and intra-abdominal pressure, with higher PEEP settings correlating with elevated IAP. Further research is warranted to elucidate the underlying mechanisms and clinical implications of this relationship. Optimization of ventilator settings considering both respiratory and abdominal physiology may contribute to improved patient outcomes in critical care settings.

Competing Interests

The authors declared that there were no conflicts of interest.

References

1. Wise R, Rodseth R, Blaser A, Roberts D, De Waele J, Kirkpatrick A, et al. Awareness and knowledge of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: results of a repeat, international, cross-sectional survey. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2019; 51(3):186-99.
2. Murphy PB, Parry NG, Sela N, Leslie K, Vogt K, Ball I. Intra-abdominal hypertension is more common than previously thought: a prospective study in a mixed medical-surgical ICU. *Critical Care Medicine* 2018; 46(6), 958-64.
3. Khot Z, Murphy PB, Sela N, Parry NG, Vogt K, Ball IM. Incidence of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a systematic review. *Journal of Intensive Care Medicine* 2021; 36(2):197-202.
4. Regli A, Bart Leon De Keulenaer, Palermo A, van Heerden PV. Positive end-expiratory pressure adjusted for intra-abdominal pressure –A pilot study. *Journal of Critical Care* 2018; 43:390-4
5. Shaheen AW, Crandall ML, Nicolson NG, Smith-Singares E, Merlotti GJ, Jalundhwala Y, et al. (Abdominal compartment syndrome in trauma patients: New insights for predicting outcomes. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock* 2016; 9(2), 53-7.
6. Kurdia KC, Irinki S, Chala AV, Bhalla A, Kochhar R, Yadav TD. Early intra-abdominal hypertension: A reliable bedside prognostic marker for severe acute pancreatitis. *JGH Open* 2020; 4(6):1091-5.
7. Formenti P, Marini JJ. Monitoring Lung-protective Ventilation. *Oxford Textbook of Respiratory Critical Care* 2024;133.
8. Blaser AR, Regli A, De Keulenaer B, Kimball EJ, Starkopf L, Davis WA, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of intra-abdominal hypertension in critically ill patients—a prospective multicenter study (IROI study). *Critical Care Medicine* 2019; 47(4): 535-42.
9. Lima R, Silva PL, Capelozzi VL, Oliveira MG, Santana MCE, Cruz FF, et al. Early impact of abdominal compartment syndrome on liver, kidney and lung damage in a rodent model. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2017; 49:130-8.
10. Regli A, Pelosi P, Malbrain M. Ventilation in patients with intra-abdominal hypertension: What every critical care physician needs to know. *Ann. Intensive Care* 2019; 9:52
11. Buonanno P, Marra A, Iacovazzo C, Merola R, De Siena AU, Servillo G, et al. Electric impedance tomography and protective mechanical ventilation in elective robotic-assisted laparoscopy surgery with steep Trendelenburg position: a randomized controlled study. *Scientific Reports* 2023; 13(1), 2753.
12. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Jaeschke R, De Waele JJ, De Keulenaer BL, Duchesne J, et al. Methodological background and strategy for the 2012-2013 updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the abdominal compartment society. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2015; 47: 63-77.
13. Puiac C, Szederjesi J, Lazar A, Almasy E, Rad P, Puscasiu L. Influence of Ventilation Parameters on Intraabdominal Pressure. *Journal of critical care medicine (Universitatea de MedicinasiFarmacie din Targu-Mures)* 2016; 2: 80-84.
14. Sugrue M, De Waele JJ, De Keulenaer BL, Roberts DJ, Malbrain ML. A user's guide to intra-abdominal pressure measurement. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2019;47(3):249-58.
15. De Keulenaer BL, Regli A, Malbrain ML. Intra-abdominal measurement techniques: is there anything new? *Am Surg* 2011;77(Suppl. 1):S17-22.
16. Zampieri FG, Mazza B. Mechanical ventilation in sepsis: a reappraisal. *Shock* 2017; 47(1S):41-6.
17. Coppola S, Caccioppola A, Froio S, Ferrari E, Gotti M, Formenti P, et al. Dynamic hyperinflation and intrinsic positive end-expiratory pressure in ARDS patients. *Critical Care* 2019; 23:1-10.
18. Dumanlıdağ, U. S., Yuzkat, N., Soyalt, C., & Gülhas, N. (2019). Effects of increasing Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) values on intraabdominal pressure and hemodynamics: A prospective clinical study. *Eastern Journal of Medicine*, 24(2), 235-241.
19. Lai C, Shi R, Beurton A, Moretto F, Ayed S, Fage N, et al. The increase in cardiac output induced by a decrease in positive end-expiratory pressure reliably detects volume responsiveness: the PEEP-test study. *Critical Care* 2023; 27(1):136.
20. Puiac C, Szederjesi J, Lazar A, Almasy E, Rad P, Puscasiu L. Influence of Ventilation Parameters on Intraabdominal Pressure. *The Journal of Critical Care Medicine* 2016;2(2):80-4
21. Soundoulounaki S, Akoumianaki E, Kondili E, Pediaditis E, Prinianakis G, Vaporidi K, et al. Airway pressure morphology and respiratory muscle activity during end-inspiratory occlusions in pressure support ventilation. *Critical Care* 2020; 24:1-9.
22. Pereira BM. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension. *Current Opinion in Critical Care* 2019; 25(6):688-96.
23. Fiedler MO, Deutsch BL, Simeliunas E, Diktanaite D, Harms A, Brune M, et al. Effect of moderate elevated intra-abdominal pressure on lung mechanics and histological lung injury at different positive end-expiratory pressures. *PLoS ONE* 2020;15(4): e0230830
24. Malbrain M. The saga continues: How to set best PEEP in intra-abdominal hypertension? *J Crit Care*. 2018; 43:387-9.
25. Fumagalli J, Berra L, Zhang C, Pirrone M, Santiago RRS, Gomes S, et al. Transpulmonary pressure describes lung morphology during decremental positive end-expiratory pressure trials in obesity. *Crit Care Med.* 2017; 45(8):1374-81.
26. Fiedler MO, Simeliunas E, Deutsch BL, Diktanaite D, Harms A, Brune M, et al. Impact of different positive end-expiratory pressures on lung mechanics in the setting of moderately elevated intra-abdominal pressure and acute lung injury in a porcine model. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10(2):306.
27. Regli A, De Keulenaer BL, Palermo A, van Heerden PV. Positive end-expiratory pressure adjusted for intra-abdominal pressure—A pilot study. *Journal of critical care* 2018; 43:390-4.

ORIGINAL

Prolactin levels measyred in females for five years period in Bitola, North Macedonia

Niveles de prolactina reducidos en mujeres durante cinco años en Bitola, Macedonia del Norte

Biljana Ilkovska¹ , Bisera Kotevska Trifunova² , Petar Avramovski³ 

1. PHO Clinical Hospital Dr. Trifun Panovski, Department of Laboratory Medicine, Bitola, North Macedonia

2. Adzibadem City Clinic YMBAL Tokuda, Department of Dermatovenerology, Sofia, Bulgaria

3. PHO Clinical Hospital Dr. Trifun Panovski, Department of Internal Medicine, Bitola, North Macedonia

Corresponding author

Biljana Ilkovska

E-mail: drbiljanailkovska@yahoo.com

Received: 15 - VI - 2024

Accepted: 8 - VII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.40

Abstract

Introduction: Hyperprolactinemia is a very common condition in endocrine practice worldwide. The aim of the study is to determine the presence of hyperprolactinemia in patients who had irregular menstrual cycles and infertility and who sought help from family or hospital gynecologists.

Materials and Methods: We made a retrospective study in the Department of Medical Biochemistry in PHO Clinical Hospital Dr. Trifun Panovski, in Bitola city in Macedonia for the period of January 2019 to December 2023. We measured prolactin concentrations in 9710 participants. The patients were referred by gynecologists from our hospital or family gynecologists from private clinics in our city. For healthy subjects, prolactin reference range was lower than 530 mIU/L.

Results: We measured circulating prolactin concentrations in 9710 subjects, 8549 of them have normal values of prolactin and 1161 patients have increased prolactin values. The highest percentage of patients with hyperprolactinemia (19%) was observed in patients aged 26-30 years, followed by the age groups of 16-20 and 20-25 years with 17% representation, and the age group 31-35 years with 16%, the rest of the older groups have almost twice as much lower representation compared to younger patients.

Conclusions: Hyperprolactinemia is a worrying condition in our municipality. It affects women from a young age, affects their offspring, and has a wide variety of etiologies. A detailed history and clinical assessment are important first steps in differential diagnosis and verification of pathological causes. Exclusion of macroprolactinoma is an important point in the diagnostic approach.

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, Bitola, Macedonia.

Resumen

Introducción: La hiperprolactinemia es una condición muy común en la práctica endocrina en todo el mundo. El objetivo del estudio es determinar la presencia de hiperprolactinemia en pacientes que presentaban ciclos menstruales irregulares e infertilidad y que acudieron a consulta con ginecólogos familiares u hospitalarios.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo en el Departamento de Bioquímica Médica del Hospital Clínico Dr. Trifun Panovski de PHO, en la ciudad de Bitola, Macedonia, durante el período comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2023. Medimos las concentraciones de prolactina en 9710 participantes. Las pacientes fueron remitidas por ginecólogos de nuestro hospital o ginecólogos de familia de clínicas privadas de nuestra ciudad. Para sujetos sanos, el rango de referencia de prolactina fue inferior a 530 mIU/L.

Resultados: Medimos las concentraciones circulantes de prolactina en 9710 sujetos, 8549 de ellos tenían valores normales de prolactina y 1161 pacientes tenían valores elevados de prolactina. El mayor porcentaje de pacientes con hiperprolactinemia (19%) se observó en pacientes de 26 a 30 años, seguido por la edad. Los grupos de 16-20 y 20-25 años con un 17% de representación, y el grupo de edad de 31-35 años con un 16%, el resto de grupos de mayor edad tienen casi el doble de representación que los pacientes más jóvenes.

Conclusiones. La hiperprolactinemia es un padecimiento preocupante en nuestro municipio. Afecta a mujeres desde edades tempranas, afecta a su descendencia y tiene una amplia variedad de etiologías. Una historia clínica detallada y una evaluación clínica son primeros pasos importantes en el diagnóstico diferencial y la verificación de las causas patológicas. La exclusión del macroprolactinoma es un punto importante en el abordaje diagnóstico.

Palabras clave: prolactina, hiperprolactinemia, Bitola, Macedonia.

Cite as: Ilkovska B, Kotevska Trifunova B, Avramovski P. Prolactin levels measyred in females for five years period in Bitola, North Macedonia. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 40-44 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.40

Introduction

Hyperprolactinemia is a very common condition in endocrine practice worldwide¹. Elevated serum prolactin is a common finding when testing women with irregular menstrual cycles and infertility². Prolactin is a pituitary peptide hormone secreted by lactotrophic acidophilic cells of the anterior lobe. Secretion of prolactin has also been observed from the endometrium, breasts, placenta, cells of the reticuloendothelial system, and sometimes neoplasm's. Chemically, prolactin is a protein, with a molecular mass of 23.4 kDa, composed of 199 amino acids and three disulfide bonds^{3,4}. Prolactin has a role in increasing the mass of the mammary glands and stimulating and maintaining lactation after childbirth. Thus, it shows mammatrophic, galactopoietics and lactogenic effect⁵. The causes of hyperprolactinemia are physiological, iatrogenic, pathological, idiopathic, non-physiological (disorders of the pituitary gland, drugs, hypothyroidism)⁶. Physiological reasons for increased prolactin are circadian rhythm with increased value during REM sleep⁷. The highest concentration of prolactin was measured between 02:00 and 05:00 in the morning⁸. The highest level of prolactin is during pregnancy, childbirth and lactation. An increased level of prolactin has been observed during intake of a high-protein diet, stress, and physical exertion⁹. An increased concentration of prolactin in the blood causes many disorders in the function of the sexual organs, leads to an imbalance in the secretion of gonadotropic hormones and luteotropic hormones and hypoestrogenism. In this way, it indirectly disrupts lipid metabolism, leads to osteoporosis, increases the secretion of adrenocorticotropin hormone and adrenal androgens, disrupts insulin secretion and decreases globulin synthesis in the liver¹⁰. Androgenic hormones disrupt oocyte development¹¹. Hyperprolactinemia reduces the secretion of follicle-stimulating hormone and luteotropic hormone, which leads to inhibition of estradiol production. A decrease in the concentration of follicle-stimulating hormone in the blood leads to impaired maturation of the Graafian follicle, therefore anovulatory cycles are observed. On the other hand, reduced levels of luteotropic hormone cause lutein insufficiency, which results in reduced activity of enzymes that participate in steroidogenesis⁵. High concentrations of androgens have been observed during oocyte development¹². Elevated levels of prolactin lead to the destruction of ovarian follicles, and the corresponding premature death of ovarian activity¹³. All these disorders give a plethora of clinical manifestations: menstrual disorders (irregular cycles every six weeks and up to six months, oligomenorrhea amenorrhea, hypermenorrhea, hypomenorrhea.), shortened menstrual cycles (polymenorrhea), galactorrhea, premature regression of the premenstrual syndrome of the corpus luteum, hirsutism, acne, headaches and visual disturbances (with the presence of prolactinoma, mainly macroprolactinoma)¹⁰. The aim of the study is to determine the presence of hyperprolactinemia in patients who had irregular menstrual cycles and infertility and who sought help from family or hospital gynecologists.

Materials and methods

We made a retrospective study in the Department of Medical Biochemistry in PHO Clinical Hospital Dr. Trifun Panovski, in Bitola city in Macedonia for the period of January 2019 to December 2023. We measured prolactin concentrations in 9710 participants. The patients were referred by gynecologists from our hospital or family gynecologists from private clinics in our city. For each patient in whom prolactin was examined, a history of the disease was taken by the family gynecologist, in order to determine primary or secondary amenorrhea. When taking the history, it was determined which drugs the patient was taking - whether they affect the secretion of prolactin. Women reported the presence or absence of galactorrhea. Pregnancy was excluded in all subjects, so as not to get false positive results. In order to diagnose the disease, a blood sample is taken from the patient's basilic vein or from another easily accessible place. The examination was carried out in the morning, 2-3 hours after waking up. Before analysis, samples were centrifuged at 3000 relative centrifugal force for 15 min. We measured prolactin using Immulte 2000 hpi analyzer. We divided total patients in 10 age groups i.e. 16-20, 21-25, 26-30, 31-35, 36-40, 41-45, 46-50, 51-55, 56-60, and older than 60 years. For healthy subjects, prolactin reference range was lower than 530 mIU/L. The data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). The results were done with the SPSS version 13.

Results

We measured circulating prolactin concentrations in 9710 subjects, 8549 of them have normal values of prolactin and 1161 patients have increased prolactin values. Mean age of all patients with hyperprolactinaemia was 35 years, and the age-range was 16-96 years. The highest incidence rates of hyperprolactinaemia were found in women aged 16-35.

From what is shown in **table I** and **figure 1**, it can be concluded that the largest number of healthy subjects are aged 41-45 years, followed by the age group of 36-40 years, then 31-35 years and so on.

The highest percentage of patients with hyperprolactinemia (19%) was observed in patients aged 26-30 years, followed by the age groups of 16-20 and 20-25 years with 17% representation, and the age group 31-35 years with 16%, the rest of the older groups have almost twice as much lower representation compared to younger patients.

When we observe the mediana of prolactin **table II** in all age groups, it can be noted that its values range from 918 mIU/L in the age group 56-60 years, to 687 mIU/L in the age group 51-55 years. In the rest of the age groups, a constant can be observed in the value of prolactin, which is close to the value of 750 mIU/L.

Table I: Patient characteristics (n=9710).

Age of diagnosis (years)	Healthy subjects	Patients with Increased Prolactin
16-20	185	39 (17%)
21-25	739	148 (17%)
26-30	938	225 (19%)
31-35	1275	239 (16%)
36-40	1532	178 (10%)
41-45	1598	123 (7%)
46-50	1240	113 (8%)
51-55	555	57 (9%)
56-60	284	21 (7%)
>60	203	18 (8%)

Figure 1: Present number of cases in different age groups.

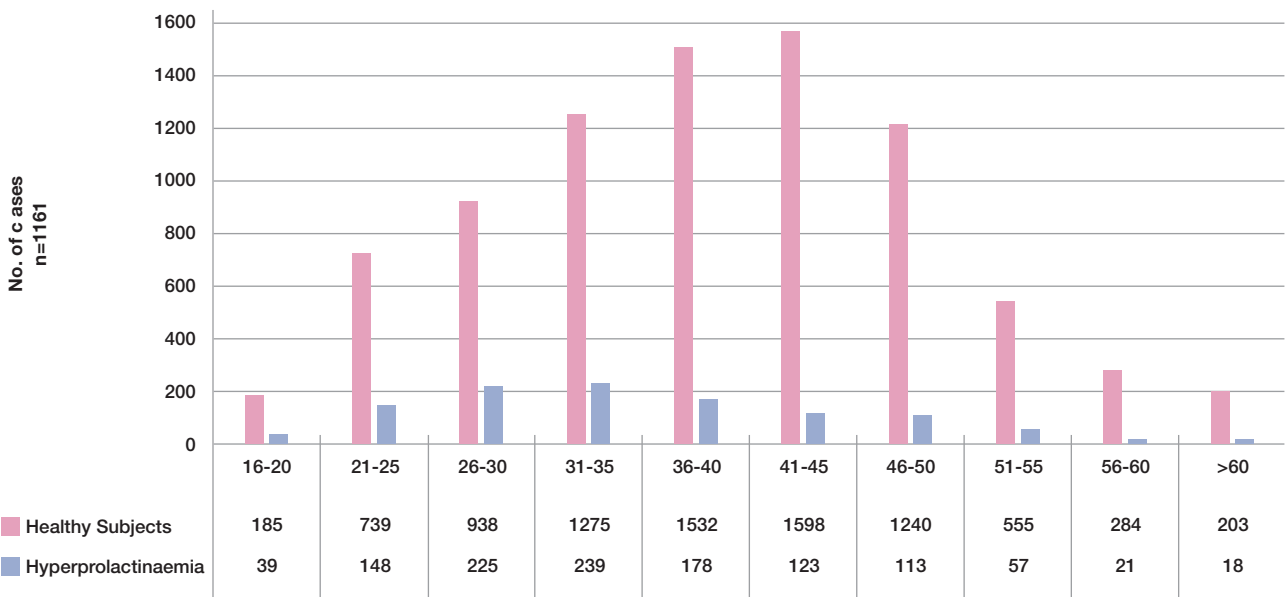


Table II: Mediana of prolactin values in all age groups.

Age in years	No. of cases n=1161	Mediana of prolactin	Standard deviation
16-20	39	700	435.7
21-25	148	808	801.9
26-30	225	738	512.9
31-35	239	765	686.2
36-40	178	783.5	879
41-45	123	765	498
46-50	113	723	495
51-55	57	687	1181
55-60	21	918	419
>60	18	744	700

Discusion

Hyperprolactinaemia is not usually a disease in itself. It is just a symptom that makes us think, to discover the disturbed function of another organ. Treatment of hyperprolactinaemia and, indirectly, of infertility should begin with thorough diagnostics of the causes of the condition¹⁴. Our study was retrospective and included an analysis of more than 11,000 patient outcomes. A large

number of patients were excluded from the study due to unfulfilled criteria regarding pregnancy, medication use (cholinergic receptor agonists, dopaminergic receptor blockers, oral contraceptives containing oestrogens, dopamine synthesis inhibitors, anti-hypertensive drugs, antidepressants, antihistamines, antipsychotics, antiemetics (metoclopramide), anaesthetics, drugs

inhibiting the action of catecholamines, neuroleptics, neuropeptides, opioids, and their antagonists) and improper preparation for the examination. More than 1000 results were obtained from multiple testing of patients with hyperprolactinemia. In the end, the number of 9710 respondents was reached in five years period, of which 1161 patients have hyperprolactinemia (12%). At the global level, the rate of hyperprolactinemia is 23.9 per 100,000 person years. Our study showed that in our city this rate is ten times higher because Bitola is a municipality with less than 80,000 inhabitants. On average, if we divide the total number of patients with hyperprolactinemia, we get about 230 patients per year. That is an enormously higher rate compared to world statistics. Study of Soto-Pedre showed an overall prevalence of hyperprolactinaemia (i.e. prolactin greater than 1000 U/L) over a period of 20 years of 1 per 1000 of the population and the age-sex-adjusted incidence rates were 21.5 per 100,000 person-years for women¹⁵. In Shlomo Melmed, study in women aged 25-34 yr, the annual incidence of hyperprolactinemia was reported to be 23.9 per 100,000 person years¹⁶. The highest percentage of patients with hyperprolactinemia (19%) was observed in patients aged 26-30 years, similar to the study of numerous other authors¹⁶. Soto - Pedre reported the highest incidence rates were found in women aged 25-44 years¹⁵. We prove hyperprolactinaemia when at least two test results of blood prolactin concentration are abnormal or a single incidental measurement exceeds the upper limit of the norm at least five times. In patients with long-term, persistent hyperprolactinemia, when other etiologies are excluded, we recommended performing Magnetic Resonance for a visual examination of the sella turcica, to exclude diseases that cause damage to pituitary cells or other structures of the central nervous system, neoplastic tumors on the brain. We recommend other examination were made for inflammatory conditions of the pituitary gland, operations, injuries, radiation of the pituitary gland, meningitis⁹, septicemia, chronic uremia or idiopathic factors. Also we recommend analyses for systemic diseases: chronic renal failure, liver cirrhosis, epilepsy, chest injuries and operations, polycystic ovary syndrome, pseudo pregnancy, Cushing's disease and Addison's disease. In recent years, a number of studies have investigated the association of prolactin with other diseases. Recent studies show an association of high prolactin concentrations with cardiovascular disease, osteoporosis, autoimmune conditions, and mortality from these causes¹. The association of hyperprolactinemia with valvular heart disease (from the use of dopamine agonist therapy), cardiovascular risk factors, or cardiovascular mortality is controversial¹⁷⁻¹⁹.

Numerous studies talk about the connection between prolactin and breast cancer²⁰, ovarian²¹, colon^{22,23} and hepatocellular carcinoma²⁴. Basic science studies have implicated the role of prolactin and its receptor in the pathogenesis of various malignancies²⁵⁻²⁷, but a clear causal relationship between prolactin and cancer is

controversial²⁰. There are quite a few epidemiological studies on this topic, but the results are conflicting²⁰. The relationship between hyperprolactinemia and cancer should be interpreted with caution, because some studies include people with normal prolactin values or studies are done with a single measurement of prolactin²⁰. Dekkers did a study of 1342 women with hyperprolactinemia and found no increased risk of breast cancer compared to the general population²⁸. Further epidemiological and clinical studies investigating this issue are needed. Our goal in the future is to follow the disease evaluation of patients with hyperprolactinemia and find out the exact cause of it. This will reduce infertility and improve the quality of life for our patients.

Conclusions

Hyperprolactinemia is a worrying condition in our municipality. It affects women from a young age, affects their offspring, and has a wide variety of etiologies. A detailed history and clinical assessment are important first steps in differential diagnosis and verification of pathological causes. Exclusion of macroprolactinoma is an important point in the diagnostic approach.

Competing Interests

The authors declared that there were no conflicts of interest.

References

- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96: 273–88. (10.1210/jc.2010-1692)
- Glezer A, Garmes HM, Kasuki L, Martins M, Elias PCL, Nogueira VDSN, et al. Hyperprolactinemia in women: diagnostic approach. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2024;25:46:e-FPS04. doi: 10.61622/rbgo/2024FPS04.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80:1523–631.
- Lewandowski KC, Gąsior-Perczak D. Makroprolaktynemia jako problem w praktyce klinicznej. *Nowa Klin* 2012;19:442–4.
- Skalba P. Diagnostyka i leczenie zaburzeń endokrynologicznych w ginekologii; *Medycyna Praktyczna* 2014;166-82.
- Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. *Nature Reviews Endocrinology* 2015; 11: 265–75. doi: 10.1038/nrendo.2015.36)
- Parker DC, Rossman LG, Vanderlaan EF. Relation of sleep-entrained human release to REM-nonREM cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:646–51.
- Niedziela P, Dębski R. Hiperprolaktynemia dla seksuologów. *Przegl Seksuol* 2006;5:5-2
- Karasek M, Pawlikowski M. Hyperprolactinemia – the Essentials. *European Endocrinology* 2006; 1:53-57.
- Pawlik-Sobecka L, Nawrot L, Kokot I. Hiperprolaktynemia – istotny problem w opiece farmaceutycznej, diagnostycznej i klinicznej. *Diag Klin* 2013;69:79-85.
- Tsuji K, Sowa M, Nakano R. Relationship among the status of the human oocyte, the 17 beta-estradiol concentration in the antral fluid and the follicular size. *Endocrinol Jpn* 1983; 30:251-4.
- Krzeska D, Skórka B, Bartoszewicz Z. Hiperprolaktynemia. *Endokrynol Pol* 1997;48:135-50.
- McNatty KP. Relationship between plasma prolactin and the endocrine microenvironment of the developing human antral follicle. *Fertil Steril* 1979; 32:433-8.
- Jarząbek-Bielecka G, Nowaczyk A, Sowińska-Przepiera E. Analiza stężeń prolaktyny u dziewcząt bez cech endokrynopatii z zaburzeniami miesiączkowania i stresem w wywiadzie. *Ginekol Prakt* 2010; 1:46–53.
- Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Greig N, Leese GP. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS). *Clinical Endocrinology* 2017; 86:60-7.
- Shlomo M, Felipe FC, Andrew RH, David LK, Victor MM, Janet AS, et al. Wass, Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011;96 (2): 273-88 doi.org/10.1210/jc.2010-1692
- Steffensen C, Maegbaek ML, Laurberg P, Andersen M, Kistorp CM, Norrelund H, et al. Heart valve disease among patients with hyperprolactinemia: a nationwide population-based cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97: 1629-34.
- Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012; 7 :207-15. (10.2215/CJN.06840711)
- Haring R, Friedrich N, Volzke H, Vasan RS, Felix SB, Dorr M, et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *European Heart Journal* 2014; 35:1215-21. (10.1093/eurheartj/ehs233)
- Bernard Y, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: Pathological implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 265-75.
- Clendenen TV, Arslan AA, Lokshin AE, Liu M, Lundin E, Koenig KL, et al. Circulating prolactin levels and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 2013, 24, 741-8.
- Ilan Y, Sibirsky O, Livni N, Gofrit O, Barack V, Goldin E. Plasma and tumor prolactin in colorectal cancer patients. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2010-5.
- Bhatavdekar JM, Patel DD, Giri DD, Karelia NH, Vora HH, Ghosh N, et al. Comparison of plasma prolactin and CEA in monitoring patients with adenocarcinoma of colon and rectum. *Br J Cancer* 1992; 66: 977-80.
- Yeh YT, Lee KT, Tsai CJ, Chen YJ, Wang SN. Prolactin promotes hepatocellular carcinoma through Janus kinase 2. *World J Surg* 2012; 36:1128-1135
- Goffin V. Prolactin receptor targeting in breast and prostate cancers: New insights into an old challenge. *Pharm Ther* 2017; 179: 111-26. [
- Ding K, Yuan Y, Chong QY, Yang Y, Li R, Li X, et al. Autocrine Prolactin Stimulates Endometrial Carcinoma Growth and Metastasis and Reduces Sensitivity to Chemotherapy. *Endocrinology* 2017; 158:1595-611.
- Neradugomma NK, Subramaniam D, Tawfik OW, Goffin V, Kumar TR, Jensen RA, et al. Prolactin signaling enhances colon cancer stemness by modulating Notch signaling in a Jak2-STAT3/ERK manner. *Carcinogenesis* 2014; 35:795-806.
- Dekkers OM, Romijn JA, de Boer A, Vandenbroucke JP. The risk for breast cancer is not evidently increased in women with hyperprolactinemia. *Pituitary* 2010; 13:195-198.

ORIGINAL

The validity of the ultrasonic-based scoring system to detect placenta accreta spectrum (PSA) and predict complications

Validez del sistema de puntuación basado en ultrasonidos para detectar el espectro de placenta acreta (PSA) y predecir complicaciones

Zahra Zaynali Khasraghi¹ , Shamsi Abbasalizadeh¹ , Fatemeh Abbasalizadeh¹ ,
Hosein Azizi¹ , Maryam Alikamali² , Zhaleh Behrouzi¹ 

1. Women's Reproductive Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2. Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Corresponding author

Fatemeh Abbasalizadeh MD

E-mail: fabbasalizadeh@yahoo.com

Received: 17 - VI - 2024

Accepted: 10 - VII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.45

Abstract

Objective: The prevalence of placenta accreta spectrum (PAS) has markedly increased as a result of a noticeable growth in the rate of cesarean deliveries. We aimed to assess the validity and accuracy of ultrasound in detecting PSA by establishing an ultrasound score that utilizes particular ultrasound markers and the quantity of previous cesarean sections in patients at risk for PAS.

Materials and Methods: Sixty-two cases who met the inclusion criteria were enrolled in the study. Ultrasonographic scores obtained from each patient and final diagnosis at the time of surgery were used to determine the accuracy of the proposed PSA scoring system. ROC curve was used to determine the best cutoff point of the ultrasonic score. We estimated sensitivity, specificity, and kappa statistics for the ultrasonic-based scoring in detecting PAS cases. The likelihood ratio was calculated to understand how much the odds of the PAS increase when an ultrasonic score indicates a positive case.

Results: Analysis showed a score of 8 as the best cut-off point for accreta based on our scoring system. The sensitivity and specificity, and kappa statistic of ultrasonic-based scoring was 88.8%, 90.9% and 77.3%, respectively. Patients were categorized into two groups of diagnosed with PAS and not diagnosed with PAS. There was no significant difference in mean age, gravidity, parity, abortion, and previous episodes of bleeding in between the two groups. However, there was a significant difference in surgery-related outcomes between the groups.

Conclusion: The validity and sensitivity of ultrasonic-based scoring system to predict PAS was adequately high. This provides a strong basis for the prediction of PAS.

Key words: ultrasonic, placenta accreta spectrum, pregnancy, scoring.

Resumen

Objetivo: La prevalencia del espectro de placenta acreta (PAS) ha aumentado notablemente como consecuencia de un crecimiento notable de la tasa de partos por cesárea. Nos propusimos evaluar la validez y precisión de la ecografía en la detección del PAS mediante el establecimiento de una puntuación ecográfica que utiliza marcadores ecográficos particulares y la cantidad de cesáreas previas en pacientes con riesgo de PAS.

Material y métodos: Sesenta y dos casos que cumplían los criterios de inclusión se inscribieron en el estudio. Se utilizaron las puntuaciones ecográficas obtenidas de cada paciente y el diagnóstico final en el momento de la cirugía para determinar la precisión del sistema de puntuación del PAS propuesto. Se utilizó la curva ROC para determinar el mejor punto de corte de la puntuación ultrasónica. Se estimó la sensibilidad, especificidad y estadística kappa de la puntuación basada en ultrasonidos para detectar los casos de PAS. Se calculó la razón de verosimilitud para conocer en qué medida aumentan las probabilidades del PAS cuando una puntuación ultrasónica indica un caso positivo.

Resultados: El análisis mostró una puntuación de 8 como el mejor punto de corte para el acretismo basado en nuestro sistema de puntuación. La sensibilidad, especificidad y estadística kappa de la puntuación basada en ultrasonidos fue del 88,8%, 90,9% y 77,3%, respectivamente. Las pacientes se clasificaron en dos grupos: diagnosticadas con PAS y no diagnosticadas con PAS. No hubo diferencias significativas en la media de edad, gravidez, paridad, aborto y episodios previos de hemorragia entre los dos grupos. Sin embargo, hubo una diferencia significativa en los resultados relacionados con la cirugía entre los grupos.

Conclusión: La validez y sensibilidad del sistema de puntuación basado en ultrasonidos para predecir el PAS fue adecuadamente alta. Esto proporciona una base sólida para la predicción del PAS.

Palabras clave: ultrasonidos, espectro de placenta acreta, embarazo, puntuación.

Cite as: Zaynali Khasraghi Z, Abbasalizadeh S, Abbasalizadeh F, Azizi H, Alikamali M, Behrouzi Z. The validity of the ultrasonic-based scoring system to detect placenta accreta spectrum (PAS) and predict complications. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 45-50 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.45

Introduction

The prevalence of placenta accreta spectrum (PAS) has markedly increased as a result of a noticeable growth in the rate of cesarean deliveries. The incidence of this condition has risen about 13 times since the early 1990s and is currently estimated to affect around three out of every 1000 pregnancies^{1,2}.

PAS is a dangerous obstetric illness that occurs when the villi of the placenta grow into the myometrium and extend up to the serous layer of the uterus³. After delivery, the placenta cannot detach on its own, and attempting to force its removal can result in severe obstetric bleeding, making it a life-threatening complication⁴. This condition has the potential to involve either the rectum or the bladder⁵. Placenta accreta can be categorized into three types based on the depth of the placenta's attachment to the uterine muscle. These are abnormal adherence to the muscle layer of the uterus (accreta), deep implantation into myometrium (increta), and the serosal layer breach (percreta)⁶.

Maternal and fetal mortality are major concerns due to fatal postpartum hemorrhage and the high rate of hysterectomy. Perinatal hysterectomy occurs in 0.24% to 8.7% of cases^{5,6}. Uterine atony is responsible for 43% of these cases, while 73.3% are caused by placenta accreta⁷. The incidence of PAS has increased gradually. In the 1970s, it occurred in 1 out of 4027 births. In the 1980s, the incidence was 1 out of 2510 births. Currently, it is observed in about 1 out of 533 births^{8,9}.

Ultrasonography or magnetic resonance imaging are the primary methods utilized to diagnose PAS. Jauniaux et al. performed a meta-analysis, which demonstrated the US's high reliability in identifying PAS among high-risk patients. The diagnostic precision of the US was found to be 90.9%¹⁰.

The treatment methods for various types of placenta accreta vary, and there are notable differences in perinatal outcomes across them. Patients diagnosed with PAS typically experience an average blood loss of 8600mL during emergency surgery^{7,11}. As a result, it is recommended that these patients receive multidisciplinary consultation from various departments, including anesthesia and vascular surgery, urology, general surgery, and gynecologic oncology, to ensure optimal perioperative care. Ultrasound is essential not just for diagnosing placenta accreta but also for predicting the complications related to PSA. This allows for a more targeted approach when guiding clinical work¹².

Therefore, gynecologists must have a reliable tool to detect the PSA before surgery to minimize the risks of PSA and plan for the perioperative phase efficiently while avoiding excessive use of medical resources. The current ultrasound technology falls short of the

necessary sensitivity required by clinicians. Therefore, an ultrasound-based model is necessary to accurately predict the prognosis of PSA and address the clinical challenges associated with it.

Several studies have suggested various diagnostic scores for predicting and diagnosing PAS and maternal-neonatal outcomes based on ultrasonographic signs and clinical information¹³⁻¹⁵. However, these scoring systems vary considerably in terms of accuracy. Hence, there is need for further research on this matter.

We aimed to evaluate the accuracy, specificity, and sensitivity of 2D ultrasound by establishing an ultrasound score that utilizes particular ultrasound markers and the number of previous cesarean sections in patients at risk for PAS. This score will be used to predict the clinical outcomes associated with this condition.

Materials and Methods

Study design and setting

This retrospective study was conducted at Alzahra Hospital of Tabriz University of Medical Sciences between January 2022 and September 2023 and included pregnant women who were suspected of PSA and underwent testing. An ultrasound scoring system was used to evaluate patients before they gave birth at Alzahra Hospital. Exclusion criteria included patients with insufficient clinical or instrumental data, as well as those who delivered in a hospital other than Alzahra Hospital.

Our study aimed to detect PSA in patients who showed signs suggestive of the condition. The second step involved the gathering of information related to parity, age, obstetrical history, and the specifics of preoperative, intraoperative, and postoperative care. The aim was to assess the accuracy of this scoring system in anticipating surgical complications and deciding the most appropriate course of treatment.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Tabriz University of Medical Sciences (ID: IR.TBZMED.REC.1400.1104). Informed consent was obtained before the study. No image was shared in this study and only ultrasonic interpretations and clinical and demographic characteristics were used. The study was carried out based on the Helsinki Declaration.

Scoring System

We designed a PSA scoring system (**Table I**) by modifying the previously suggested table by chong et al. the scoring system¹⁴. Experts' opinions and previous studies published in this field were used for this purpose. The severity of PAS was determined by adding up the points obtained from each parameter. It's worth noting that all the factors incorporated in our scoring system have been shown in previous studies to have a significant correlation

with the PSA. **Table I** displays all the parameters along with their corresponding grades of severity. Maximum and minimum possible values for each patient in this scoring system, is 26 and zero, respectively.

Statistical methods

SPSS software (version 19.0, Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses. Continuous variables were described using the mean ($\pm$ standard deviation), whereas other nominal variables were described using count (frequency). ROC curve was used to determine the best cut-off point in PAS detection. The calculation of agreement percentage and kappa statistic for detecting PAS was based on the patients' data after surgery and their score on the proposed scoring system. The sensitivity, specificity, and Likelihood ratio (LR) of PSA were also calculated. Sensitivity is the ability of the ultrasonic criteria in detecting PAS and specificity is the ability of ultrasonic criteria in detecting without PAS. The (LR) was calculated to understand how much

the odds of the PAS increase when an ultrasonic score indicates a positive case. LR+ and LR- were estimated using $\frac{\text{Sensitivity}}{(1-\text{Specificity})}$ and $\frac{(1-\text{Specificity})}{\text{Sensitivity}}$, respectively. We used the t-test for comparing quantitative variables and the chi-square test for categorical variables.

Results

A total of Sixty-two patients were participated in the study. Ultrasonographic scores obtained from each patient and final diagnosis at the time of surgery were used to determine the accuracy of the proposed PSA scoring system.

According to **figure 1**, the area under the curve is 93% with a confidence limit of 86-99%. Analysis showed a score of 8 as the best cut-off point for accreta based on our scoring system. At this cut-off point, the sensitivity and specificity values are 0.888 and 0.909 respectively.

Table I: Ultrasonographic Score.

Score	0	1	2	3
Position of the placenta	Normal	Marginal placental previa or low lying placenta	Fully placental previa	
Thickness of the placenta	<3cm	3–5 cm	>5cm	
Continuity of the clear zone	Continuity	Local interruption	Disappeared	
Bladder line	Continuity	Local interruption	Disappeared	
Lacuna	None	<3	3-4	>5
Situation of the subplacental vascularity	Normal blood flow	The blood flow increased, forming a cluster	The emergence of "cross-border" blood vessels	
Blood sinus of cervix	None	Present	Fused with boiling water	
Myometrial thickness	$\geq 1\text{mm}$	1mm<	Disappeared	
Focal exophytic mass			existing	
Morphology of cervix	Complete	Incomplete	Disappeared	
Lacunar vascularity			Fused with boiling water sign	
Number of C/Ss	0	1	2	≥ 3

Figure 1: Placenta accreta spectrum detection ROC curves. ROC=receiver operating characteristic.

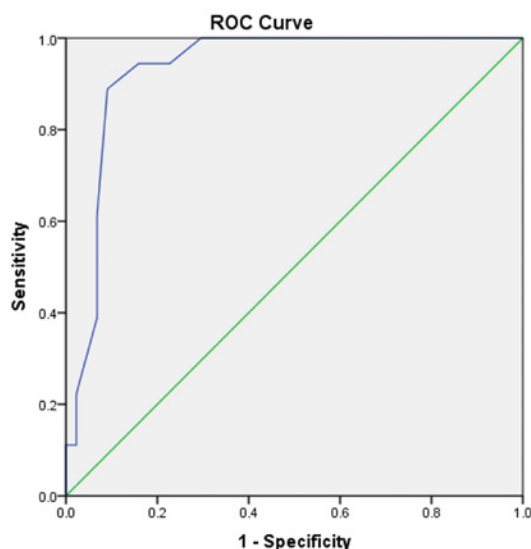


Table II shows the validity characteristics (sensitivity, specificity, likelihood ratio) and the degree of agreement of sonographic symptoms with PSA. At cut-off point 8, the sensitivity and specificity of our scoring system were estimated as 89% and 91%, respectively. The agreement rate with the gold standard was reported as 90.3% and 77.3% respectively based on overall agreement and Kappa statistic. Also, the ratio of positive and negative likelihood of this system was estimated as 9.76 and 0.11 respectively.

Table III shows the clinical characteristics, bleeding, surgical complications and hospitalization rates in patients with and without the PSA diagnosis. There was no significant difference in mean age, gravid, parity, abortus, and previous episodes of bleeding in between the two groups. However, there was a significant difference in surgery-related outcomes between the groups.

Table II: Sensitivity, specificity and other validity indicators of the proposed scoring system compared to the golden standard (observed postoperative placenta accreta).

Ultrasound criteria		Accreta (After surgery)		Total
		positive	negative	
	positive	16	4	20
	negative	2	40	42
	Total	18	44	62
Validity	Sensitivity	88.88%		
	Specificity	90.90%		
Agreement	Agreement percentage	56/62 (90.32%)		
	kappa	77.3%		
Likelihood ratio (LR)	LR+	9.76		
	LR-	0.11		

Table III: Comparison of clinical characteristics, bleeding and surgical complications in accreta and non-accreta patients.

Variable		PAS (after surgery)		P value
		Yes	No	
Age (mean)		33.9	34.7	0.512
Gravid		3.4	3.25	0.531
Parity		1.77	1.84	0.797
Abortus	1	10	11	0.553
	2	6	3	
	3	2	2	
Previous episode of bleeding	Yes	6	8	0.241
	No	12	34	
Type of anesthesia	General	14	8	0.001
	Spinal	4	36	
Amount of bleeding (cc)		2094.4	601.1	0.001
Surgical complications	Yes	15	14	0.001
	No	3	30	
Type of complication	No complications	3	30	0.001
	Bleeding	8	5	
	Adhesion	2	9	
	Bladder laceration	5	0	
Length of surgery (minutes)		167.5	75.5	0.001
Packed cells used (units)		3.83	0.09	0.001
Length of stay after surgery (days)		3.89	2.20	0.001
Length of stay at ICU (days)		2.16	0.22	0.001

Discussion

Abnormalities in the implantation of the placenta can result in a condition known as PAS. Patients with PAS tend to experience a greater amount of blood loss during surgery, require a higher number of blood transfusions, and have a higher likelihood of developing bladder and ureteral injuries¹⁶.

Prenatal US diagnosis has become clinically relevant and increasingly common in the diagnosis of PAS. More accurate prenatal diagnosis lowers the incidence of adverse events and allows proper planning of the delivery. Regardless, in 50-70%, of cases this condition is still not identified prenatally¹⁷. Several ultrasonographic indicators for the detection of PAS have been proposed to this date^{13-15,18-23}. However, these studies report significant variability in the sensitivity and specificity of these ultrasonographic signs.

In our study, we discovered that a score resulting from the US signifiers, combined with the quantity of previous CSs, was adequately predictive of PAS. The sensitivity, specificity, and AUC for our PAS prediction scoring system were 89%, 91%, and 93%, respectively. The reliability of our scoring system in predicting PAS and the associated risk of complications has been deemed sufficient. Clinicians can use this scoring system to customize treatment and follow-up plans for patients with PAS.

After surgery, patients were categorized into two groups based on the diagnosis made. The difference in the amount of bleeding was statistically significant, and in the PAS group was more than 2000 cc, whereas in the other group, it was about 600 cc. Also, duration of surgery, type of anesthesia, complications, units of used

packed cells and length of stay were difference between the study groups. These findings are compatible with previous reports on this matter^{11,24}. Several related reports have been documented in previous years^{25,26}.

The current ultrasonic-based scoring system was developed and validated for third-trimester high-risk pregnancies, however, for low-risk pregnancies we do not know how much the validity and reliability of that scoring system can predict, but considering that the basis of scoring is based on the findings of ultrasonic, it should not expect a substantial difference.

Conclusion

The current ultrasonic-based scoring system had a high sensitivity and validity to predict PAS and provides a strong basis for the prediction of PAS. Individuals diagnosed with PAS are at a greater risk of experiencing serious complications. Enhancing the accuracy of PAS diagnosis is crucially important to enhance the wellbeing of both the mother and the neonate.

Funding

The study was funded by Tabriz University of Medical sciences.

Declaration of competing interest

There is no competing interests.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the Clinical Research Development Unit of Al-Zahra Research and Treatment Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

References

1. Silver RM, Branch DW. Placenta Accreta Spectrum. *N Engl J Med*. 2018 Apr 19;378(16):1529-36.
2. Hussein AM, Elbarmelgy RAM, Elbarmelgy RAM, Thabet MM, Jauniaux E. Prospective evaluation of impact of post-Cesarean section uterine scarring in perinatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorder. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Apr 1;59(4):474-82.
3. Silver RM, Barbour KD. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015 Jun 1;42(2):381-402.
4. Tikkanen M, Paavonen J, Loukovaara M, Stefanovic V. Antenatal diagnosis of placenta accreta leads to reduced blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Oct;90(10):1140-6.
5. Marcellin L, Delorme P, Bonnet MP, Grange G, Kayem G, Tsatsaris V, et al. Placenta percreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Aug 1;219(2):193.e1-193.e9.
6. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: A population-based descriptive study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2014;121(1):62-71.
7. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2018 Jan 1;218(1):75-87.
8. Usta IM, Hobeika EM, Abu Musa AA, Gabriel GE, Nassar AH. Placenta previa-accreta: Risk factors and complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 SUPPL.):1045-9.
9. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: Twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(5 SPEC. ISS.):1458-61.
10. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. 2017 Jul 1;217(1):27-36.
11. Ghaem Maghami N, Helfenstein F, Manegold-Brauer G, Amstad G. Risk factors for postpartum haemorrhage in women with histologically verified placenta accreta spectrum disorders: a retrospective single-centre cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023 Nov 11;23(1):786.
12. Jauniaux E, Hussein AM, Fox KA, Collins SL. New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019 Nov 1;61:75-88.
13. Pain FA, Dohan A, Grange G, Marcellin L, Uzan-Augui J, Goffinet F, et al. Percreta score to differentiate between placenta accreta and placenta percreta with ultrasound and MR imaging. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022 Oct 12;101(10):1135-45.
14. Chong Y, Zhang A, Wang Y, Chen Y, Zhao Y. An ultrasonic scoring system to predict the prognosis of placenta accreta. *Medicine (Baltimore)* 2018 Aug;97(35):e12111.

15. Del Negro V, Aleksa N, Galli C, Ciminello E, Derme M, Vena F, et al. Ultrasonographic Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum (PAS) Disorder: Ideation of an Ultrasonographic Score and Correlation with Surgical and Neonatal Outcomes. *Diagnostics* 2020 Dec 25;11(1):23.
16. Munoz JL, Pfeiffer AF, Ramsey PS. Correlation of clinical outcomes with the application of the 2020 consensus panel on histological classification for Placenta Accreta Spectrum (PAS). *J Matern Neonatal Med*. 2022;35(25):10044-8.
17. Jauniaux E, Bunce C, Grønbeck L, Langhoff-Roos J. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Sep 1;221(3):208-18.
18. Chalubinski KM, Pils S, Klein K, Seemann R, Speiser P, Langer M, et al. Prenatal sonography can predict degree of placental invasion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 Nov;42(5):518-24.
19. Luo L, Sun Q, Ying D, Wu X, Yan P, Yang Y, et al. Scoring system for the prediction of the severity of placenta accrete spectrum in women with placenta previa: a prospective observational study. *Arch Gynecol Obstet* 2019 Sep 1;300(3):783-91.
20. Zhu L, Xie L. Value of ultrasound scoring system for assessing risk of pernicious placenta previa with accreta spectrum disorders and poor pregnancy outcomes. *J Med Ultrason* 2019 Oct 1;46(4):481-7.
21. Bostancı E, Kılıcı C, Özkaya E, Abide Yayla C, Dancı E, Berkel G, et al. Ultrasound predictors of candidates for segmental resection in pregnant with placenta accreta. *J Matern Neonatal Med* 2020 Mar 18;33(6):1004-7.
22. Tanimura K, Morizane M, Deguchi M, Ebina Y, Tanaka U, Ueno Y, et al. A novel scoring system for predicting adherent placenta in women with placenta previa. *Placenta*. 2018 Apr 1;64:27-33.
23. Rac MWF, Dashe JS, Wells CE, Moschos E, McIntire DD, Twickler DM. Ultrasound predictors of placental invasion: The Placenta Accreta Index. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Mar 1;212(3):343.e1-343.e7.
24. Kayem G, Seco A, Beucher G, Dupont C, Branger B, Crenn Hebert C, et al. Clinical profiles of placenta accreta spectrum: the PACCRETA population-based study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2021 Sep 1;128(10):1646-55.
25. Nooraei A, Makkie SA, Madani A. Placenta morphology and biomarkers in pregnancies with congenital heart disease. A systematic review. *Academic Journal of Health Sciences* 2022;37(4):144-50 doi: 10.3306/AJHS.2022.37.04.144
26. Oygen Ö, Yıldırım ZB. Evaluation of 10-year anesthesia management in patients diagnosed with placenta accreta spectrum and placenta previa: A comparative study. *Academic Journal of Health Sciences* 2023; 39 (2):32-36 doi: 10.3306/ AJHS.2024.39.02.32

ORIGINAL

Estudio piloto descriptivo de análisis de la concordancia de la Poligrafía Respiratoria Simple (PRS) realizada en Atención Primaria (AP) mediante un nuevo circuito de cribaje y diagnóstico de la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) frente a la PRS realizada en el ámbito hospitalario

Pilot descriptive study of analysis of the agreement between Simple Respiratory Polygraphy (SRP) carried out in Primary Care (PC) through a new screening and diagnosis circuit of Obstructive Apnea Syndrome (OSA), and SRP carried out in hospitals

**Aina Bellet Coll¹ , Raquel Hernández Seguí² , Lucía Gorreto López¹ ,
Andrés Maimó Bordoy³ , Antonio Sánchez López³ , Oana Bulilete¹ **

1. Gabinete Técnico de la Gerencia de Atención Primaria de Mallorca.

2. Centro de Salud Son Gotleu. Atención Primaria Mallorca.

3. Servicio Neumología. Hospital Son Llàtzer

Corresponding author

Aina Bellet Coll

E-mail: aina.bellet@ibsalut.es

Received: 22 - VI - 2024

Accepted: 16 - VII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.51

Resumen

Objetivo: Analizar la concordancia de la Poligrafía Respiratoria Simple (PRS) realizada en Atención Primaria (AP) mediante un nuevo circuito de cribaje y diagnóstico de la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) con la PRS realizada en el hospital.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo piloto, en un centro de salud entre 11/2022 y 03/2023. Se incluyeron pacientes con sospecha clínica de AOS y se recogieron las variables: sexo, edad, índice de masa corporal, puntuación en los cuestionarios STOP-Bang y Epworth. Se les realizó una PRS desde AP y una PRS hospitalaria. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes, media de edad 59,5±10,3 años; un 50,0% hombres. Presentaban obesidad el 63,3% (19/30) y un 20,0% sobrepeso. Un 36,7% (11/30) obtuvo puntuación ≥ 11 en la escala de Epworth, y un 53,3% (16/30) puntuación alta en STOP-Bang. El coeficiente de correlación intraclass entre la PRS realizada en AP frente a la hospitalaria fue 0.68 (IC95% 0.43-0.83). Con la PRS de AP, un 50,0 % (15/30) presentaban más de 5 apneas obstructivas del sueño/hora y en un 70,0% (21/30) se observaron desaturaciones < 90% durante > 3% del sueño. Por otro lado, la PRS hospitalaria mostró que un 66,7% (20/30) tenía diagnóstico de AOS y un 60,0% presentaba desaturaciones.

Conclusiones: En pacientes con sospecha clínica de AOS, la PRS realizada desde AP presenta una buena concordancia con la PRS hospitalaria. Es necesario llevar a cabo más estudios para evaluar su factibilidad de implementación en AP.

Palabras clave: Apnea Obstructiva del Sueño, Apnea del Sueño, Síndrome de Apnea del Sueño.

Abstract

Purpose: To analyze the agreement between Simple Respiratory Polygraphy (SRP) carried out in Primary Care (PC) through a new screening and diagnosis circuit of Obstructive Sleep Apnea (OSA), and SRP in hospitals.

Materials and methods: We conducted a pilot descriptive study in a health center between 11/2022 and 03/2023. We included patients with clinical suspicion of OSA, from which we gathered the variables: gender, age, body mass index and score on Epworth and STOP-Bang questionnaires. We carried out a SRP in PC and another one in the hospital to all of them after signing an informed consent.

Results: 30 patients were included, with an average age of 59,5±10,3 years old and 50% were men. 63,3% (19/30) had obesity and 20% were overweight. 36,7% (11/30) obtained ≥ 11 in the Epworth test and 53,3(16/30) a high score in the STOP-Bang questionnaire. The coefficient of intra-class correlation between the SRP in PC and the one from the hospital was 0.68 (IC95% 0.43-0.83). The SRP from PC showed that 50,0% (15/30) of the participants had >5 sleep obstructive apneas/hour, and 70,0% (21/30) had desaturations of <90% for >3% of the sleep time. On the other hand, SRP from the hospital showed that 66,7% (20/30) of the patients had OSA and 60,0% of them had desaturations.

Conclusions: In patients with clinical suspicion of OSA, the SRP in PC has a good agreement with the SRP from the hospital. It is necessary to carry out more studies to evaluate the feasibility of implementing them in PC.

Key words: Obstructive Sleep Apnea, Sleep apnea, Sleep Apnea Syndrome.

Cite as: Bellet Coll A, Hernández R, Gorreto López L, Maimó Bordoy A, Sánchez López A, Bulilete O. Estudio piloto descriptivo de análisis de la concordancia de la Poligrafía Respiratoria Simple (PRS) realizada en Atención Primaria (AP) mediante un nuevo circuito de cribaje y diagnóstico de la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) frente a la PRS realizada en el ámbito hospitalario. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 51-58 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.51

Introducción

La enfermedad de Apnea Obstructiva del Sueño

La enfermedad de Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) se trata de una enfermedad causada por episodios repetidos de colapso en la vía aérea alta durante el sueño, asociados a microdespertares con o sin desaturación de oxígeno^{1,2}. Este hecho, provoca los síntomas característicos de la enfermedad, como son los ronquidos intensos, somnolencia diurna excesiva, fatiga, cefalea matutina, problemas de memoria o de concentración, disminución de la libido, nicturia y excesiva sudoración nocturna^{1,2}. En consecuencia, pueden haber situaciones peligrosas en relación a la enfermedad, como sería el caso de los pacientes que se dedican a la conducción de vehículos.

Por otro lado, el padecer AOS comporta la aparición o el empeoramiento de algunas comorbilidades importantes, como son la hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, ictus, infarto de miocardio, fibrilación auricular, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva y depresión¹.

Es por este motivo que el diagnóstico rápido y el tratamiento precoz de esta entidad son cruciales para reducir la carga asociada de riesgo cardiovascular que comporta.

La enfermedad de AOS es una entidad altamente prevalente, ya que se calcula que afecta un 35.2% de la población española³, pero a pesar de esto, su prevalencia está infraestimada e infradiagnosticada (en Estados Unidos, un 82% de hombres y un 93% de mujeres con AOS no están diagnosticados)¹.

El diagnóstico

Actualmente, el gold standard para su diagnóstico es la polisomnografía (PSG), aunque en los últimos años se han creado dispositivos para valorar apneas en el domicilio de los pacientes que pueden usarse para el diagnóstico en pacientes de moderado o alto riesgo. Se trata de la poligrafía respiratoria simple (PRS)¹.

Sea cual sea el dispositivo, el criterio diagnóstico es el Índice de Apnea-Hipoapnea (IAH), con los siguientes puntos de corte⁴:

- ≥ 15 apneas-hipoapneas por hora, de predominio obstructivo.
- ≥ 5 apneas-hipoapneas por hora, de predominio obstructivo, con al menos uno de los siguientes: somnolencia diurna, sueño no reparador, fatiga excesiva o pérdida de calidad de vida que no pueda ser explicada por otras causas.

En lo que refiere a valorar la gravedad de la enfermedad, esta clasificación se considera limitada, puesto que no refleja la heterogeneidad de la enfermedad. Por ello se recomienda tener en cuenta otros factores como el tiempo que pasa

el paciente con una saturación de oxihemoglobina (Sat) $< 90\%$, el Índice de Masa Corporal (IMC) y las comorbilidades relacionadas con la patología de AOS (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes tipo 2, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación auricular)⁴.

El infradiagnóstico está relacionado con las características del gold standard (la PSG) y lo que comporta para el paciente. Durante este procedimiento se monitorizan distintas variables durante una noche que el paciente pasa en el hospital. Esto implica la presencia de un profesional para vigilar la prueba y un coste final elevado. En el contexto de una patología con una prevalencia tan elevada, realizar una PSG a todos los pacientes con sospecha de AOS no es realista debido al coste y a la limitación de acceso a la prueba (largas listas de espera)⁵.

Es por ello, que se están empezando a establecer algoritmos que no impliquen el uso de la PSG sino de los dispositivos capaces de realizar registros domiciliarios. De hecho, en muchas unidades del sueño hospitalarias ya se está usando la PRS domiciliaria en pacientes con moderado o alto riesgo de AOS, y el siguiente paso que se está desarrollando es que dichos pacientes sean evaluados también mediante la PRS, pero distribuida desde Atención Primaria (AP)⁴.

La PRS incluye la valoración del flujo oronasal, los movimientos tóracoabdominales, la saturación arterial de oxígeno (será significativo un descenso de $> 5\%$ con respecto al valor basal) y la frecuencia cardíaca³. Se trata de una técnica muy rentable en pacientes con alta sospecha de AOS, pudiéndose realizar desde AP siempre en coordinación con las unidades de sueño hospitalarias. El hecho de poderse realizar desde AP agilizaría el diagnóstico y favorecería el tratamiento precoz de los pacientes con más riesgo de AOS, con el objetivo de disminuir la aparición de las comorbilidades y la mortalidad que esta enfermedad conlleva.

El cribaje

Tal y como hemos mencionado, los algoritmos proponen que las PRS se realicen a individuos con moderado o alto riesgo de padecer AOS, y es por eso que previo a su realización, se propone la cumplimentación de cuestionarios que establezcan el riesgo de los pacientes a padecer AOS. Entre ellos tenemos el cuestionario Epworth y STOP-Bang (ambos validados como herramientas de cribaje)^{5,6}.

En referencia al cuestionario Epworth, se trata de 18 preguntas que se usan para determinar el grado de somnolencia diurna y una puntuación ≥ 11 reflejará riesgo alto de AOS⁵.

Por otro lado, el cuestionario STOP-Bang incluye 4 cuestiones subjetivas (ronquido, fatiga, apneas observadas e hipertensión arterial) y 4 cuestiones demográficas (IMC, edad, circunferencia del cuello y

género). En este caso, una puntuación de 5-8 implica un riesgo alto de AOS, mientras que 3-4 implica un riesgo intermedio y 0-2 un riesgo bajo⁷.

Este cuestionario tiene una sensibilidad del 84.85% (77.28-92.42) y una especificidad del 55.10% (44.74-65.46)⁷, por lo que se trata de una herramienta de cribaje sencilla y adecuada para la evaluación del riesgo de AOS de los pacientes.

El papel de la Atención Primaria

Tradicionalmente, el papel de la AP en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de AOS ha sido limitado, dado que los pacientes en los que se sospechaba eran derivados a las unidades del sueño hospitalarias directamente para ser diagnosticados y tratados desde allí. En consecuencia, las intervenciones que se realizaban desde AP se basaban más bien en enfatizar medidas higienico-dietéticas (reducción ponderal, abstinencia de alcohol, supresión de fármacos depresores del Sistema Nervioso Central, evitar el tabaco al menos una hora antes de acostarse, evitar el decúbito supino al dormir, etc.), hecho primordial en este tipo de pacientes.

Dada la aparición reciente de los dispositivos capaces de realizar PRS domiciliarias, en los últimos años se han realizado estudios con el objetivo de revalorar el papel de la AP en cuanto al abordaje de esta patología, de forma que se puedan llegar a crear circuitos más rápidos, eficientes y que permitan el diagnóstico y tratamiento precoz^{8,9,10}.

La mayoría de estos estudios^{9,10,11,12} se centran en el uso de la PRS sobre pacientes con riesgo moderado o alto de padecer AOS (riesgo valorado previamente mediante cuestionarios de cribaje como STOP-Bang o Epworth). Es en estos pacientes en los que se ha visto un buen nivel de concordancia (en lo que refiere al diagnóstico y a la decisión de iniciar tratamiento) entre el abordaje realizado en AP mediante la PRS y el realizado en ámbito hospitalario^{9,11}.

En conclusión, el abordaje desde AP mediante PRS podría ayudar a descentralizar el diagnóstico de la enfermedad de AOS, permitiendo un diagnóstico rápido y un tratamiento precoz, además de descargar la presión asistencial de las unidades de sueño siempre intentando conseguir un trabajo coordinado entre los profesionales de AP y los de atención hospitalaria^{9,11,13}.

A pesar de ello, la mayoría de estos dispositivos han sido validados por parte de las unidades del sueño en pacientes que habían sido derivados por sospecha de AOS y las decisiones clínicas eran tomadas por parte de los especialistas del sueño, por lo que son necesarios estudios de validación de los dispositivos en el área de AP⁹.

Los softwares

En cuanto a los softwares usados para el análisis de los datos recogidos mediante PRS, existen dos versiones que es importante distinguir: el análisis automático y el

análisis manual. En referencia al análisis automático, se trata de un tipo de registro mucho más simple en el que se realiza una revisión rápida para eliminar artefactos y que comporta un coste adicional, mientras que el análisis manual es el usado por parte de las unidades del sueño y tiene más concordancia con los resultados obtenidos mediante las PSG^{9,13}.

Se han realizado estudios^{9,13,14} para comprobar la precisión diagnóstica de ambos en el contexto de la PRS domiciliaria, y se comprobó que el análisis manual tenía más precisión diagnóstica en los pacientes con un IAH bajo, aunque consumía mucho tiempo y requería un profesional especialista. Por otro lado, tanto el automático como el manual obtenían resultados muy similares en pacientes con un IAH moderado o alto.

En base a estas observaciones, se podría concluir que el análisis automático podría aceptarse sin una confirmación manual solamente en aquellos casos clasificados como severos. Por ello, sería el tipo de análisis más adecuado en el contexto de la AP, previo cribaje del riesgo de los pacientes^{9,10,11,14}.

Uno de los dispositivos usados para el registro tanto automático como manual de las PSR es ApneaLink™Air® (AL) que, en comparación con la PSG, cuenta con una sensibilidad de 76.29% y una especificidad de 78.95% para pacientes en los que se detecta un IAH > 19¹⁵.

El actual proyecto

Respecto a nuestro Centro de Salud (Coll de'n Rabassa), actualmente el circuito para el abordaje de la enfermedad de AOS se basa en la realización de una hoja de derivación (en la que consta la puntuación Epworth, datos clínicos y la profesión del paciente) para que el paciente sea valorado en la unidad del sueño del Hospital de Son Llàtzer.

El actual proyecto tiene por objetivo principal analizar la concordancia de la PRS realizada en AP mediante un nuevo circuito de cribaje y diagnóstico de la enfermedad de AOS frente a la PRS realizada en el ámbito hospitalario. Se pretende determinar el riesgo de padecer AOS mediante el cuestionario STOP-Bang, junto con la posterior realización de una PRS (ApneaLink™Air®) domiciliaria distribuida desde AP (concretamente en el sector Migjorn de Mallorca), y por último la realización de una nueva PRS, pero distribuida desde la unidad del sueño del Hospital Son Llàtzer.

Otros estudios han sido llevados a cabo con esta intención, aunque nunca en la comunidad autónoma de las Islas Baleares. Por ejemplo, en el caso de *Tarraubella N et al*¹⁶ estudio en el que el circuito de AP (diagnóstico mediante PRS y decisión de iniciar tratamiento desde AP) mostró no inferioridad respecto al circuito hospitalario, en relación con la escala Epworth a los 6 meses después de iniciar tratamiento.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio piloto descriptivo de un circuito de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de AOS desde AP, más concretamente en el ámbito del Centro de Salud (CS) del Coll de'n Rabassa y la Unidad Básica de Salud (UBS) del Molinar - Hospital Son Llàtzer. El estudio se realizó entre noviembre 2022 y marzo 2023.

Sujetos a estudio

Se estudiaron los pacientes asignados al CS que cumplían los siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión:

- Criterios de inclusión: edad entre 18 y 90 años con alguno de los siguientes:
 - Ronquidos o apneas del sueño observadas.
 - Enfermedad cardiovascular (CV) previa, entendida como: hipertensión arterial refractaria a 3 o más fármacos y/o afectación de órgano diana, cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular.
 - Obesidad con IMC > 35.
 - Hipersomnia diurna que dificulta la actividad diaria.
- Criterios de exclusión: diagnóstico previo de AOS, paciente en tratamiento por AOS, imposibilidad física o psíquica para responder el cuestionario, no aceptar la participación en el estudio.

Para este estudio piloto se estimó una muestra de 30 pacientes, que se incluyeron mediante un muestreo consecutivo. A los pacientes se les invitó a participar cuando acudían a la consulta y referían presentar síntomas sugestivos de AOS. Se realizó una primera entrevista clínica, donde una vez revisados los criterios de inclusión y exclusión, se firmó el consentimiento informado y se recogieron las variables (a continuación, descritas) en una tabla anonimizada. Posteriormente se explicó cómo se debía realizar la PRS en el domicilio. Al día siguiente los pacientes devolvían el dispositivo y se analizaba el registro de la PRS con el software automático, realizándose un informe con los resultados.

Posteriormente se remitió a la unidad del sueño del Hospital Son Llàtzer la información de los pacientes a los que se les había realizado la PRS en AP para que pudiera realizarse también la PRS hospitalaria. Una vez se había realizado dicha prueba, el técnico de la unidad del sueño contactó con el equipo investigador de AP para informar de los resultados.

Durante el estudio se recogieron las siguientes variables:

- Sociodemográficas: el sexo (mujer, hombre) y la edad (variable numérica).
- Índice de masa corporal (IMC): se obtiene de dividir el peso por la talla de cada paciente y se obtiene 3 categorías: normal (IMC<25), sobrepeso (IMC 25-30) y obesidad (IMC>30)

- Cuestionario Epworth: se obtienen dos categorías según si puntúan <11 (poca somnolencia diurna) o ≥11 (mucho somnolencia diurna).
- Cuestionario STOP-Bang: se obtienen 3 categorías que nos informan del riesgo de padecer AOS. Riesgo bajo (puntuación 0-2), riesgo intermedio (puntuación 3-4) y riesgo alto (puntuación 5-8)
- Utilización de tratamiento con Presión Positiva Continua en la Vía Aérea (CPAP): se obtienen tres categorías en función de si se pautó el tratamiento con CPAP, si no se llegó a pautar el tratamiento o si se perdió el seguimiento o todavía no se había decidido el tratamiento.
- Índice de apneas e hipoapneas (IAH): obtenido tanto mediante la PRS de AP como con la PRS hospitalaria. Se obtuvieron dos categorías dependiendo de si la puntuación era <15 o ≥15.
- Índice de apneas obstructivas del sueño (ODI): también obtenido mediante la PRS de AP y la PRS hospitalaria. Las dos categorías obtenidas dependen de la puntuación <5 o ≥5.
- Porcentaje del tiempo que el paciente se encuentra por debajo de saturación 90% durante el estudio de PRS (TC 90%): se obtuvieron dos categorías según si era <3% o ≥3% del tiempo de sueño.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows v.23. Se realizó un análisis descriptivo de las variables basales y un análisis bivalente comparativo según la presencia de AOS en las PRS. La concordancia entre las mediciones de las dos PRS se estimó mediante el índice de correlación intraclass, basado en un modelo de análisis de la varianza con medidas repetitivas¹⁷.

Aspectos éticos y financiación

El estudio se ha llevado a cabo acorde a los principios éticos de la investigación establecidos en la Declaración de Helsinki y en el Informe de Belmont, basados en la autonomía, beneficencia y justicia. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de las Islas Baleares (IB 4872/22) el 18/05/2022 y por la Comisión de Investigación de Atención Primaria de Mallorca. Este estudio ha sido promovido por el Servicio de Salud de las Islas Baleares y no se han obtenido fondos externos para su realización.

Involucración de los pacientes

Ningún paciente ha sido involucrado en el planteamiento de la cuestión a estudio, ni se ha buscado participación pública en el diseño del estudio. Tampoco a ningún paciente se le ha solicitado ayuda para la interpretación o la redacción de los resultados.

Resultados

Las variables obtenidas en la entrevista clínica con el paciente y la respuesta a los cuestionarios Epworth y

STOP-Bang se recogen en la tabla I. La edad media de los participantes con sospecha de AOS fue de 59,47 años. De la muestra de 30 pacientes, la mitad de los pacientes fueron mujeres y la otra mitad hombres. El 63,3% (19/30) de los pacientes presentaban obesidad (considerada como IMC > 30) y el 20,0% presentaban sobrepeso. En cuanto a la variable obtenida del cuestionario de Epworth que nos indica el grado de hipersomnia diurna, la mayoría de los pacientes (el 63,3% o 19/30) puntuó bajo, es decir por debajo de 11 y por tanto no presentaban una gran hipersomnia diurna. Pero, por otro lado, el 53,3% (16/30 pacientes) obtuvo una puntuación alta en el cuestionario STOP-Bang, por lo tanto, tenían una alta probabilidad de desarrollar AOS.

Las variables obtenidas tanto de la realización de la PRS de AP como de la PRS hospitalaria se recogen en la tabla II, y estas son: el Índice Apnea-Hipoapnea (IAH), el índice de saturación por debajo de 90% (TC 90%) y el Índice de Apneas Obstruktivas (ODI).

Son criterios diagnósticos de AOS tanto la obtención de un IAH mayor o igual a 15, como un ODI mayor o igual a 5 por hora. Teniendo esto en cuenta, vemos que mediante la PRS realizada en AP, el 60,0% (18/30) fueron diagnosticados de AOS por tener un IAH ≥ 15 , y que esta cifra fue del 66,7% (20/30) en el caso de la PRS hospitalaria.

Tabla I: Variables obtenidas, descripción de la muestra.

Muestra Total		N, %
Edad (media c desviación estándar)		59.47 $\pm$ 10.308
Epworth	<11 puntuación	19/30 (63.3%)
	≥ 11 puntuación	11/30 (36.7%)
IMC	normal	5/30 (16.7%)
	sobrepeso	6/30 (20.0%)
	obesidad	19/30 (63.3%)
STOP-Bang	bajo	4/30 (13.3%)
	intermedio	10/30 (33.3%)
	alto	16/30 (53.3%)
Sexo	Hombre	15/30 (50.0%)
	Mujer	15/30 (50.0%)

Tabla II: Variables obtenidas mediante PRS.

Muestra Total		N, %
IAH AP	<15	12/30 (40.0%)
	≥ 15	18/30 (60.0%)
IAH HSL	<15	10/30 (33.3%)
	≥ 15	20/30 (66.7%)
TC90% AP	<3%	9/30 (30.0%)
	$\geq 3\%$	21/30 (70.0%)
TC 90% HSL	<3%	12/30 (40.0%)
	$\geq 3\%$	18/30 (60.0%)
ODI AP	<5	15/30 (50.0%)
	≥ 5	15/30 (50.0%)
ODI HSL	<5	6/30 (20.0%)
	≥ 5	24/30 (80.0%)

Tabla III: Tabla comparativa según el IAH determinado mediante PRS en AP.

		IAH AP <15 (40%)	IAH AP ≥ 15 (60%)
Epworth	<11	7/12 (58.3%)	12/18 (66.7%)
	≥ 11	5/12 (41.7%)	6/18 (33.3%)
IMC	Normal	4/12 (33.3%)	1/18 (5.6%)
	Sobrepeso	4/12 (33.3%)	2/18 (11.1%)
	Obesidad	4/12 (33.3%)	15/18 (83.3%)
STOP-Bang	Bajo	4/12 (33.3%)	0/18 (0.0%)
	Intermedio	4/12 (33.3%)	6/18 (33.3%)
	Alto	4/12 (33.3%)	12/18 (66.7%)
Sexo	Hombre	6/12 (50.0%)	9/18 (50.0%)
	Mujer	6/12 (50.0%)	9/18 (50.0%)
CPAP	Pérdidas	4/12 (33.3%)	1/18 (5.6%)
	Si	3/12 (25.0%)	14/18 (77.8%)
	No	5/12 (41.7%)	3/18 (16.7%)

En relación con el TC 90% (porcentaje de tiempo de sueño con una saturación inferior a 90%), la mayoría presentaron más de un 3% del tiempo con desaturaciones, tanto en la PRS de AP (el 70,0% o 21/30) como en la PRS hospitalaria (el 60,0% o 18/30).

Por último, la variable ODI solo tiene en cuenta las apneas obstructivas y como hemos comentado, un número igual o superior a 5 ya es diagnóstico de AOS. En cuanto a la PRS de AP, en la mitad de los pacientes (50,0% o 15/30) se vieron ≥ 5 apneas obstructivas por hora, mientras que en la PRS hospitalaria se objetivaron ≥ 5 apneas obstructivas en el 80,0% (24/30).

El coeficiente de correlación intraclase permite evaluar la fiabilidad de los resultados obtenidos en la PRS cuando esta prueba se realiza con diferentes dispositivos o cuando diferentes observadores la realizan (en este caso, AP y el hospital). Vemos entonces que el coeficiente de correlación intraclase entre la PRS realizada en AP frente a la realizada en el hospital fue de 0.68 (IC95% 0.43-0.83), $p < 0,00$.

Por último, también se relacionaron algunas variables según si el IAH obtenido mediante PRS de AP había sido menor o mayor de 15, como se muestra en la tabla III. En cuanto a la edad media, en ambos grupos se vio que era de alrededor de 60 años. En la prueba de Epworth, la mayoría de los pacientes presentó una puntuación menor a 11, independientemente del IAH (el 58,3% o 7/12 en el caso de IAH < 15 y el 66,7% o 12/18 en el caso de IAH ≥ 15). En relación con el IMC, cabe destacar que el 83,3% (15/18) de los pacientes con IAH ≥ 15 tenían obesidad, mientras que en el grupo de IAH < 15 solo el 33,3% (4/12) presentaban obesidad.

Referente a la puntuación de STOP-Bang, hubo un 33,3% (4/12) de los pacientes que obtuvieron una probabilidad alta de presentar AOS, pero el IAH resultó menor de 15. A pesar de esto, entre los pacientes con IAH ≥ 15 , un 66.7% (12/18) de ellos había puntuado alto en la prueba.

En esta tabla se han añadido otras variables como el sexo donde no hubo diferencias según la puntuación del IAH, aunque se considera que el sexo masculino pueda estar más relacionado con la enfermedad de AOS. Otra variable que se estudió fue si se acabó pautando el tratamiento con CPAP o no, y se objetivó que solamente un 25% (3/12) de los pacientes con IAH < 15 en PRS de AP precisó el inicio de tratamiento con CPAP, mientras que un 77.8% (14/18) de los pacientes con IAH ≥ 15 lo necesitó.

Discusión

En el presente estudio, se demostró que existe una buena correlación entre la PRS realizada en AP y la PRS realizada en el ámbito hospitalario dado que el

coeficiente de correlación intraclase fue superior a 0.6. Para considerar que la correlación es buena, este valor debe situarse entre 0.6 y 0.74, siendo valores superiores significativos de correlación excelente (0.75-1) e inferiores significativos de correlación suficiente (0.4-0.59)¹⁷. Este valor permite medir la concordancia general entre dos mediciones realizadas por diferentes evaluadores, y el hecho de que resultara de 0.68 significa la corroboración de que la técnica de la PRS podría usarse desde AP, siempre con la intención de acortar la espera diagnóstica en pacientes con sospecha de AOS, favorecer su tratamiento precoz y, en definitiva, mejorar su abordaje y la capacidad resolutoria de las consultas de AP.

Cabe resaltar también, la relación que se observó entre el riesgo de desarrollar AOS, es decir la presencia de una puntuación alta en el cuestionario STOP-Bang (puntuación 5-8) y el diagnóstico final de AOS. Respecto a este hecho se vio que un 66.7% de los pacientes estudiados (12/18 pacientes) presentaban puntuación alta en STOP-Bang y también el diagnóstico final de AOS. Por otro lado, se observó que en el caso del cuestionario Epworth no existía realmente tal relación. En este caso se vio que solamente el 33.3% de los pacientes estudiados (6/18 pacientes) presentaban puntuación alta en Epworth (≥ 11 puntos) y diagnóstico final de AOS. Este hecho implicaría que la probabilidad pretest de desarrollar AOS sería mayor en el caso una puntuación elevada en el cuestionario STOP-Bang en comparación con el cuestionario Epworth.

Creemos importante remarcar también que al comparar el número de diagnósticos de AOS realizados mediante PRS en AP y el número de diagnósticos realizados mediante la PRS hospitalaria, se observó que en AP solamente se dejaban de diagnosticar un 6,7% de los casos (2/30 pacientes). Sería de interés el análisis de este tipo de casos, para valorar si la puntuación en el cuestionario STOP-Bang tiene relación significativa con el diagnóstico final, dado que como venimos comentando, los estudios realizados demuestran que la fiabilidad del uso de la PRS desde AP es mayor en pacientes con riesgo moderado o alto de padecer AOS^{9,11}.

En un estudio de validación de la PRS frente la PSG (A. Candela et al)¹⁸ para el diagnóstico de AOS, se observó una concordancia elevada entre ambas (con un coeficiente de 0.94), además de ofrecer la PRS un alto rendimiento diagnóstico. En el estudio de A. Candela et al¹⁸ se incluyeron 103 pacientes derivados a un servicio de Neumología por sospecha clínica de AOS y a todos se les realizó una PSG y una PRS de forma simultánea, siendo ambos registros analizados de forma separada y ciega. De todos los participantes, 72 de ellos eran varones y 20 mujeres, con una media de edad global de 52.4 años. Un 85% de los pacientes refería apneas observadas, mientras que un 70% tenía somnolencia excesiva diurna y un 40% tenía hipertensión refractaria. La comparación del rendimiento diagnóstico

se realizó entre el IAH obtenido mediante la PSG y el obtenido mediante la PRS, observándose un buen rendimiento diagnóstico global en todos los puntos de corte del IAH. En este estudio se concluyó que a pesar de seguir siendo la PSG el método diagnóstico gold-standard, la PRS presentaba una concordancia elevada en la medición de eventos respiratorios, además de una exactitud diagnóstica aceptable.

Respecto a la fiabilidad de la PRS domiciliaria para el diagnóstico de AOS, también se han realizado estudios con la intención de analizarla¹⁹. El estudio de *Alonso-Álvarez ML, et al*¹⁹ se trata de un estudio prospectivo y ciego en el que se estudió a 45 pacientes con sospecha de AOS que habían sido remitidos para valoración en una unidad del sueño. La media de edad de los participantes era de 52.3 y 39 eran varones. Un 97% de ellos presentaba ronquidos, un 77% pausas respiratorias observadas y un 60% somnolencia diurna excesiva. Tras una selección aleatoria de estos pacientes, se les realizó una PSG y después una PRS, viendo que las correlaciones eran significativas para todos los pares relacionados. En este estudio se concluyó que la PRS además de ser una prueba fiable, es una prueba eficaz y eficiente como método diagnóstico respecto la PSG.

En algunas regiones sanitarias de las Comunidades Autónomas de Cataluña y el País Vasco ya existen circuitos de manejo de la enfermedad de AOS en AP y, en ellas, se están realizando estudios comparativos de la eficacia del circuito de AP frente al hospitalario (*Tarraubella et al*)¹⁶. En este estudio multicéntrico de no inferioridad y aleatorizado se evaluó a 302 pacientes con sospecha de AOS y/o con hipertensión resistente al tratamiento. De estos, 149 fueron evaluados en AP y 153 en el hospital, analizando los resultados en el cuestionario Epworth a los 6 meses después de iniciar tratamiento. Un 80% de los que se estudiaron en AP y un 70% de los que se estudiaron en el hospital fueron diagnosticados de AOS. Al cabo de 6 meses del inicio de tratamiento, el grupo de pacientes diagnosticados en AP presentó un descenso promedio en el cuestionario Epworth de 10.1 a 7.6 puntos, mientras que en el grupo hospitalario el descenso fue de 8.85 a 5.73 puntos. La diferencia ajustada entre los grupos apoyó la no-inferioridad del manejo en AP respecto al manejo hospitalario, por lo que se concluyó que en pacientes con sospecha de AOS, el manejo en las consultas de AP no condicionaba unos resultados peores y, además, era más coste-eficiente en comparación con el manejo hospitalario.

La alta prevalencia de la enfermedad de AOS y las graves comorbilidades que conlleva, además de la larga lista de espera para acceder a realizar la PSG, hacen necesario revalorar el papel de la AP en el manejo de dicha enfermedad. En este sentido, la realización de un cribado y un abordaje inicial desde las consultas de AP agilizaría el diagnóstico, siempre en coordinación con las unidades de sueño hospitalarias^{9,11,13}.

Una de las fortalezas del presente estudio es que plantea una revisión del papel que ha tenido tradicionalmente la AP en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de AOS, gracias a la aparición de los dispositivos capaces de registrar PRS domiciliarias, y con la intención de crear un circuito más rápido, eficiente y capaz de diagnosticar e iniciar tratamiento de forma precoz.

Por otro lado, se trata del primer estudio llevado a cabo en las Islas Baleares que pretende analizar la concordancia entre los resultados de la PRS realizada en AP y la realizada a nivel hospitalario, por lo que podría ser el punto de partida para futuras investigaciones e incluso el planteamiento de la implementación del circuito de diagnóstico de AOS en AP en esta comunidad autónoma.

Una de las limitaciones del actual estudio es que, dado que se trata de un estudio piloto, la muestra que se utilizó fue reducida (n=30). Este hecho conlleva que los resultados no sean generalizables.

Por otro lado, el hecho de que la realización de la PRS hospitalaria fuera posterior a la PRS de AP, podría condicionar los resultados de la segunda prueba, dado que los pacientes ya conocían su funcionamiento con anterioridad e incluso podrían haber evitado incomodidades que hubieran identificado en la primera PRS.

En resumen y para concluir, el papel de la AP en el manejo del AOS está adquiriendo fuerza en los últimos años y es gracias a la técnica de la PRS domiciliaria. Cada vez son más los estudios que avalan su uso en las consultas de AP como método diagnóstico y, en el presente estudio se demuestra que esta técnica presenta un buen nivel de concordancia respecto a la PRS realizada desde las unidades del sueño hospitalarias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(9 suppl 1):2–9. doi.org/10.3949/ccjm.86.s1.02
2. Singh P, Bonitati A. Obstructive sleep apnea syndrome - A review for primary care physicians and pulmonologists. *R I Med J* (2013). 2021;104(7):10-3
3. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7(8):687-98. doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30198-5
4. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol* 2022;58(1):52–68. doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.017
5. AlMezeini KA. Importance of Primary Care Providers Awareness about Obstructive Sleep Apnea. *EAS J Nurs Midwifery*. 2021;3(5), 226-231.
6. Abdullah MY, Kailani AH, Alnasser AM, Alqari HH, Alharbi SA, Alshahrani SS, et al. Detection and screening of obstructive sleep apnea in primary care. *Int J Community Med Public Health* 2022;10(1):464. doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20223575
7. Muñoz-Gómez R, Navarrete-Martínez E, Serrano-Merino J, Silva-Gil F, Roldán-Villalobos A, Martín-Rioboó E, et al. The usefulness of the Spanish version of the STOP-Bang questionnaire for screening for moderate or severe sleep apnea syndrome in primary care. *Front Public Health* 2022;10. doi.org/10.3389/fpubh.2022.975114
8. Sánchez-Quiroga MÁ, Corral J, Gómez-de-Terreros FJ, Carmona-Bernal C, Asensio-Cruz MI, Cabello M, et al. Primary care physicians can comprehensively manage patients with sleep apnea. A noninferiority randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(5):648–56. doi.org/10.1164/rccm.201710-2061oc
9. Peñacoba P, Llauger MA, Fortuna AM, Flor X, Sampol G, Pedro Pijoan AM, et al. Primary care and sleep unit agreement in management decisions for sleep apnea: a prospective study in Spain. *J Clin Sleep Med* 2020;16(9):1579–89. doi.org/10.5664/jcsm.8492
10. Mayos M, Peñacoba P, Pijoan AMP, Santiveri C, Flor X, Juvanteny J, et al. Coordinated program between primary care and sleep unit for the management of obstructive sleep apnea. *NPJ Prim Care Respir Med* 2019;29(1). doi.org/10.1038/s41533-019-0151-9
11. Muñoz-Pindado C, Muñoz-Herrera E, Arribas-Peña V, Roura-Poch P, Ruiz-Mori F, Sánchez-Belmonte S, et al. Implementación del método simplificado ApnealinkTMAir® por médicos de atención primaria para el diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño. *Semergen* 2022;48(1):3–13. doi.org/10.1016/j.semerg.2021.07.004
12. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: A review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *J Am Heart Assoc* 2019;8(1). doi.org/10.1161/jaha.118.010440
13. Masa JF, Duran-Cantolla J, Capote F, Cabello M, Abad J, García-Río F, et al. Effectiveness of home single-channel nasal pressure for sleep apnea diagnosis. *Sleep* 2014;37(12):1953–61. doi.org/10.5665/sleep.4248
14. M. AF, B. ME, Florea D, S. NB. Comparison between automatic and manual scoring of 301 home respiratory polygraphs with ApneaLink device. *SciELO.cl*. <https://www.scielo.cl/pdf/orl/v82n2/0718-4816-orl-82-02-0163.pdf>
15. Bae WY. The usefulness of ApneaLinkTM as a screening test for diagnosis of obstructive sleep apnea. *Nihon Bika Gakkai Kaishi (Jpn J Rhinol)* 2023;62(1):210–210. doi.org/10.7248/jrhi.62.210
16. Tarraubella N, Sánchez-de-la-Torre M, Nadal N, De Batlle J, Benítez I, Cortijo A, et al. Management of obstructive sleep apnoea in a primary care vs sleep unit setting: a randomised controlled trial. *Thorax* 2018;73(12):1152–60. doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211237
17. Martínez JA, Pérez Martín PS. Coeficiente de correlación intraclass. *Semergen* 2023;49(3):101907. doi.org/10.1016/j.semerg.2022.101907
18. Candela A, Hernández L, Asensio S, Sánchez-Payá J, Vila J, Benito N, et al. Validación de un equipo de poligrafía respiratoria en el diagnóstico del síndrome de apneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 2005;41(2):71–7. doi.org/10.1157/13070802
19. Alonso Álvarez M de la L, Terán Santos J, Cordero Guevara J, Martínez MG, Rodríguez Pascual L, Viejo Bañuelos JL, et al. Fiabilidad de la poligrafía respiratoria domiciliar para el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Análisis de costes. *Arch Bronconeumol* 2008;44(1):22–8. doi.org/10.1157/13114653

ORIGINAL

Prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico. Comparativa sector Comercio vs. Industria y variables asociadas

*Prevalence of cardiometabolic risk factors.
Comparative trade vs. industry sector and associated variables*

**María Pilar Fernández-Figares Vicioso¹ , José Luis del Barrio Fernández²,
Ángel Arturo López-González^{1,3,4} , José Ignacio Ramírez-Manent^{1,4,5} ,
María Teófila Vicente Herrero^{1,3} **

1. Grupo ADEMA-Salud, IUNICS Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, España

2. Universidad Rey Juan Carlos, departamento de especialidades médicas y salud pública. Madrid. España

3. Grupo de Obesidad y Síndrome Metabólico, Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (AEEMT)

4. Institut d'Investigació Sanitària de les Illes Balears (IDISBA)

5. Facultad de Medicina, Universidad de las Islas Baleares

Corresponding author

José Ignacio Ramírez-Manent

E-mail: joseignacio.ramirez@ibsalut.es

Received: 25 - VI - 2024

Accepted: 18 - VII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.59

Resumen

Introducción: Los trastornos cardiovasculares y metabólicos constituyen importantes problemas de salud en las poblaciones trabajadoras de Europa donde, junto con los hábitos de vida saludable se correlacionan aspectos como el tipo de trabajo y las condiciones en que se realiza. Es objetivo de este estudio estimar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los sectores de la industria y el comercio, atendiendo a sus diferencias y variables asociadas, sociodemográficas y laborales.

Metodología: Estudio descriptivo y transversal en 56856 trabajadores del sector comercio e industria. Se estima la prevalencia en ambos sectores de hipertensión arterial, dislipemia e hiperglucemia y su relación con parámetros antropométricos, analíticos y clínicos. Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas, calculando la frecuencia y la distribución para cada una de ellas. Para las variables cuantitativas, se calculó la media y la desviación estándar, el análisis bivalente mediante la prueba de la chi cuadrado y la t de Student para muestras independientes. Se realizó análisis multivariante para establecer las variables más significativas asociadas a los factores de riesgo.

Resultados: Los parámetros antropométricos, analíticos y clínicos muestran valores más desfavorables en trabajadores del sector industrial y en ambos sectores son más desfavorables en los hombres. Los tres factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial dislipemia e hiperglucemia, van incrementando su prevalencia con la edad, en personas con estudios primarios, en sedentarios, con baja adherencia a la dieta mediterránea y en fumadores.

Conclusión: Las variables que más influyen en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular son: la actividad física, el sexo y la edad. Los trabajadores del sector industrial tienen mayor riesgo que los del sector comercio de presentar los tres factores de riesgo cardiovascular y con valores siempre más altos entre los hombres.

Palabras clave: Riesgo cardiovascular, salud laboral, hábitos saludables, dieta mediterránea, programa de salud ocupacional.

Abstract

Introduction. Cardiovascular and metabolic disorders are important health problems in working populations in Europe where, together with healthy lifestyle habits, aspects such as the type of work and the conditions in which it is carried out are correlated. The aim of this study is to estimate the prevalence of cardiovascular risk factors in the industrial and commercial sectors, taking into account their differences and associated socio-demographic and occupational variables.

Methodology. Descriptive, cross-sectional study of 56856 workers in trade and industry sectors. The prevalence of high blood pressure, dyslipidemia and hyperglycemia in both sectors and their relationship with anthropometric, analytical and clinical parameters was estimated. A descriptive analysis of categorical variables was performed, calculating the frequency and distribution for each of them. For quantitative variables, we calculated the mean and standard deviation, bivariate analysis using the chi-square test and Student's t-test for independent samples. Multivariate analysis was performed to establish the most significant variables associated with the risk factors.

Results. Anthropometric, analytical and clinical parameters show more unfavorable values in workers in the industrial sector and in both sectors they are more unfavorable in men. The three cardiovascular risk factors: arterial hypertension, dyslipidemia and hyperglycemia, increase in prevalence with age, in people with primary education, in sedentary people, in people with low adherence to the Mediterranean diet and in smokers.

Conclusion. The variables that most influence the prevalence of cardiovascular risk factors are: physical activity, sex and age. Workers in the industrial sector are at higher risk than those in the trade sector for all three cardiovascular risk factors.

Key words: Cardiovascular risk, occupational health, healthy habits, mediterranean diet, occupational health program.

Cite as: Fernández-Figares Vicioso MP, del Barrio Fernández JL, López-González AA, Ramírez-Manent JI, Vicente Herrero MT. Prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico. Comparativa sector Comercio vs. Industria y variables asociadas. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 59-66 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.59

Introducción

Los trastornos cardiovasculares y metabólicos constituyen importantes problemas de salud en las poblaciones trabajadoras de Europa donde, junto con los hábitos de vida saludable se correlacionan aspectos como el tipo de trabajo y las condiciones en que se realiza. De hecho. El trabajo estresante se correlaciona con un índice de masa corporal excesivo, elevaciones de presión arterial, niveles altos de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad. El tabaquismo, el trabajo sedentario y la falta de actividad física son factores clave en obesidad abdominal y sus consecuencias¹.

Dada la carga de las enfermedades cardiovasculares, aumentar la prevalencia de estilos de vida saludables es un imperativo global como forma de abordar los factores de riesgo modificables en el ámbito de la prevención. La implementación de programas de salud y bienestar en el lugar de trabajo brinda la oportunidad de involucrar continuamente a un grupo de personas con la intención de efectuar un cambio positivo y sostenible en las opciones de estilo de vida. La evidencia actual indica que los programas de salud y bienestar en el lugar de trabajo brindan numerosos beneficios con respecto a la alteración de los perfiles de los factores de riesgo CV en individuos aparentemente sanos y en aquellos con alto riesgo de ECV o que ya han sido diagnosticados con ella². Es por ello que se requieren intervenciones adicionales preventivas en ámbito laboral para implementar proyectos que conduzcan a la reducción del estrés laboral, reducción de los factores de riesgo cardiovascular y campañas para el abandono del hábito de fumar.

Actualmente los gobiernos están lanzando campañas sobre lugares de trabajo saludables para prevenir el estrés laboral excesivo es una obligación legal en varios países y promover la conciencia sobre el vínculo entre el estrés y la salud tanto entre los empleadores como entre los trabajadores como un componente importante de la promoción de la salud en el lugar de trabajo³.

Al implementar iniciativas de promoción de la salud, se debe dar prioridad a los sectores y profesiones donde los factores de riesgo son más prevalentes o están aumentando rápidamente. Las medidas deberían adaptarse a las necesidades especiales de los grupos ocupacionales de alto riesgo⁴.

En España, aunque las cifras varían según la fuente consultada, se estima que, el sector industria agrupa al 22% de la población laboral según datos del banco mundial. Los datos del INE del último trimestre de 2023 estiman este porcentaje en el 13,3%. El sector servicios, en el que se incluye el sector del comercio, agrupa al 76,4% de la población laboral (INE). De acuerdo con la Encuesta de Población Activa, en el tercer trimestre de 2023, el 9,4% del total de ocupados de la economía

correspondieron al comercio minorista. Según esta misma fuente, el porcentaje de personas afiliadas en el sector de Comercio al por mayor y al por menor; reparación de vehículos de motor y motocicletas fue del 6,11%^{5,6,7}.

Ambos sectores presentan diferentes riesgos laborales, como se muestra en la **tabla I**.

Es objetivo de este estudio estimar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los sectores de la industria y el comercio, de forma que permita planificar campañas de prevención y promoción de la salud atendiendo a sus diferencias y variables asociadas, sociodemográficas y laborales.

Material y métodos

Un estudio descriptivo y transversal se llevó a cabo en 56856 trabajadores del sector comercio e industria 27448 pertenecen al sector comercio (18161 hombres y 9288 mujeres) y 29408 al sector industria (25824 hombres y 3584 mujeres), con un total de 43984 hombres y 12872 mujeres (**Figura 1**).

Los trabajadores participantes fueron seleccionados de entre el total de los que acudieron a los exámenes de salud laboral entre enero de 2017 y diciembre de 2019. El diagrama de flujo se muestra en la **figura 2**.

Figura 1: Distribución de los trabajadores por sectores y sexo.

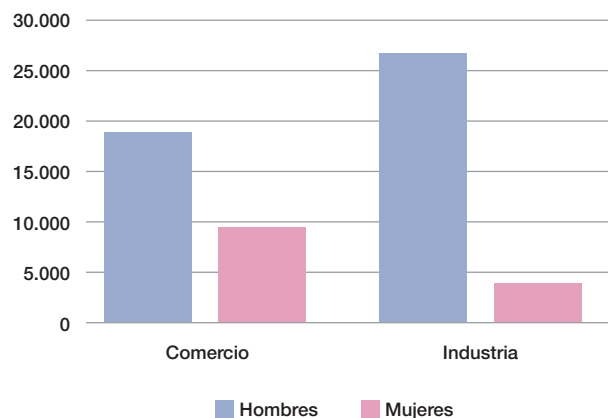


Figura 2: Flujograma de los participantes

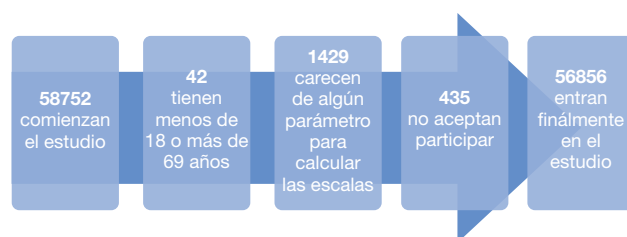


Tabla I: Características de los sectores laborales del comercio e industria.

Sector productivo	Riesgos laborales
Trabajadores del Sector Comercio ¹	Condiciones medioambientales: Temperatura, Iluminación, Ruido Radiaciones Riesgos de tipo químico Riesgo de accidentes Incendio y explosión Acoso, agresiones y atracos a cajeros y dependientes Riesgo de estrés por organización del trabajo Riesgos de tipo Biológico Riesgos Ergonómicos
Trabajadores de la Industria: textil, alimentaria, construcción, etc. ²	Riesgos Genéricos: • Incendio y sustancias inflamables. • Sustancias corrosivas que deben transportarse o almacenarse en lugares apropiados. • Materiales que puedan provocar diversas reacciones. • Sustancias que sean tóxicas o nocivas para el ser humano. • Riesgos biológicos, por presencia de microorganismos patógenos peligrosos. • Peligro por electricidad, tanto derivado de cortocircuitos como de contacto con cables de alta tensión. • Riesgo de las infraestructuras, tanto por accidentes puntuales como por desgaste progresivo. • Choques y accidentes mecánicos, es decir, relacionados con la maquinaria utilizada. • Aumento o reducción drástica de la temperatura. • Peligro de daño por ruido. • Riesgo de radiación. • Problemas relacionados con el oxígeno presente en las instalaciones. Riesgos Específicos en función de la actividad industrial y/o elementos de uso: • Piezas de gran tamaño que están en movimiento. • Calor y fuego presentes en hornos de fundición. • Polvo que producen acciones rutinarias con los materiales. • Recipientes que pueden sufrir roturas y fisuras. • Explosiones, por los elementos químicos presentes o reacciones derivadas. • Vapores tóxicos, sobre todo si se producen derrames químicos.

¹Ref: <https://istas.net/salud-laboral/trabajos-trabajadores-y-colectivos/establecimientos-comerciales>²Ref: <https://es.slideshare.net/slideshow/factores-de-riesgo-industrial/40321728#21>**Criterios de inclusión:**

- Edad entre 18 y 69 años.
- Aceptación de participar en el estudio.
- Autorización para utilizar los datos obtenidos con fines epidemiológicos.
- Pertenecer a una de las empresas incluidas en el estudio y no estar en situación de incapacidad temporal en el momento del estudio.

Determinación de variables

Las personas que forman parte de las unidades de salud laboral de las empresas participantes fueron las encargadas de obtener los datos necesarios para realizar este estudio. Los datos se recogieron mediante:

- Anamnesis. Mediante historia clínica exhaustiva se recogieron datos de variables sociodemográficas (edad, sexo y nivel de estudios) y hábitos saludables (tabaco, dieta mediterránea y actividad física).
- Determinaciones antropométricas y clínicas. Incluyeron altura, peso, perímetro de cintura y cadera, tensión arterial sistólica y diastólica.
- Determinaciones analíticas. Se determinaron el perfil lipídico y la glucemia.

En un intento de evitar posibles sesgos en el estudio, se estandarizan de las técnicas de medida de las variables.

La altura y el peso se determinan con la persona de pie y en ropa interior, brazos colgando y tórax y cabeza alineados. Empleamos una báscula-tallímetro modelo SECA. Los datos se expresan en centímetros y kilogramos.

Para valorar la circunferencia de cintura abdominal utilizamos una cinta métrica modelo SECA que se coloca a nivel de la última costilla flotante y en paralelo al suelo. La persona está situada de pie y con el abdomen relajado. El perímetro de cadera se mide también en esta posición y colocando la cinta métrica también paralela al suelo a nivel de la parte más ancha de los glúteos.

La tensión arterial se obtiene con un tensiómetro modelo OMROM-M3. Para una correcta valoración la persona está sentada y debe estar en reposo al menos 10 minutos. El manguito se coloca alrededor del brazo hasta que ajuste bien sin apretar mucho, por eso se dispone de manguitos con distintas tallas. Realizamos 3 determinaciones consecutivas separadas por un minuto. La cifra que se valora es una media de las tres.

Las determinaciones en sangre se obtienen por venopunción y tras un ayuno previo de 12 horas. Las muestras son procesadas y almacenadas refrigeradas para una adecuada conservación durante un tiempo nunca superior a 48-72 horas. Los análisis de las muestras se realizan en los laboratorios de referencia que emplean similar metodología. Los triglicéridos, el

colesterol total y la glucemia se determinan mediante técnicas enzimáticas, mientras que para el HDL colesterol se utilizan técnicas de precipitación. El LDL colesterol se estima indirectamente mediante la aplicación de la fórmula de Friedewald, que es válida siempre que los triglicéridos no superen los 400 mg/dL. Si la cifra es superior a 400 mg/dL, el LDL se determina directamente. Todas las variables analíticas se expresan en mg/dL.

El sexo se establece como una variable dicotómica: hombre y mujer.

La edad se calcula restando la fecha de nacimiento a la fecha del examen médico de salud laboral.

El nivel educativo considerado es el más alto de los que se han realizado en su totalidad. Se establecen dos niveles: estudios primarios y estudios secundarios.

En nuestro estudio consideramos que una persona es fumadora siempre que haya consumido cualquier modalidad de tabaco al menos una vez cada día en los últimos treinta días o bien que haya dejado este consumo hace menos de 12 meses.

La adherencia a la dieta mediterránea se determina aplicando un cuestionario, que consta de 14 preguntas valoradas con 0 o 1 punto. Valores a partir de 9 puntos indican alta adherencia⁸. El nivel de actividad física se determina mediante el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ)⁹. Este cuestionario autoadministrado cuantifica la actividad física que se ha realizado en los últimos siete días.

Se consideró hipertensión a cifras de tensión arterial sistólica a partir de 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica a partir de 90 mmHg, o bien si la persona estaba recibiendo tratamiento antihipertensivo¹⁰. Se consideró dislipemia si existían valores de colesterol total a partir de 200 mg/dl y/o HDL inferior a 40mg/dl en varones o inferior a 50 mg/dl en mujeres y/o LDL superior a 130 mg/dl y/o triglicéridos a partir de 150 mg/dl o si la persona estaba en tratamiento¹¹. Se consideró hiperglucemia a valores a partir de 100 mg/dl¹².

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas, calculando la frecuencia y la distribución de las respuestas para cada una de ellas. Para las variables cuantitativas, se calcularon la media y la desviación estándar ya que seguían una distribución normal. El análisis de asociación bivalente se realizó mediante la prueba de la chi cuadrado (corregida por el estadístico exacto de Fisher cuando las condiciones lo requerían) y la prueba de la t de Student para muestras independientes (para la comparación de medias). Se utilizaron técnicas multivariantes para establecer las variables más

significativas asociadas a los factores de riesgo. Para el análisis multivariante se utilizó la regresión logística multinomial, con cálculo de la odds ratio y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 29.0 (IBM Company, Nueva York, NY, EE.UU.) para Windows, con un nivel de significación estadística aceptado de 0,05.

Consideraciones y/o aspectos éticos

El equipo investigador se comprometió en todo momento a seguir los principios éticos de la investigación en ciencias de la salud establecidos a nivel nacional e internacional (Declaración de Helsinki), prestando especial atención al anonimato de los participantes y a la confidencialidad de los datos recogidos. Se solicitó la aprobación del Comité de Ética e Investigación de las Islas Baleares (CEI-IB), que se obtuvo con el indicador IB 4383/20. La participación en el estudio fue voluntaria, por lo que los participantes dieron su consentimiento escrito y oral para participar en el estudio tras recibir información suficiente sobre la naturaleza del mismo. Para ello, se les entregó un formulario de consentimiento informado, así como una hoja informativa en la que se explicaba el objetivo del estudio. Los datos recogidos para el estudio se identificaron mediante un código y sólo la persona responsable del estudio puede relacionar estos datos con los participantes. La identidad de los participantes no se revelará en ningún informe de este estudio. Los investigadores no difundirán ninguna información que pueda identificarlos. En todo caso, el equipo investigador se compromete al estricto cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales, garantizando al participante en este estudio que podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de los datos recogidos.

Resultados

Las características de los participantes se presentan en la **tabla II**. Los parámetros antropométricos, analíticos y clínicos muestran valores más desfavorables en las personas que trabajan en el sector industrial. Del mismo modo estos parámetros también son más desfavorables en los hombres.

En la **tabla III** se puede apreciar como la prevalencia de los tres factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial dislipemia e hiperglucemia, muestran un comportamiento similar, de manera que las prevalencias van incrementándose paralelamente al incremento de la edad. También se aprecian mayores prevalencias en personas con estudios primarios, en los sedentarios, los que tienen baja adherencia a la dieta mediterránea y en fumadores. En todos los casos, las diferencias observadas son estadísticamente significativas.

Tabla II: Características de los participantes en el estudio.

	Hombres			Mujeres		
	Comercio n=18160 Media (dt)	Industria n=25824 Media (dt)	p	Comercio n=9288 Media (dt)	Industria n=3584 Media (dt)	p
Edad (años)	39,5 (9,8)	39,4 (10,5)	0.225	35,9 (10,1)	41,6 (10,5)	<0.001
Altura (cm)	175,0 (6,7)	173,9 (7,0)	<0.001	162,0 (6,4)	160,9 (6,5)	<0.001
Peso (cm)	81,5 (12,5)	81,3 (14,2)	0.064	65,3 (13,4)	68,8 (14,0)	<0.001
Cintura (cm)	87,5 (8,8)	87,7 (9,0)	0.121	73,7 (7,5)	75,1 (8,0)	<0.001
Cadera (cm)	100,6 (7,9)	99,6 (8,4)	<0.001	97,0 (8,9)	98,1 (9,4)	<0.001
TAS (mmHg)	122,6 (14,4)	124,5 (5,0)	0.024	112,6 (14,2)	117,9 (16,2)	<0.001
TAD (mmHg)	74,5 (10,2)	75,6 (10,5)	0.170	68,9 (9,8)	71,5 (10,7)	<0.001
Colesterol total (mg/dl)	193,9 (37,4)	197,5 (38,6)	<0.001	189,4 (35,4)	201,1 (39,3)	<0.001
HDL-colesterol (mg/dl)	51,1 (6,7)	51,4 (7,0)	<0.001	54,5 (7,9)	52,3 (7,5)	<0.001
LDL-colesterol (mg/dl)	119,4 (37,7)	121,9 (37,2)	<0.001	117,7 (35,6)	130,6 (38,8)	<0.001
Triglicéridos (mg/dl)	119,3 (81,3)	122,4 (84,6)	<0.001	85,4 (37,6)	90,8 (45,8)	<0.001
Glucosa (mg/dl)	86,3 (11,9)	88,7 (12,9)	<0.001	84,2 (10,6)	84,3 (11,9)	0.210
	(%)	(%)	p	(%)	(%)	p
18-29 años	17,7	20,3	<0.001	32,1	16,5	<0.001
30-39 años	31,8	31,7		32,6	26,9	
40-49 años	33,6	28,5		23,6	31,0	
50-59 años	14,7	16,7		10,3	23,4	
60-69 años	2,2	2,8		1,4	2,2	
Primarios	52,4	36,7	<0.001	90,1	83,7	<0.001
Secundarios	47,6	63,3		9,9	16,3	
No actividad física	51,5	55,4	<0.001	42,7	59,4	<0.001
Si actividad física	48,5	44,6		57,7	40,6	
No dieta Mediterránea	56,1	59,8	<0.001	44,4	59,8	<0.001
Si dieta Mediterránea	43,9	40,2		55,6	40,2	
No fumadores	70,5	63,0	<0.001	68,0	67,2	0.181
Fumadores	29,5	37,0		32,0	32,8	

Tabla III: Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en trabajadores de comercio e industria.

	Hipertensión					Dislipemia					Hiperglucemia				
	Comercio		Industria		p	Comercio		Industria		p	Comercio		Industria		p
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
Hombres															
18-29 años	3224	10,4	5248	12,5	<0.001	3224	24,3	5248	29,0	<0.001	3224	7,2	5248	7,7	<0.001
30-39 años	5768	13,2	8184	14,1		5768	45,4	8184	49,2		5768	8,7	8184	13,6	
40-49 años	6104	21,6	7360	26,8		6104	63,6	7360	67,3		6104	12,1	7360	21,6	
50-59 años	2664	31,5	4312	36,6		2664	72,4	4312	72,9		2664	21,6	4312	25,4	
60-69 años	400	38,0	720	39,8		400	76,0	720	77,1		400	22,6	720	36,7	
Primarios	9512	20,4	9480	24,0	<0.001	9512	55,5	9480	56,2	<0.001	9512	15,7	9480	16,9	<0.001
Secundarios	8648	18,8	16344	19,5		8648	49,5	16344	54,4		8648	7,1	16344	115,8	
No actividad física	9344	27,8	14304	28,5	<0.001	9344	73,9	14304	75,6	<0.001	9344	16,3	14304	21,8	<0.001
Si actividad física	8816	10,7	11520	12,0		8816	29,3	11520	30,2		8816	6,7	11520	10,7	
No dieta Mediterránea	10184	26,4	15440	27,2	<0.001	10184	72,5	15440	75,2	<0.001	10184	15,4	15440	21,0	<0.001
Si dieta Mediterránea	7976	10,7	10384	12,1		7976	24,6	10384	26,7		7976	6,8	10384	11,2	
No fumadores	12808	19,5	16280	21,2	<0.001	12808	50,8	16280	54,4	<0.001	12808	10,7	16280	17,8	<0.001
Fumadores	5352	19,8	9544	21,6		5352	56,2	9544	57,9		5352	13,8	9544	15,9	
Global	18160	19,5	25824	21,1		18160	52,4	25824	54,8		18160	11,6	25824	17,1	
Mujeres															
18-29 años	2984	2,7	592	2,9	<0.001	2984	21,7	592	28,4	<0.001	2984	3,5	592	4,1	<0.001
30-39 años	3024	3,5	960	4,2		3024	36,8	960	42,5		3024	4,2	960	5,0	
40-49 años	2192	9,1	1112	12,2		2192	49,3	1112	61,9		2192	7,2	1112	9,5	
50-59 años	960	22,5	840	25,7		960	73,3	840	77,1		960	12,5	840	15,3	
60-69 años	128	31,3	80	40,0		128	87,5	80	90,0		128	14,3	80	16,1	
Primarios	8368	6,9	3000	13,1	<0.001	8368	39,7	3000	58,9	<0.001	8368	7,2	3000	7,8	<0.001
Secundarios	920	6,0	584	8,2		920	36,5	584	37,5		920	6,4	584	6,8	
No actividad física	3928	11,8	2128	18,4	<0.001	3928	60,1	2128	69,9	<0.001	3928	12,2	2128	13,5	<0.001
Si actividad física	5360	2,7	1456	3,3		5360	24,2	1456	34,1		5360	3,4	1456	3,9	
No dieta Mediterránea	4120	10,3	2144	17,9	<0.001	4120	60,4	2144	71,6	<0.001	4120	11,7	2144	13,2	<0.001
Si dieta Mediterránea	5168	3,6	1440	3,9		5168	22,6	1440	31,1		5168	3,6	1440	4,2	
No fumadores	6320	6,3	2408	10,2	<0.001	6320	33,7	2408	53,1	<0.001	6320	6,9	2408	7,1	<0.001
Fumadores	2968	6,9	1176	13,5		2968	42,0	1176	56,5		2968	7,3	1176	7,9	
Global	9288	6,5	3584	12,3	<0.001	9288	39,4	3584	55,4	<0.001	9288	7,1	3584	7,4	<0.001

Las prevalencias globales de FRCV son más altas en ambos sexos en el sector industria, destacando la prevalencia de dislipemia. En las mujeres la prevalencia de hiperglucemia es más elevada en el sector comercio (Figuras 3 y 4).

En la regresión logística multinomial (Tabla IV), se observa que todas las variables analizadas incrementan el riesgo de que aparezca hipertensión arterial, dislipemia e hiperglucemia. Las variables que más influyen son la actividad física, el sexo y la edad. Los trabajadores del sector industrial tienen mayor riesgo que los del sector comercio de presentar los tres factores de riesgo cardiovascular.

Discusión

En nuestro estudio, la prevalencia de hipertensión arterial, dislipemia e hiperglucemia se ve influenciada por diferentes variables sociodemográficas como la edad, género, sector laboral y nivel educativo y por hábitos saludables como la actividad física, dieta mediterránea y tabaco.

El perfil de trabajador con mayor riesgo cardiovascular será un trabajador del sector industrial, varón, de edad avanzada, con bajo nivel educativo, fumador, sedentario y con baja adherencia a la dieta mediterránea.

La determinación de los factores de riesgo cardiovascular es fundamental para la prevención primaria y secundaria de enfermedades del sistema circulatorio y en el mundo del trabajo se valora conjuntamente con las condiciones laborales propias de cada sector productivo. En nuestro estudio se han considerado el sector industrial y el de comercio con prevalencias superiores en riesgo tanto de HTA como dislipemia e hiperglucemia dentro del sector industria en ambos sexos.

Coinciden estas elevadas prevalencias con un estudio previo de factores de riesgo cardiovascular en una población de trabajadores de la industria en Brasil, si bien este trabajo solo incluyó hombres y con una muestra muy inferior a la del nuestro. Se identificó en este trabajo hipertensión arterial sistémica en el 28% de los individuos y el 45% se encontraba en el rango de prehipertensión, cifras algo más elevadas que las encontradas en nuestro trabajo. Se identificaron alteraciones en los niveles de

Figura 3: Valores porcentuales de los Factores de RCV en hombres según sector laboral.

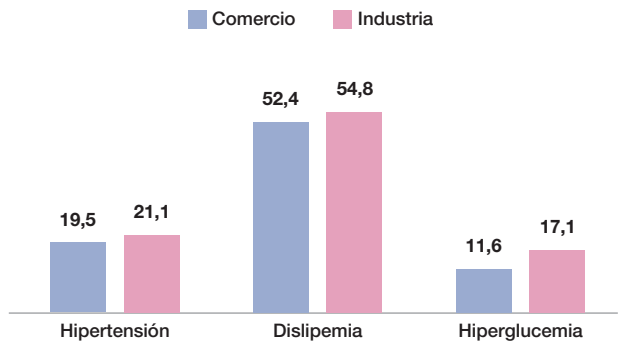


Figura 4: Valores porcentuales de los Factores de RCV en mujeres según sector laboral.

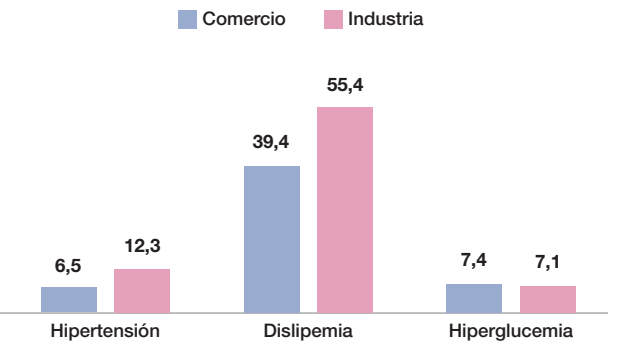


Tabla IV: Regresión logística multinomial.

	Hipertensión	Dislipemia	Hiperglucemia
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Mujeres	1	1	1
Hombres	2,81 (2,61-3,02)	1,20 (1,15-1,26)	2,10 (1,94-2,27)
18-29 años	1	1	1
30-39 años	1,14 (1,10-1,19)	1,12 (1,09-1,15)	1,25 (1,20-1,31)
40-49 años	1,79 (1,59-2,00)	1,54 (1,45-1,64)	1,85 (1,63-2,08)
50-59 años	3,29 (2,91-3,68)	2,63 (2,28-2,99)	2,83 (2,48-3,19)
60-69 años	3,54 (3,10-3,98)	5,33 (4,62-6,05)	4,24 (3,67-4,82)
Secundarios	1	1	1
Primarios	1,14 (1,10-1,18)	1,19 (1,14-1,30)	1,31 (1,24-1,38)
Comercio	1	1	1
Industria	1,13 (1,09-1,17)	1,17 (1,12-1,23)	1,45 (1,38-1,53)
Si actividad física	1	1	1
No actividad física	2,49 (2-25-2,74)	4,23 (3,94-4,53)	1,79 (1,60-1,99)
Si dieta Mediterránea	1	1	1
No dieta Mediterránea	1,49 (1,33-1,65)	1,61 (1,50-1,72)	1,45 (1,37-1,54)
No fumadores	1	1	1
Fumadores	1,09 (1,06-1,13)	1,14 (1,10-1,18)	1,13 (1,10-1,17)

glucosa en sangre en el 49% de los participantes, también más altas que las de nuestros trabajadores, sin embargo las prevalencias de lípidos fueron más altas en nuestro colectivo, tanto en hombres como en mujeres superando el 45% en todos los casos mientras que en los trabajadores de Brasil los niveles de colesterol y triglicéridos fueron del 7% y el 11% de la población, respectivamente. Se reafirman estos autores en que el sobrepeso y el sedentarismo son los principales factores de riesgo cardiovascular en su población de trabajadores de la industria¹³.

También en Brasil y en población laboral de la industria se realizó un estudio de factores asociados a HTA. La prevalencia de hipertensión arterial fue del 10,3% significativamente mayor en hombres que en mujeres (10,9% vs 9,4%); y se asoció con mayor edad, bajo nivel de educación, vivir en pareja, tener sobrepeso u obesidad y tener al menos un familiar con antecedentes de hipertensión arterial para ambos sexos. Entre las mujeres las mejores condiciones socioeconómicas supusieron menor prevalencia de hipertensión. En nuestro trabajo las prevalencia de HTA son más altas en el sector industria, tanto en hombres como en mujeres, si bien la edad media era más baja en el estudio de Brasil y, en ambos casos más alta en varones¹⁴.

Un estudio realizado en población de la industria minera boliviana en 1098 mineros encontró, al igual que nosotros, un elevado porcentaje de factores de riesgo cardiovascular¹⁵.

No hemos podido encontrar una comparativa de nuestro trabajo respecto al sector comercio, por ello tomamos como referencia estudios previos más genéricos que reflejan menor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad en ocupaciones administrativas en comparación con ocupaciones manuales. La actividad física, junto con otros hábitos de vida, las características fisiológicas y los factores sociales explican una gran parte de la variación entre los diferentes grupos ocupacionales, ya que las ocupaciones administrativas son más sedentarias y son más activas físicamente en el tiempo libre, mientras que las ocupaciones manuales tienen una mayor cantidad total de actividad física diaria. Además, los factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad y la hipertensión suelen ser más prevalentes

en las ocupaciones manuales y el estatus social y cultural son menores en las ocupaciones manuales¹⁶. En nuestro trabajo y en ambos sectores se observa también mayor prevalencia de factores de riesgo CV entre los trabajadores con bajo nivel cultural.

Como fortalezas del estudio destacaríamos el elevado tamaño de la muestra que lo puede convertir en un estudio de referencia en estos colectivos laborales, destacando la comparativa entre hombres y mujeres y su diferente distribución en cada colectivo laboral lo que permite orientar las campañas preventivas de promoción de la salud atendiendo a las diferencias observadas en este trabajo.

Como limitación principal destacamos no tener una comparativa con todos los sectores laborales y no poder extrapolar los resultados a la población general, así como no disponer de más variables laborales como la turnicidad, valoración de riesgos psicosociales o carga física realizada que pudieran aportar mayor especificidad a los resultados.

La evidencia actual indica que las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte tanto para hombres como para mujeres. El objetivo en salud cardiovascular se centra en recomendaciones específicas. El proceso de promoción de la salud comienza con la evaluación e identificación de los factores de riesgo de ECV utilizando recomendaciones basadas en evidencia destinadas a reducir el riesgo y mejorar la salud cardiovascular¹⁷. Los profesionales sanitarios de los Servicios de Prevención de Riesgos de las empresas pueden utilizar la información procedente de los exámenes de salud laboral para comunicarse con organizaciones que promueven programas de bienestar destinados a mejorar la salud cardiovascular para todos.

La implementación de intervenciones en el estilo de vida en el lugar de trabajo ha demostrado ser rentable tanto para los empleadores como para la sociedad¹⁸.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lipińska-Ojrzanowska A, Walusiak-Skorupa J, Ojrzanowski M, Marcinkiewicz A, Plewka M, Wiszniewska M. Evaluation of selected risk factors for cardiovascular diseases and diabetes as a background for the prevention program in occupational healthcare. *Int J Occup Med Environ Health*. 2021 Jun 28;34(3):403-413. doi: 10.13075/ijomh.1896.01531.
2. Arena R, Guazzi M, Briggs PD, Cahalin LP, Myers J, Kaminsky LA, et al. Promoting health and wellness in the workplace: a unique opportunity to establish primary and extended secondary cardiovascular risk reduction programs. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jun;88(6):605-17. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.03.002.
3. Kivimäki M, Kawachi I. Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2015 Sep;17(9):630. doi: 10.1007/s11886-015-0630-8.
4. Vandersmissen GJM, Schouteden M, Verbeek C, Bulters S, Godderis L. Prevalence of high cardiovascular risk by economic sector. *Int Arch Occup Environ Health*. 2020 Jan;93(1):133-142. doi: 10.1007/s00420-019-01458-9.
5. Servicio Público de Empleo Estatal (SEPE). Disponible en: https://sepe.es/SiteSepe/contenidos/que_es_el_sepe/publicaciones/pdf/pdf_mercado_trabajo/2024/2024_-IMTE-_Estatal_Datos-2023.pdf. (consultado junio 2024)
6. Grupo Banco Mundial. Empleos en la Industria. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SL.IND.EMPL.ZS>. (consultado junio 2024)
7. Instituto Nacional de Estadística. Distribución porcentual de los ocupados por sector económico. Estructura conjunta de los sectores de Industria, Comercio y Servicios. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=3995> (consultado junio 2024)
8. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011 Jun;141(6):1140-5. doi: 10.3945/jn.110.135566.
9. Cleland C, Ferguson S, Ellis G, Hunter RF. Validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) for assessing moderate-to-vigorous physical activity and sedentary behaviour of older adults in the United Kingdom. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Dec 22;18(1):176. doi: 10.1186/s12874-018-0642-3.
10. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427. Erratum in: *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1809.
11. Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2022 Nov-Dec;16(6):813-821. doi: 10.1016/j.jacl.2022.09.006.
12. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 May 1;46(5):1106. doi: 10.2337/dc23-er05. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Sep 1;46(9):1715. doi: 10.2337/dc23-ad08.
13. Cassani RS, Nobre F, Pazin Filho A, Schmidt A. Prevalence of cardiovascular risk factors in a population of Brazilian industry workers. *Arq Bras Cardiol*. 2009 Jan;92(1):16-22. doi: 10.1590/s0066-782x2009000100004.
14. Xavier PB, Garcez A, Cibeira GH, Germano A, Olinto MTA. Factors Associated with the Occurrence of Arterial Hypertension in Industry Workers of State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Sep;117(3):484-491. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20190815.
15. Mohebbi Ortuño V, Lagrava Burgoa R, Aramayo Quiroga A, Licerías Escalante C, Apaza Quevedo B. Results of a health intervention program in 1094 bolivian mining workers. *Academic Journal of Health Sciences* 2022;37(1): 48-51 doi: 10.3306/AJHS.2022.37.01.48
16. Väisänen D, Kallings LV, Andersson G, Wallin P, Hemmingsson E, Ekblom-Bak E. Lifestyle-associated health risk indicators across a wide range of occupational groups: a cross-sectional analysis in 72,855 workers. *BMC Public Health*. 2020 Nov 4;20(1):1656. doi: 10.1186/s12889-020-09755-6.
17. Gil Llinás M, Estades Janer MP, Rosselló Janer ME, Ragosin Sepúlveda MC. Papel de la enfermería del trabajo en la detección precoz de personas con alto riesgo de resistencia a la insulina. *Academic Journal of Health Sciences* 2022;37(4):107-14 doi: 10.3306/AJHS.2022.37.04.107.
18. Vargas-Martínez AM, Romero-Saldaña M, De Diego-Cordero R. Economic evaluation of workplace health promotion interventions focused on Lifestyle: Systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2021 Sep;77(9):3657-3691. doi: 10.1111/jan.14857.

ORIGINAL

Etiologic, Clinical and Laboratory Evaluation of Acute Respiratory Tract Infections in Childhood

Evaluación etiológica, clínica y de laboratorio de las infecciones agudas de las vías respiratorias en la infancia

Hakan Onur¹ , Müsemma Alagöz Karabel² , Nihat Mermutluoğlu³ ,
Arzu Rahmanali Onu⁴ 

1. The Private Memorial Hospital, Department of Pediatrics, Diyarbakır, Turkey.

2. Department of Pediatric Health and Illnesses, Dicle University, Diyarbakır, Türkiye

3. University of Health Sciences Gazi Yasargil Health Practise and Research Center, Diyarbakır, Turkey

Corresponding author

Müsemma Alagöz Karabel

E-mail: musemma.alagoz@gmail.com

Received: 28 - VI - 2024

Accepted: 20 - VII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.67

Abstract

Aim: We aimed to assess the agents causing acute respiratory tract infections in both outpatient and inpatient settings during the pandemic period, considering etiological, clinical, and laboratory findings.

Materials and methods: Our study was a prospective single-center and epidemiologic study and included children admitted to the emergency department or outpatient clinic of our hospital with respiratory tract infection findings between 2020 and 2023. Children (up to seven years of age), who presented to the emergency / outpatient clinic with respiratory tract infection findings were included in the study. The children's clinical, demographic, epidemiological, laboratory, and clinical data were retrieved via our hospital's computerized medical registration system. The demographic information of the patients was noted from the hospital records. Data from laboratories on children were compared.

Results: A total of 377 children were included in the study. 308 patients received inpatient treatment, while 69 children were followed up as outpatients. Among the cases, respiratory PCR analysis revealed no isolated pathogens in 154 instances, classified as pathogen-negative. When inpatients and outpatients were compared, it was observed that hospitalizations were less frequent, especially in younger patients ($p < 0.001$). There was a weak correlation between pathogen positivity and platelet count. In hospitalized patients, platelet count and lymphocyte count increases were again weakly correlated with hospitalization ($r = 0.113$, $p: 0.047$ and $r = 0.228$, $p < 0.001$, respectively). In the evaluation of all patients, it was found that there was an increase in the number of pathogens grown in respiratory PCR with a decrease in PDW value. ($p = 0.015$). Platelet count was higher in pathogen positive children ($p < 0.001$). PDW value was lower in pathogen positive cases ($p = 0.003$).

Conclusion: when diagnosing children with severe respiratory infections, the detectability of viral nucleic acids plays a significant role. For these highly sensitive diagnostic tests to be used optimally, primary viral infections must be distinguished from bacterial superinfections.

Key words: Acute respiratory tract, children, infections.

Resumen

Objetivo: Evaluar los agentes causantes de infecciones agudas de las vías respiratorias en pacientes ambulatorios y hospitalizados durante el periodo pandémico, teniendo en cuenta los hallazgos etiológicos, clínicos y de laboratorio.

Materiales y métodos: Nuestro estudio fue prospectivo, unicéntrico y epidemiológico e incluyó a los niños ingresados en el servicio de urgencias o consultas externas de nuestro hospital con hallazgos de infección del tracto respiratorio entre 2020 y 2023. Se incluyeron en el estudio los niños (hasta siete años de edad) que acudieron al servicio de urgencias o al ambulatorio con infección de las vías respiratorias. Los datos clínicos, demográficos, epidemiológicos y de laboratorio de los niños se recuperaron a través del sistema informatizado de registro médico de nuestro hospital. La información demográfica de los pacientes se anotó a partir de los registros del hospital. Se compararon los datos de los laboratorios de los niños.

Resultados: Un total de 377 niños fueron incluidos en el estudio. 308 pacientes recibieron tratamiento hospitalario, mientras que 69 niños fueron seguidos como pacientes ambulatorios. Entre los casos, el análisis de PCR respiratoria no reveló patógenos aislados en 154 casos, clasificados como patógeno-negativos. Cuando se compararon pacientes hospitalizados y ambulatorios, se observó que las hospitalizaciones eran menos frecuentes, especialmente en los pacientes más jóvenes ($p < 0,001$). Existía una débil correlación entre la positividad de los patógenos y el recuento de plaquetas. En los pacientes hospitalizados, el recuento de plaquetas y el aumento del recuento de linfocitos volvieron a correlacionarse débilmente con la hospitalización ($r = 0,113$, $p: 0,047$ y $r = 0,228$, $p < 0,001$, respectivamente). En la evaluación de todos los pacientes, se observó que había un aumento del número de patógenos cultivados en la PCR respiratoria con una disminución del valor de PDW. ($p = 0.015$). El recuento de plaquetas fue mayor en los niños patógenos positivos ($p < 0,001$). El valor de PDW fue menor en los casos positivos para patógenos ($p = 0,003$).

Conclusión: en el diagnóstico de los niños con infecciones respiratorias graves, la detectabilidad de los ácidos nucleicos víricos desempeña un papel importante. Para que estas pruebas diagnósticas de alta sensibilidad se utilicen de forma óptima, es preciso distinguir las infecciones víricas primarias de las sobreinfecciones bacterianas.

Palabras clave: Tracto respiratorio agudo, niños, infecciones.

Cite as: Onur H, Alagöz Karabel M, Mermutluoğlu N, Rahmanali Onu A. Etiologic, Clinical and Laboratory Evaluation of Acute Respiratory Tract Infections in Childhood. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 67-74 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.67

Introduction

When referring to the upper respiratory tract, one thinks of anatomical structures situated in the head, neck, and thorax, notably the nose, paranasal sinuses, nasopharynx, oropharynx, and larynx. Viral infections of the upper respiratory tract, also known as the common cold (acute chorea, colds, and the common cold), are the most common respiratory diseases in humans^{1,2}. Upper respiratory tract infections (URTIs), which can occur on average 2-4 times a year in adults and 6-10 times a year in children, are usually self-limiting and rarely lead to complications². A cough, along with a runny and congested nose, mild fever, and a sore throat, may manifest, with the infection occasionally impacting multiple anatomical sites simultaneously. Viral and bacterial microorganisms are effective in etiology. Occasionally, an initial viral infection may be present, with a secondary bacterial infection or the identification of multiple etiological agents concurrently. With the widespread use of kindergartens, it can be seen frequently in children younger than six years of age³. Rhinovirus infections peak in the fall with a sudden rise, and then rebound in the spring. Para-influenza viruses are common in October and November⁴. The respiratory syncytial virus (RSV) and coronavirus are usually detected in winter. In this investigation, we assessed the etiological, clinical, and laboratory aspects of acute respiratory tract infection agents treated both in outpatients and inpatients during the pandemic.

Materials and methods

Our study was a prospective single-center and epidemiologic study and included children admitted to the emergency department or outpatient clinic of our hospital with respiratory tract infection findings between 2020 and 2023. Children (up to seven years of age), who presented to the emergency / outpatient clinic with respiratory tract infection findings were included in the study. Infants with Sars-CoV-2 PCR positivity were also included into the study. Moreover, children diagnosed with immunodeficiency, congenital anomalies, and no evidence of pneumonia were excluded from the study.

To identify the respiratory viral agents from the babies participating in the research, a Multiplex PCR test was sent out. Utilizing the Anatolia Geneworks Bosphore respiratory pathogens v4 Panel Kit, multiplex-PCR analysis was carried out on the Montania 4896 instrument. The Multiplex real-time PCR assay, which can identify viral pathogens such as influenza, parainfluenza, human coronaviruses (non-Sars CoV-2), respiratory syncytial virus, rhinovirus, enterovirus, bocavirus, adenovirus, and parechovirus, was used to identify the respiratory viruses. The samples were sent via a cold chain to the Hıfzı Saha Laboratory, as designated by the Ministry of Health⁵.

The children's clinical, demographic, epidemiological, laboratory, and clinical data were retrieved via our hospital's computerized medical registration system. The demographic information of the patient was noted from the hospital records. Data from laboratories on children were compared.

The study protocol (Number: 101) was approved by the institutional review board of Memeorial Bahçelievler Hospital.

Patient supervision

The family provided permission for the children to be admitted, and hospital records and the contemporaneous electronic medical record system both included details concerning the child's past medical conditions. The vital signs—blood pressure, heart rate, saturation, and fever—were assessed by the medical support personnel. During their hospital stay, all children underwent vital signs assessment, followed by conventional blood counts, biochemistry analysis, blood gas testing, and blood culture testing. During working hours, the children's samples were submitted to multiplex PCR under appropriate circumstances.

The respiratory syncytial virus (RSV), Bocavirus, influenza, and parainfluenza were detected in the patient samples by multiplex PCR, whereas the other viruses (Coronavirus, metapneumovirus, echovirus and adenovirus,) were classified as "other." The children who had concurrent PCR samples for respiratory pathogens and SARS-CoV were also included in the study.

In accordance with cold chain guidelines, the relevant respiratory samples were forwarded to the laboratory designated by the Ministry of Health. The WHO's recommendations were in line with the Real Time-PCR technique. The local government centers for disease control and prevention used real-time PCR. Using the kit, rapid diagnosis is accomplished by one-step reverse transcription (RT) and real-time PCR (qPCR) (RT-qPCR), which target an RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) gene fragment unique to SARS-CoV-2 (2019-nCoV). The Wuhan-RdRp oligonucleotide set, which targets the RdRp gene, yields positive findings alone when used in conjunction with the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) qPCR detection kit (Bio-SpeedyVR, Turkey). A commercial multiplex real-time PCR kit (Bosphore Respiratory Pathogens Panel Kit V4, Anatolia Geneworks, Turkey) was utilized for the identification of RSV and other respiratory pathogens. The latter was intended to identify influenza viruses (A, B, C, and HKU1), parainfluenza (PIV) viruses (PIV-1, PIV-2, PIV-3, and PIV-4), human coronaviruses (HCoV) (CoV OC43, CoV NL63, CoV HKU1, and CoV 229E), respiratory syncytial viruses (RSV) A/B, and bacterial pathogens (*Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, and *Haemophilus influenzae* type B) and respiratory syncytial viruses (RSV) A/B⁶.

Data on demographics, epidemiology, and clinical conditions were gathered from computerized medical records stored in the hospitals. The children were split up into two groups and pathogen-free ones and pathogen-positive ones. Pathogen positive patients were included in the subgroup analysis as single, double and multiple pathogen positive patients. Patients were also grouped according to whether they received outpatient or inpatient treatment.

Statistical analysis

SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) and Medcalc 14 (Acaciaaan 22, B-8400 Ostend, Belgium) programs were used to analyze the variables. The conformity of the data to normal distribution was evaluated by Shapiro-Wilk's test and homogeneity of variance was evaluated by Levene's test. The Mann Whitney U Monte Carlo simulation results were used to compare the two groups according to quantitative variables. In the comparison of more than two groups according to quantitative variables, the Kruskal Wallis H test, one of the nonparametric tests, was used using Monte Carlo simulation results, and Post Hoc analysis was performed using Dunn's test. The Pearson Chi-Square test and Fisher's Exact test were tested with the Monte Carlo Simulation technique for the comparison of categorical variables. Sensitivity, specificity, Positive Predictive Ratio (Positive Predictive, Positive Predictive) and Negative Predictive Ratio (Negative Predictive, Negative Predictive) ratios were analyzed and expressed by ROC (Receiver Operating Curve) curve analysis for the relationship between the classification separated by the cut-off value calculated according to the variables of the groups and the actual classification. Finally, a logistic regression test was used with the Backward method to determine the cause and effect relationship between the categorical dependent group variable and the explanatory variables. Quantitative variables were expressed as Median (Minimum - Maximum) in the tables, while categorical variables were shown as n (%). Variables were analyzed at a 95% confidence level and a p-value of less than 0.05 was considered significant.

Results

A total of 377 children were included in the study. 54.9% of the children included in the study were male. 308 patients received inpatient treatment, while 69 children were followed up as outpatients. No pathogen was detected in the respiratory PCR of 154 cases and was classified as pathogen-negative. In 180 cases, at least one pathogen was isolated, with SARS-CoV-2 isolated in 19 cases. Pneumococcus was the most frequently isolated agent and was found in 99 children. Hib was detected in 82 children, while RSV was detected in 37 children. Of the positive specimens, 83/377, or

22.01%, had two or more viral infections. The general characteristics of the patients included in the study are shown in **table I**. When inpatients and outpatients were compared, it was observed that hospitalizations were less frequent, especially in younger patients ($p < 0.001$). Although the children were older, those testing positive for RSV had a significantly higher hospitalization rate. Similarly, pneumococcal and Hib positivity were more likely to receive inpatient treatment, but this did not lead to a difference between the groups. When the laboratory data of inpatients and outpatients were evaluated, no difference was observed. The comparison of inpatient and outpatient cases is given in **table II**. There was a weak correlation between pathogen positivity and platelet count. In hospitalized patients, platelet count and lymphocyte count increases were again weakly correlated with hospitalization ($r = 0.113$, $p = 0.047$ and $r = 0.228$, $p < 0.001$, respectively). The correlation analysis is shown in **table III**. In the analysis performed according to the number of pathogens, a statistically significant increase was observed in the number of pathogens grown with the increase in platelet count ($p = 0.003$). Similarly, in the evaluation of all patients, it was found that there was an increase in the number of pathogens grown in respiratory PCR with a decrease in PDW value. ($p = 0.015$). **Table IV** shows the results of the analysis. When only inpatients were evaluated, there was an increase in platelet count and the number of pathogens grown, which led to a statistical difference ($p < 0.001$ and $p = 0.021$, respectively). **Table V** shows the results of the analysis. When the laboratory data of inpatient children were evaluated according to pathogen positive and negative; the lymphocyte count was higher in pathogen positive children. ($p = 0.053$). The platelet count was higher in pathogen positive children ($p < 0.001$). Similarly, the PDW value was lower in pathogen positive cases ($p = 0.003$). No significant difference was observed in other parameters. Detailed results are given in **table VI**. In the ROC analysis in **table VII**, the sensitivity and specificity of being positive for an upper respiratory tract pathogen was 62.78 and 57.03, respectively, when the patient was older than 173 months. The AUC+SE value was 0.578 ± 0.034 . When analyzed with the platelet count, the AUC+SE value was 0.641 ± 0.032 . The ROC Analysis is shown in **table VII**.

Discussion

In this study, we assessed respiratory the PCR evaluations of individuals admitted to the emergency department and outpatient clinic with upper respiratory tract infections during the pandemic period. As a result, pneumococci and Hib were the most frequently isolated agents. Simultaneously, it is noteworthy that cases, especially those positive for RSV, experienced significantly more hospitalizations. This study is important in terms of highlighting the most common upper respiratory tract infection agents during the pandemic.

Table I: General characteristics of the study group.

	n (%)
Male gender (%)	207 (54.9)
Hospitalized children (%)	308 (81.7)
Adenovirus positivity (%)	5 (1.3)
Human Metapneumovirus positivity (%)	5 (1.3)
Bocavirus positivity (%)	18 (4.8)
Influenza A and B positivity (%)	20 (5.3)
Parainfluenza Virus 1 positivity (%)	2 (0.5)
Parainfluenza Virus 2 positivity (%)	0 (0)
Parainfluenza Virus 3 positivity (%)	28 (7.4)
Parainfluenza Virus 4 positivity (%)	0 (0)
Respiratory Syncytial Virus A/B positivity (%)	37 (9.8)
Bordetella pertussis positivity (%)	3 (0.8)
Mycoplasma pneumoniae positivity (%)	0 (0)
SARS-CoV-2 positivity (%)	19 (5)
Parvovirus positivity (%)	2 (0.5)
Legionella Pneumophila positivity (%)	0 (0)
Chlamydia pneumoniae positivity (%)	0 (0)
Haemophilus influenzae positivity (%)	82 (21.8)
Streptococcus Pneumoniae positivity (%)	99 (26.3)
Acute upper tract infection positivity (%)	223 (59.2)

Table II: Comparison of inpatient and outpatient children.

	Inpatients (n=308)	Outpatients (n=69)	p
Male gender (%)	167 (54.2)	40 (58)	0.595 ^c
Age (month), median (min / max)	174 (168 / 179)	42 (13 / 172)	<0.001 ^u
Adenovirus (Positive), n (%)	5 (1.6)	-	0.589 ^f
Human Metapneumovirus (Positive), n (%)	5 (1.6)	-	0.589 ^f
Bocavirus (Positive), n (%)	16 (5.2)	2 (2.9)	0.546 ^f
Influenza A (Positive), n (%)	15 (4.9)	4 (5.8)	0.761 ^f
Parainfluenza Virus 1 (Positive), n (%)	1 (0.3)	1 (1.4)	NS
Parainfluenza Virus 2 (Positive), n (%)	-	-	NS
Parainfluenza Virus 3 (Positive), n (%)	23 (7.5)	5 (7.2)	0.999 ^c
Parainfluenza Virus 4 (Positive), n (%)	-	-	NS
Respiratory Syncytial Virus A/B (Positive), n (%)	33 (10.7)	4 (5.8)	0.267 ^c
Bordetella pertussis (Positive), n (%)	3 (1)	-	-
Mycoplasma pneumoniae (Positive), n (%)	-	-	NS
SARS-CoV-2 (Positive), n (%)	15 (4.9)	4 (5.8)	0.761 ^f
Parvovirus (Positive), n (%)	1 (0.3)	1 (1.4)	NS
Haemophilus influenzae (Positive), n (%)	66 (21.4)	16 (23.2)	0.872 ^c
Streptococcus Pneumoniae (Positive), n (%)	84 (27.3)	15 (21.7)	0.369 ^c
Acute Upper Respiratory Tract Infection Positivity n (%)	180 (58.4)	43 (62.3)	0.590 ^c
WBC count, median (min / max)	12.37 (1.18 / 33)	12.35 (1.62 / 31.79)	0.786 ^u
Neutrophil, median (min / max)	5.4 (0.27 / 30.79)	5.88 (1.41 / 22.31)	0.278 ^u
Lymn, median (min / max)	4.66 (0.42 / 18.73)	4.31 (0.77 / 18.73)	0.864 ^u
Nlr, median (min / max)	1.15 (0.09 / 22.6)	1.59 (0.19 / 15)	0.413 ^u
RDW-CV, median (min / max)	14.5 (11.4 / 25.9)	14.4 (11.6 / 25.7)	0.966 ^u
Plt count, median (min / max)	370 (33 / 1054)	383 (112 / 882)	0.537 ^u
Mpv, median (min / max)	9.2 (6.8 / 13.8)	9.2 (7.2 / 13.2)	0.908 ^u
Pdw, median (min / max)	16 (10.3 / 17.6)	16 (15.2 / 17.3)	0.623 ^u
Alt (GPT), median (min / max)	18 (6 / 517.8)	17.6 (6 / 517.8)	0.882 ^u
Ast (GOT), median (min / max)	34.85 (11 / 1381.9)	35 (15 / 134)	0.983 ^u
Crp, median (min / max)	3.9 (0.2 / 213.5)	3.2 (2 / 213.5)	0.673 ^u

^f Fisher Exact Test (Monte Carlo), ^c Pearson Chi Square Test (Monte Carlo), ^u Mann Whitney U Test (Monte Carlo), min: Minimum, max: Maximum

Table III: Correlation analysis of inpatient and outpatient children.

	Filter Group: Inpatient		Filter Group: Outpatient	
	Acute Upper Respiratory Tract Infection Number		Acute Upper Respiratory Tract Infection Number	
	r	p	r	p
WBC count	0.05	0.383	-0.197	0.104
Neutrophil count	0.017	0.765	-0.226	0.061
Lyn	0.113	0.047	0.006	0.96
NLR (	-0.064	0.263	-0.139	0.255
RDW-CV	-0.005	0.926	-0.12	0.324
Platelet count	0.228	<0.001	-0.063	0.61
MPV	-0.135	0.018	0.073	0.553
PDW	-0.174	0.002	-0.088	0.474
ALT (SGPT, mg/dL)	-0.034	0.558	-0.113	0.354
AST (SGOT, mg/dL)	0.015	0.787	-0.222	0.067
CRP (mg/dL)	0.02	0.722	-0.045	0.715
LDH (Lactate Dehydrogenase)	-0.014	0.808	-0.157	0.197

Spearman rho correlation Test, r: correlation coefficient

Table IV: Analysis of laboratory parameters according to number of respiratory tract pathogens.

Number of Acute Upper Respiratory Tract Pathogens (Total)			Plt count	MPV	PDW
			Median (Min/max)	Median (Min/max)	Median (Min/max)
	0	(n = 154)	337 (33 / 882)	9.3 (6.8 / 13.8)	16.1 (10.3 / 17.6)
	1	(n = 140)	391.5 (68 / 1054)	9.1 (7.2 / 13.2)	16 (14.5 / 17.2)
	2	(n = 65)	392 (44 / 778)	9 (7 / 12.5)	15.8 (15.1 / 17.2)
	≥3	(n = 18)	436 (267 / 655)	9.1 (7.2 / 12)	15.7 (15.1 / 17)
p value			0.003	0.252	0.015
pairwise comparison	0 vs 1		0.018	NS.	0.025
	0 vs 2		NS.	NS.	0.016
	0 vs ≥3		NS.	NS.	0.032
	1 vs 2		NS.	NS.	NS.
	1 vs ≥3		NS.	NS.	NS.
	2 vs ≥3		NS.	NS.	NS.

Kruskal Wallis H Test (Monte Carlo); Post hoc Test: Dunn's Test, min: Minimum, max: Maximum, NS.:Not significant

Table V: Analysis of laboratory parameters according to number of respiratory tract pathogens.

Number of Acute Upper Respiratory Tract Pathogens (Inpatient)			Lym	Plt sayısı	Mpv	Pdw
			Median (Min/max)	Median (Min/max)	Median (Min/max)	Median (Min/max)
	0	(n = 154)	4.22 (0.42 / 14.42)	327.5 (33 / 882)	9.3 (6.8 / 13.8)	16.1 (10.3 / 17.6)
	1	(n = 140)	4.82 (0.45 / 16.75)	395.5 (68 / 1054)	9 (7.4 / 13.2)	15.95 (14.5 / 17.2)
	2	(n = 65)	5.01 (1.26 / 18.73)	397 (44 / 778)	8.95 (7 / 12.5)	15.8 (15.1 / 17.2)
	≥3	(n = 18)	5.36 (1.93 / 13.73)	436 (267 / 655)	9.1 (7.2 / 12)	15.7 (15.1 / 17)
p value			0.224	<0.001	0.108	0.021
pairwise comparison	0 vs 1		NS.	0.002	NS.	0.021
	0 vs 2		NS.	0.045	NS.	0.023
	0 vs ≥3		NS.	0.021	NS.	0.035
	1 vs 2		NS.	NS.	NS.	NS.
	1 vs ≥3		NS.	NS.	NS.	NS.
	2 vs ≥3		NS.	NS.	NS.	NS.

Kruskal Wallis H Test (Monte Carlo); Post hoc Test: Dunn's Test, min: Minimum, max: Maximum, NS.:Not significant

Table VI: Laboratory Analysis of the Study Groups.

	Inpatient			Outpatient			Total		
	No Acute URTI	Acute URTI Positivity	p	No Acute URTI	Acute URTI Positivity	p	No Acute URTI	Acute URTI Positivity	p
	(n = 128)	(n = 180)		(n = 26)	(n = 43)		(n = 154)	(n = 233)	
	median (min/max)	median (min/max)		median (min/max)	median (min/max)		median (min/max)	median (min/max)	
WBC count	12.27 (1.18/33)	12.64 (3.69/30.85)	0.934	13.17 (1.62/25.64)	11.86 (4.89/31.79)	0.680	12.37 (1.18/33)	12.35 (3.69/31.79)	0.951
Neut	5.57 (0.27/30.79)	5.29 (0.39/21.97)	0.826	7.07 (2.08/18.37)	5.45 (1.41/22.31)	0.395	5.72 (0.27/30.79)	5.39 (0.39/22.31)	0.553
Lym	4.22 (0.42/14.42)	5.01 (0.45/18.73)	0.053	3.98 (0.77/18.73)	4.83 (1.26/13.5)	0.398	4.19 (0.42/18.73)	5 (0.45/18.73)	0.035
Nlr	1.32 (0.09/22.6)	1.09 (0.1/11.89)	0.175	1.85 (0.2/15)	1.48 (0.19/10.8)	0.312	1.42 (0.09/22.6)	1.09 (0.1/11.89)	0.100
RDW-CV	14.75 (11.4/25.7)	14.4 (11.6/25.9)	0.233	15.1 (11.6/19.2)	14.1 (11.9/25.7)	0.237	14.85 (11.4/25.7)	14.4 (11.6/25.9)	0.101
Plt count	327.5 (33/882)	397.5 (44/1054)	<0.001	394 (148/778)	369 (112/882)	0.484	337 (33/882)	392 (44/1054)	<0.001
Mpv	9.3 (6.8/13.8)	9 (7/13.2)	0.013	9.05 (7.8/13.2)	9.2 (7.2/11.6)	0.497	9.3 (6.8/13.8)	9.1 (7/13.2)	0.051
Pdw	16.1 (10.3/17.6)	15.9 (14.5/17.2)	0.003	16.05 (15.2/17.3)	16 (15.2/16.9)	0.564	16.1 (10.3/17.6)	15.9 (14.5/17.2)	0.002
Alt (GPT)	17.7 (6/481.5)	18 (6/517.8)	0.968	17.35 (8/110.6)	18 (6/517.8)	0.515	17.5 (6/481.5)	18 (6/517.8)	0.747
Ast (GOT)	35 (12.8/586.8)	34.8 (11/1381.9)	0.738	39.05 (15.3/87)	34 (15/134)	0.123	35.25 (12.8/586.8)	34.8 (11/1381.9)	0.756
Crp	2.8 (0.2/213.5)	4.3 (2/161.6)	0.871	4.25 (2/63.6)	2 (2/213.5)	0.870	3.3 (0.2/213.5)	3.8 (2/213.5)	0.851
Ldh	333 (1.01/1961)	337.5 (1.67/2508)	0.573	371.5 (173/1235)	330 (122/873)	0.159	338 (1.01/1961)	335 (1.67/2508)	0.286
(Lactate Dehydrogenaz)									

Mann Whitney U Test (Monte Carlo), min: Minimum, max: Maximum

Table VII: ROC Analysis according to acute upper respiratory infection positivity.

Filter Grup: Inpatient Dependent Variable: Acute Upper Respiratory Tract Infection positivity Reference Groups : Positive	Cut off	Sensitivity	Specificity	+PV	-PV	AUC ± SE.	P
Age (Mounth)	> 173	62.78	57.03	67.3	52.1	0.578±0.034	0.021
Lym	> 5.66	43.3	69.53	66.7	46.6	0.564±0.033	0.053
Plt count	> 261	85	36.72	65.4	63.5	0.641±0.032	<0.001
Mpv	≤ 9.1	57.22	61.72	67.8	50.6	0.581±0.033	0.014
Pdw	≤ 16.2	73.89	45.31	65.5	55.2	0.600±0.033	0.002

ROC (Receiver Operating Curve) Analysis (Honley&Mc Nell - Youden index J), AUC: Area under the ROC curve, SE: Standard Error, +PV: Positive Predictive Value, -PV: Negative Predictive Value

Antibacterial medicines are used to treat otitis media, which is the most common respiratory tract infection in infants and early childhood. The pneumococcus, *Streptococcus pneumoniae*, is a major global cause of meningitis, sepsis, and community-acquired pneumonia (CAP) even in the presence of several efficacious vaccinations. Pneumococcal infection becomes invasive when bacteria enter the lungs by aspiration⁷. This encapsulated, gram-positive bacterium colonizes the human nasopharynx asymptomatically, and its carriage can endure for months at a time. When susceptible people aspirate pneumococci, which are often the very young and old, it can cause pneumonia and then invasive pneumococcal disease (IPD). Approximately 40% of children and 15% of adults are colonized at any given moment. The annual burden of IPD worldwide is estimated to be 14.5 million cases, with 800,000 fatalities in children under the age of five and a case fatality rate in the elderly above 20%⁸.

S. pneumoniae is predominantly seen as lancet-shaped diplococci in sputum and blood samples from people with IPD; this is also the morphology seen when the bacteria grow planktonically in a medium. The growth in short chains or diplococci is now recognized to assist *S. pneumoniae* in avoiding complement deposition and opsonophagocytosis mediated by stochastic alternative pathways⁹. In this study, pneumococci were found to be the most common upper respiratory tract infection agent. Moreover, it was also found to be the most common upper respiratory tract agent in hospitalized children.

Nonencapsulated *H. influenzae* (nHi) causes the majority of invasive *H. influenzae* infections in all age groups and is linked to a greater case fatality in nations with established *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) vaccination programs. Recently, a conjugate pneumococcal vaccine was approved, offering possible protection against invasive *H. influenzae* infections as well. We obviously showed that the upper respiratory tract microbiome is the cause of LRTIs in children, especially in young children¹⁰.

In the first year of life, pneumonia and bronchiolitis are most frequently caused by the paramyxovirus RSV. In US research, 17 out of 1,000 children under 6 months had inpatient treatment for RSV¹¹. Moreover, even in cases where patients have taken palivizumab as a preventive measure, RSV still results in apnea in newborns and early infants¹². RSV is linked to greater levels of mortality in the first year of life than influenza (3.1 vs 0.3 deaths per 100 000 person-years). RSV-PCR can be performed if an acute suspicion of RSV infection exists and the quick RSV test comes out negative. Several additional infections, such as hMPV, can also cause bronchiolitis, hence multiplex-PCR should be employed in these situations. It is common for RSV to engage in co-infection with other respiratory viruses, potentially intensifying the illness¹³. Additionally, co-infection between *Bordetella pertussis* and RSV has been observed¹⁴. Lobar

pneumonia, a well-known side effect of RSV infections, is caused by *Staphylococcus aureus*¹⁵ and *Streptococcus pneumoniae*¹⁶. As a matter of fact, almost all of the RSV positive cases in our study were hospitalized and treated. RSV was the most important upper respiratory tract infection agent during the pandemic period.

Currently, there are six distinct species of human pathogenic coronavirus (HCoV). In the 1960s, HCoV-229E and HCoV-OC43 were identified. They often result in mild upper respiratory tract diseases¹⁷. Following the 2003 SARS pandemic (severe acute respiratory syndrome) with SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-HKU1 were reported in 2004 and 2005, respectively¹⁷. MERS-CoV is the causative agent of Middle Eastern Respiratory Syndrome (MERS)¹⁸. The majority of multiplex-PCR techniques now in use are capable of distinguishing between HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, and HCoV-HKU1. The global outbreak of SARS-CoV-2 in 2020 marked a significant upper respiratory tract infection within the pediatric age group. Zhou et al.¹⁹ reported 969 cases of MIS-C among 3,073 participants across twelve studies. In terms of hematological parameters, MIS-C patients exhibited comparable levels of hemoglobin (Hb) and absolute neutrophil count (ANC) but lower counts of leukocytes, absolute lymphocyte count, and platelets (PLT) compared to KD patients. Separate analysis for SARS-CoV-2 was not performed in this study, which can be considered a limitation of our study.

Children's viral respiratory tract infections can reduce platelet size, most likely by inhibiting platelet activation. The complete blood count (CBC) has already determined and made accessible the PLT indices, which can provide valuable information. While PLT in the RTI groups was comparable, it was noticeably higher in the pathogen positive group compared to that in the pathogen negative group. Additionally children with pathogen positive RTIs had higher platelet counts in this research, which may indicate that the PLTs are active. A positive acute phase reactant was Mean Platelet Volume (MPV). Increased platelet activity and thus more severe inflammation brought on by a particular infection result in a larger MPV²⁰. This indicates that, in contrast to the pathogen negative patients, the platelets retain their size but exhibit more variability in response to infections. We need to analyze the platelet response to inflammation/infection in order to understand these findings. Megakaryocyte cytoplasmic pieces make up platelets. The MPV has been thoroughly tested in a number of medical disorders as well as in healthy individuals¹⁷. The impact of many hormonal and immunological factors on the megakaryocytes result in the control of platelet formation and maturity. The primary regulator, thrombopoietin, has a favorable correlation with PLT but not with MPV²¹. Platelets undergo activation in various pathological conditions²². In specific instances, this process may be linked to elevated thrombopoietin production, while various inflammatory conditions result in an augmentation of platelet size and quantity

during thrombopoiesis. Thrombocytopenia occurs when platelets move to the site of inflammation and are consumed there. Increased MPV, which has been noted in a number of inflammatory illnesses, such as RA and Mediterranean fever^{17,23}, is linked to platelet activation. Karadag-Oncel et al²⁴ suggested that MPV could be a valuable predictor for identifying community-acquired pneumonia but may not be indicative of illness severity or the need for hospitalization. Feketea et al²⁵ assessed the platelet response to viral respiratory tract infection in children between the ages of 4 and 16 years, including 21 healthy children of the same age and 32 with influenza and 27 with non-influenza viral infections determined by nasopharyngeal swab testing. When the blood count was compared, PLT and platelet mass (PLT*MPV) were shown to be lower in the influenza group, whereas MPV in the non-influenza group was considerably lower. However,, the platelet count was found to be higher in pathogen positive children in this study ($p<0.001$). When analyzed with the platelet count, the AUC±SE value was 0.641 ± 0.032 . In our study, the analysis of pathogen positivity in upper respiratory tract infections when the MPV value was ≤ 9.1 was conducted using ROC, revealing an AUC±SE of 0.581 ± 0.033 . The limiting features of our study are the small case series and single center. Similar results were obtained with previous

studies. Multicenter studies with large case series will give us more information about upper respiratory tract infections especially in children.

In conclusion when diagnosing children with severe respiratory infections, the detectability of viral nucleic acids plays a significant role. For these highly sensitive diagnostic tests to be used optimally, primary viral infections must be distinguished from bacterial superinfections.

Authorship statement

Hakan Onur: Conceptualization, Project administration, Formal analysis, Investigation, Writing - Original Draft,. Müsemma Alagöz Karabel: Methodology, Investigation, Writing - Original Draft. Arzu Rahmanali Onur: Validation, Resources, Formal analysis: Investigation.

The statement of conflicts of interest

There is no conflict of interest between authors.

Funding/ Grant support

No

References

1. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet* 2003;361:51-9.
2. Baba MA, Kharbach A, Achbani A, Naciri A, Nejmeddine M. The knowledge and attitudes of nursing students towards nosocomial infections in Morocco. *Academic Journal of Health Sciences- Medicina Balear* 2023; 38(3):66-72.
3. Helenius KK, Laine MK, Tähtinen PA, Lahti E, Ruohola A. Tympanometry in discrimination of otoscopic diagnoses in young ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1003-6.
4. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/ clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics*. 2009;124:9-15.
5. Cabrera-Pivaral CE. Clinical and social importance of stool RT-PCR: a follow-up test for COVID-19 and long COVID-19. *Cir Cir*. 2023;91(5):721-2.
6. Soysal B, Alkan Ozdemir S, Gönüllü A, Kalkanlı O, Ayhan FY. Evaluation of neonates with non-Covid 19 pneumonia admitted to the neonatal intensive care unit during the Covid 19 pandemic, Turkey, Izmir 2020-2021. *J Pediatr Infect Dis* 2022;17(05): 242-7
7. Jiménez-Morales S, Pérez-Amado CJ, Montúfar-Robles I, Fragoso JM, Aranda-Urbe IS, Ramos-Puga DA, et al. Importance of the SARS-CoV-2 genome and spike protein in the immunopathogenesis of COVID-19 and in the efficacy of vaccines. *Cir Cir*. 2023;91(2):26876.
8. Blanchette, K. A., and Orihuela, C. J. Future perspective on host-pathogen interactions during bacterial biofilm formation within the nasopharynx. *Future Microbiol*. 2012; 7:227-239.
9. Cundell DR, Gerard NP, Gerard C, Idanpaan-Heikkilä I, Tuomanen EI. Streptococcus pneumoniae anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor. *Nature* 1995;377:435-8.
10. Man WH, Houten M, Merelle ME, Vlieger AM, Mei Ling J N Chu , Nicolaas J G Jansen, et al. Bacterial and viral respiratory tract microbiota and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: a matched case-control study. *Lancet Respir Med* 2019;7(5):417-6.
11. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, Lohr KN. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Feb;158(2):119-26. doi: 10.1001/archpedi.158.2.119.

12. Liebelt EL, Qi K, Harvey K. Diagnostic testing for serious bacterial infections in infants aged 90 days or younger with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153: 525-30.
13. Harada Y, Kinoshita F, Yoshida LM, Minh le N, Suzuki M, Morimoto K, et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J*. 2013 May;32(5):441-5. doi: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c.
14. Nuolivirta K, Koponen P, He Q, Halkosalo A, Korppi M, Vesikari T, et al. Bordetella pertussis infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Nov;29(11):1013-5.
15. Stockman LJ, Reed C, Kallen AJ, Finelli L, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus and Staphylococcus aureus coinfection in children hospitalized with pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 1048–50.
16. Stensballe LG, Hjulster T, Andersen A, Kaltoft M, Ravn H, Aaby P, Simoes EA. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection and invasive pneumococcal disease in Danish children aged <2 years: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 15;46(8):1165-71. doi: 10.1086/529438.
17. Pyrc K, Berkhout B, van der Hoek L. Antiviral strategies against human coronaviruses. *Infect Disord Drug Targets* 2007;7: 59-66.
18. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367: 1814-20.
19. Zhou C, Zhao Y, Wang X, Huang Y, Tang X, Tang L. Laboratory parameters between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki Disease. *Pediatr Pulmonol* 2021;56(12):3688-3698.
20. Lee IR, Shin JI, Park SJ, Oh JY, Kim HJ. Mean platelet volume in young children with urinary tract infection. *Sci Rep*. 2015;5:18072.
21. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood*. 1995;86:419-31.
22. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han YJ. Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. *Biomed Res Int*. 2016;9060143.
23. Afsar N, Afroze I, Tahniath H, Abid Z. Role of Mean platelet Volume as an adjunct in evaluation of acute inflammation. *Ann Pathol Lab Med*. 2017;4:A466-9.
24. Karadag-Oncel E, Ozsurekci Y, Kara A, Karahan S, Cengiz AB, Ceyhan M. The value of mean platelet volume in the determination of community acquired pneumonia in children. *Ital J Pediatr*. 2013; 39:16.
25. Feketea G, Vlach A, Pop RM, Bocsan IC, Stanciu LA, Buzoianu AD, et al. Relationship Between Vitamin D Level and Platelet Parameters in Children With Viral Respiratory Infections. *Front Pediatr* 2022;7:10:824959.

ORIGINAL

Investigating the relationship between depression and disability and factors affecting it in patients with multiple sclerosis

Investigación de la relación entre depresión y discapacidad y los factores que la afectan en pacientes con esclerosis múltiple

Seyed Hossein Aghamiri¹ , Amir Adibi² , Masoumeh Otaghi³ 

1. Assistant Professor of Neurology, Department of Neurology, School of Medicine, Imam Hossein Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran 2. Assistant Professor of Psychiatry, School of Medicine, Shahid Mostafa Khomaei Hospital, Ilam University of Medical sciences, Ilam, Iran 3. Associate Professor of Nursing, Department of Nursing, School of Nursing and Midwifery, Ilam University of Medical sciences, Ilam, Iran.

Corresponding author

Masoumeh Otaghi

E-mail: masoomehotaghi@gmail.com

Received: 30 - VI - 2024

Accepted: 22 - VII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.75

Abstract

Background: Problems such as the chronicity of the nature of multiple sclerosis (MS), the uncertain prognosis of the disease, the lack of definitive treatment, and the onset of the disease at a young age cause mental disorder, including depression, in MS patients.

Objectives: Considering the prevalence of MS in Iran, this study was conducted with the aim of determining the prevalence of depression, disability and factors affecting it in patients with MS.

Methods: In this cross-sectional descriptive study that was conducted in the group of patients with MS, 380 patients with MS were included in the study. The diagnosis of MS disease is based on physical examination, clinical symptoms and diagnostic tests that help the treating physician to definitively confirm MS disease. The tools used included demographic profile form, Beck depression questionnaire and EDSS disability tool. In this study, patients with MS in Ilam who referred to clinics and educational centers were included in the study. At first, the conditions of conducting the research were explained to the patients, and after explaining the objectives of the research to the patients in a language understandable to the patients and obtaining informed consent for the patients, the questioning began. Then the data from this study was entered into SPSS 16 software and data analysis was done using statistical tests.

Results: Result showed, most of the patients in the study were male with a rate of 61.8%, in the age limit of 29 to 37 years with a rate of 48.9%, and a history of hospitalization with a rate of 67.1%. also result showed, 91(32.5) of patients were in normal depression level, 44(15.7) in mild depression level, 99(35.4) in moderate depression level and 46(16.4) in severe depression level. Also, mean (SD) depression score was 20.36 (12.77) and disability score was 3.35 (1.78). about relationship between disability and depression, result showed if the disability score increases, the depression score of the patients increases.

Conclusions: Considering the high prevalence of depression and disability in patients with MS, it is necessary to carry out necessary interventions to reduce depression and disability in patients.

Key words: Multiple sclerosis, Depression, Disability.

Resumen

Antecedentes: Problemas como la cronicidad de la naturaleza de la esclerosis múltiple (EM), el pronóstico incierto de la enfermedad, la falta de tratamiento definitivo y el inicio de la enfermedad a una edad temprana causan trastornos mentales, incluida la depresión, en los pacientes con EM.

Objetivos: Teniendo en cuenta la prevalencia de la EM en Irán, se realizó este estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de la depresión, la discapacidad y los factores que la afectan en pacientes con EM.

Métodos: En este estudio descriptivo transversal que se realizó en el grupo de pacientes con EM, se incluyeron en el estudio 380 pacientes con EM. El diagnóstico de la enfermedad de EM se basa en el examen físico, los síntomas clínicos y las pruebas diagnósticas que ayudan al médico tratante a confirmar definitivamente la enfermedad de EM. Las herramientas utilizadas fueron el formulario de perfil demográfico, el cuestionario de depresión de Beck y la herramienta de discapacidad EDSS. En este estudio se incluyeron pacientes con EM de Ilam remitidos a clínicas y centros educativos. En primer lugar, se explicaron a los pacientes las condiciones de realización de la investigación y, tras explicarles los objetivos de la investigación en un lenguaje comprensible para ellos y obtener su consentimiento informado, se inició el interrogatorio. A continuación, los datos del estudio se introdujeron en el programa informático SPSS 16 y se analizaron mediante pruebas estadísticas.

Resultados: Los resultados mostraron que la mayoría de los pacientes del estudio eran varones con una tasa del 61,8%, en el límite de edad de 29 a 37 años con una tasa del 48,9%, y un historial de hospitalización con una tasa del 67,1%. También los resultados mostraron que 91 (32,5) de los pacientes estaban en un nivel de depresión normal, 44 (15,7) en un nivel de depresión leve, 99 (35,4) en un nivel de depresión moderada y 46 (16,4) en un nivel de depresión grave. Además, la puntuación media (DE) de depresión fue de 20,36 (12,77) y la puntuación de discapacidad fue de 3,35 (1,78). En cuanto a la relación entre discapacidad y depresión, los resultados mostraron que si la puntuación de discapacidad aumenta, la puntuación de depresión de los pacientes también aumenta.

Conclusiones: Teniendo en cuenta la alta prevalencia de depresión y discapacidad en pacientes con EM, es necesario llevar a cabo las intervenciones necesarias para reducir la depresión y la discapacidad en los pacientes.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, Depresión, Discapacidad.

Cite as: Hossein Aghamiri S, Adibi A, Otaghi M. Investigating the relationship between depression and disability and factors affecting it in patients with multiple sclerosis. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 75-80 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.75

Background

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic inflammatory autoimmune disease of the central nervous system, which is associated with a series of injuries including demyelination of neurons, destruction of the nervous system, and the inability to communicate parts of the nervous system, leading to numerous physical problems. And it becomes mental^{1,2}. This disease is debilitating and due to its chronicity, it can cause sensory system disorder and equilibrium system disruption by destroying the myelin sheath and in more severe cases, by damaging the axons³.

Considering that MS affects different areas of the nervous system, it can cause different symptoms. In MS, the course of symptoms is different. So that the range of MS symptoms has varied from mild to severe and from transient to chronic. Some of the common symptoms of MS include sensorimotor disorders, vision disorders, speech disorders, and a combination of the mentioned symptoms^{4,5}.

The prevalence of MS in women is higher than in men and geographically, it has different prevalence in different areas. So that the prevalence of MS in women is 2.8 to 3.6 times higher. In the world, more than 2.5 million people are suffering from this disease and according to the statistics, about 5000 new cases of this disease are detected annually⁶.

Having basic epidemiological information helps a lot to quickly identify and diagnose and control disease complications^{4,5}. In order to move and maintain daily life activities, maintaining balance is very important. Balance disorder is one of the most debilitating symptoms of MS that about 75% of patients suffer from it during the course of the disease⁷⁻⁹. Patients with MS have many underlying diseases that may potentially delay the correct diagnosis of the disease, aggravate the disability and disrupt the patient's quality of life¹⁰. Also, according to epidemiological studies, suffering from MS increases the risk of cerebrovascular disease and vascular diseases that lead to neurodegeneration.

Problems such as the chronic nature of this disease, the uncertain prognosis of the disease, the lack of definitive treatment, and the onset of the disease at a young age cause mental disorders in patients with MS¹¹. Depression is one of the complications of MS and has a high prevalence in these patients. The prevalence of depression in the general population is reported to be about 16%, while there have been various reports in MS patients, all of which indicate high levels of depression in these patients. So that Walton et al reported that among 2.8 million patients with MS, about 25 to 54% suffer from depression^{12,13}.

The causes of depression can be due to the patient's weak coping mechanisms as well as immunological or biological mechanisms in the patient. On the other hand, the disease has negative effects on the functioning of the brain, and with neuroinflammation, dysfunction of synapses and also structural changes in the brain can cause depression¹⁴⁻¹⁶. Depression in these patients can cause job loss, increase the risk of suicide, lack of proper management of the disease, and lack of compliance with proper treatment¹⁷.

MS is one of the main causes of non-traumatic disability in young people. In fact, MS is one of the most debilitating chronic neurological diseases, and the clinical manifestations of patients are related to various factors, including the location of the nerve. Disability has a very strong impact on the patient's life and performance and sometimes leads to the patient's disability. So that most of these patients, even if they have mild disability, experience complications such as urinary disorders and sexual impotence¹⁸⁻²⁰.

Objectives

Considering the prevalence of MS in Iran, this study was conducted with the aim of determining the prevalence of depression, disability and factors affecting it in patients with MS.

Methods

In this cross-sectional descriptive study that was conducted in the group of patients with MS, 380 patients with MS were included in the study. The diagnosis of MS disease is based on physical examination, clinical symptoms and diagnostic tests that help the treating physician to definitively confirm MS disease.

The inclusion criteria included a definite diagnosis of MS, the patient being in the age range of 25 to 65 years, and a history of at least 6 months of MS disease. Exclusion criteria included any known mental illness, divorce, and known disability in addition to MS.

The tools of this study include the following:

Demographic profile form: including age, gender, number of children, height, weight, marital status, sufficient income, occupation and information related to the disease (duration of disease, frequency of disease recurrence, number of hospitalizations during the last year, the most important problem Debilitating disease, suffering from other diseases, the type of drugs used, the state of disability. The mentioned tool was taken from the study of Dehghan et al.

Beck Depression Questionnaire: This questionnaire has 21 questions, the lowest score for each of the 21 questions is zero and the highest score for each question is 3. The scoring for this tool was such that if patients with MS scored less than or equal to 14 as a very low or normal level of depression, a score of 14-19 as mild depression, and a score of 20-28 as moderate depression. and a score of 29-63 is considered as severe depression level^{21,22}.

EDSS disability severity questionnaire: This grading scale measures from one to ten. If the score is zero, it means a normal neurological examination, and a score of 10 means death due to MS²³.

In this study, patients with MS in Ilam who referred to clinics and educational centers were included in the study. At first, the conditions of conducting the research were explained to the patients, and after explaining the objectives of the research to the patients in a language understandable to the patients and obtaining informed consent for the patients, the questioning began.

After obtaining permission from the University Research Ethics Committee with code IR.MEDILAM.REC.1398.115, the researcher entered the research environment and started asking questions. The

patients were assured that their information will be kept confidential and the data analysis will be reported as a whole. Then the data from this study was entered into SPSS 16 software and data analysis was done using descriptive and analytical statistical tests including frequency distribution, regression and ANO.

Results

Result showed, most of the patients in the study were male with a rate of 61.8%, in the age limit of 29 to 37 years with a rate of 48.9%, and a history of hospitalization with a rate of 67.1% (**Table I**).

Result showed, 91 (32.5) of patients were in normal depression level, 44 (15.7) in mild depression level, 99 (35.4) in moderate depression level and 46 (16.4) in severe depression level. Also, mean (SD) depression score was 20.36 (12.77) and disability score was 3.35 (1.78) (**Table II**).

The findings of **table III** show the relationship between depression and disability. According to the findings, there is a significant relationship between disability and depression, and if the disability score increases, the depression score of the patients increases (**Table III**).

Table I: Demographic characteristics of the research patients.

Variable		N	%
Gender	Male	173	61.8
	Female	107	38.2
Marital status	Have a wife	133	47.5
	Without wife	147	52.5
Age (Years)	20-28	113	40.4
	29-37	137	48.9
	38-45	30	10.7
Number of children	0	167	59.6
	1	77	27.5
	2	29	10.4
	3	7	2.5
Income adequacy	Appropriate	4	1.4
	Inappropriate	276	98.6
Employment status	Jobless	179	63.9
	Have a job	101	36.1
The duration of the disease	1-5	166	59.3
	6-10	97	34.6
	11-20	17	6.1
Frequency of disease recurrence	0	90	32.1
	1	78	27.9
	2	79	28.2
	>2	33	11.8
Hospital history	0	38	13.6
	1	188	67.1
	>1	54	19.3
History of other diseases	No	132	47.1
	Yes	148	52.9

Table II: Status of depression score based on demographic characteristics of patients.

Variable		M(SD)	Depression level based on Beck score			
			Normal	Mild	Medium	Severe
Gender	Male	19.33 (10.41)	54 (31.2)	27 (15.6)	80 (46.2)	12 (6.9)
	Female	22.01 (15.77)	37 (34.6)	17 (15.9)	19 (17.8)	34 (31.8)
P, F		0.001, 10.95				
Marital status	Have a wife	25.46 (12.01)	68 (51.1)	28 (21.1)	22 (16.5)	15 (11.3)
	Without wife	14.71 (11.3)	23 (15.6)	16 (10.9)	77 (52.4)	31 (21.1)
P, F		0.000, 59.98				
Age	20-28	20.83 (11.01)	27 (23.9)	21 (18.6)	56 (49.6)	9 (8)
	29-37	19.51 (14.13)	56 (40.9)	19(13.9)	33 (24.1)	29 (21.2)
	38-45	22.43 (12.48)	8 (26.7)	4 (13.3)	10 (33.3)	8 (26.7)
P, F		0.46, 0.76				
Income adequacy	Appropriate	20.75 (8.84)	1 (25)	0 (0)	3 (75)	0 (0)
	Inappropriate	20.35 (12.83)	90 (32.6)	44 (15.9)	96 (34.8)	46 (16.7)
P, F		0.36, 0.83				
Employment status	Jobless	20.58 (11.81)	53 (29.6)	25 (14)	73 (40.8)	28 (15.6)
	Have a job	19.96 (14.36)	38 (37.6)	19 (18.8)	26 (25.7)	18 (17.8)
P, F		0.07, 3.17				
The duration of the disease	1-5	18.43 (13.38)	72 (43.4)	21 (12.7)	44 (26.5)	29 (17.5)
	6-10	23.28 (11.76)	16 (16.5)	21 (21.6)	44 (45.4)	16 (16.5)
	11-20	22.41 (8.57)	3 (17.6)	2 (11.8)	11 (64.7)	1 (5.9)
P, F		0.009, 4.71				
Frequency of disease recurrence	0	21.02 (13.7)	30 (33.3)	12 (13.3)	27 (30)	21 (23.3)
	1	17.87 (13.48)	33 (43.3)	15 (19.2)	16 (20.5)	14 (17.9)
	2	21.07 (11.4)	22 (27.8)	13 (16.5)	37 (46.8)	7 (8.9)
	>2	22.72 (11.04)	6 (18.2)	4 (12.1)	19 (57.6)	4 (12.1)
P, F		0.20, 1.53				
Hospital history	0	22.21 (11.24)	10 (26.3)	4 (10.5)	18 (47.4)	6 (15.8)
	1	19.18 (13.55)	70 (37.2)	36 (19.1)	52 (27.7)	30 (16)
	>1	23.14 (10.34)	11 (20.4)	4 (7.4)	29 (53.7)	10 (18.5)
P, F		0.08, 2.5				
History of other diseases	No	18.55 (12.88)	53 (40.2)	21 (15.9)	41 (31.1)	17 (12.9)
	Yes	21.97 (12.49)	38 (25.7)	23 (15.5)	58 (39.2)	29 (19.6)
P, F		0.02, 5.07				

Table III: Examining the relationship between disability and depression in research patients.

Model	Sum of Squares	Mean Square	R	R Square	Adjusted R Square	F	Sig.
Regression	3096.823	3096.823	.261	.068	.065	20.298	.000
Residual	42413.744	152.567					
Total	45510.568						

Discussion

Depression and disability are two very important complications of chronic diseases²⁶⁻²⁸. For this reason, this study was conducted with the aim of investigating the relationship between depression and disability in patients with MS. According to the findings, the prevalence of depression and disability was reported higher in women than in men. In Wood et al.'s cohort study, the prevalence of depression and disability in women was higher than in men²⁹, in Karimi et al.'s study, the prevalence of depression in women was higher than in men [30], which is consistent with the results of this study.

According to the findings, 91 (32.5) of patients were in normal depression level, 44 (15.7) in mild depression level, 99 (35.4) in moderate depression level and 46 (16.4) in severe depression level. Also, mean (sd)

depression score was 20.36 (12.77) and disability score was 3.35 (1.78). In the meta-analysis study by Boeschoten et al., the sample size of 87,756 patients with MS was examined and analyzed in 58 articles.

In the mentioned study, it was reported that the overall prevalence of depression in 58 reviewed articles was equal to 30.5%. Also, out of 58 studies, 5 articles using the HADS tool (cut-off > 7) found the prevalence of depression to be 28.4%, and 4 articles using the HADS tool (cut-off > 10) found the prevalence of depression to be 15.5%. %, in the number of 4 articles using the BDI SF tool (cut-off >3), the prevalence of depression is equal to 47.8%, in the number of 3 articles using the BDI tool (cut-off >10), the prevalence of depression is equal to 33.4%, In 2 articles using the BDI-II tool (cut-off >19), the

prevalence of depression is 46.2%, in 7 articles using the CES-D tool (cut-off >16), the prevalence of depression is 37.5% and in The number of 4 articles using the PHQ-9 instrument (cut-off >9), the prevalence of depression was 23.9%¹⁴.

In the study of de Cerqueira et al., the prevalence of lifelong depression was high and equal to 36.6%. Also, patients have suicidal thoughts, which indicates their low mental health score³¹. In Wood et al.'s cohort study, 198 patients were followed up at intervals of 6 months to 2.5 years. According to the reported findings, the prevalence of depression was 18.5% and the prevalence of anxiety was 44.5% (29).

Also, in other studies in Iran, the prevalence of depression has been investigated and its prevalence has been reported to be high. So that in Karimi et al.'s study (Kermanshah), the prevalence of moderate depression equals 47.1% and severe depression equals 24.1%³⁰, in the study of Dehghan et al. (Iran) the prevalence of moderate depression equals 43.6% and the prevalence of severe depression equals 43.6%. It was reported as 29.2%²¹. The results of the mentioned studies are consistent with the results of this study on the prevalence of depression in patients with MS.

According to the findings, M(SD) disability score in patients with MS was equal to 3.35 (1.78). In the study by Kooranian et al. (Iran), 52.6% of patients had mild disability and 47.4% had moderate disability [18]. Also, in the study of Sangelaji et al., it was shown that 33.7% of patients had mild disability, 51.1% and 15.2% had severe disability³². The results of the studies conducted on the disability status of patients with MS are consistent with the results of this study regarding the high prevalence of disability in these patients.

According to the findings, there was a significant relationship between the prevalence of depression and disability. So that the prevalence of depression was reported to be higher in patients with higher reported disability. In the study of Lewis et al. in patients with MS, it was shown that the variables of depression, suicidal thoughts and disability in patients with MS have a high prevalence and these variables are related to each other³³. It was also shown in Dehghan et al.'s study that the prevalence of depression was higher in patients who had more severe disability²¹, which is consistent with the results of this study.

Conclusions

Considering the high prevalence of depression and disability in patients with MS, it is necessary to carry out necessary interventions to reduce depression and disability in patients.

Footnotes

Acknowledgments

We thank the ilam University of Medical sciences.

Footnotes

Authors' Contribution

SHA, MO, AD conceived the study, performed data analysis, and wrote the manuscript. SHA, MO, AD collected data and wrote the manuscript. SHA, MO, AD interpreted the results and wrote the manuscript. SHA, MO, AD designed the study, wrote, and edited the manuscript.

Conflict of Interests

Not Conflict of Interests

Data Reproducibility

The dataset presented in the study is available on request from the corresponding author during submission or after its publication. The data are not publicly available due to [confidentiality].

Ethical Approval

The current study was conducted after obtaining approval by the Ethics Committee of ilam University of Medical Sciences (IR.MEDILAM.REC.1398.115).

<https://ethics.research.ac.ir/ProposalCertificateEn.php?id=94661&Print=true&NoPrintHeader=true&NoPrintFooter=true&NoPrintPageBorder=true&Letter-Print=true>

Funding/Support

No funding was received.

Informed Consent: Informed consent was obtained.

References

1. Zahiraden A, Hayate M, Gadidi M, Samimi M. Survey of depression in chronic hemodialysis patients in Ardabil city. *Scientific Journal of Ardabil University of Medical Sciences* 2006, 5(3):256-259.
2. Mousavi A, Mohamadynejad P, Moghanibashi M. Association of Alu Insertion Polymorphism in Progesterone Receptor Gene with Risk of Multiple Sclerosis. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2023, 32(217):57-65.
3. Afshar B, Amini L, Nabavi SM, Mohammadnouri M, Jahanfar S, Hasani M. Effect of expressive writing on promotion of body image in women with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2021, 30(192):54-67.
4. Olek M: Multiple sclerosis: etiology, diagnosis, and new treatment strategies: Springer; 2007.
5. Kaisey M, Solomon AJ. Multiple Sclerosis Diagnostic Delay and Misdiagnosis. *Neurologic Clinics* 2024, 42(1):1-13.
6. Eskandari M, Rezakhani S, Behboodi M. Effectiveness of Acceptance and Commitment Therapy on Psychological Capital and Emotional Expression Styles in Women with Multiple Sclerosis. *Avicenna Journal of Neuro Psycho Physiology* 2021, 8(2):71-76.
7. Findling O, Sellner J, Meier N, Allum JH, Vibert D, Lienert C, Mattle HP. Trunk sway in mildly disabled multiple sclerosis patients with and without balance impairment. *Experimental brain research* 2011, 213:363-370.
8. Dumas M, Smolders C, Krampe RT. Task prioritization in aging: effects of sensory information on concurrent posture and memory performance. *Experimental Brain Research* 2008, 187:275-281.
9. Mahdizadeh A, Lokzadeh S, Riyahi A, Hosseini SA, Jalili N. The Investigation of Factors Affecting the Gait of the Patients Suffering From Multiple Sclerosis. *Archives of Rehabilitation* 2019, 20(1):64-73.
10. Ayaregar M, Hosseini M, Shakeri N, Ashktorab T, Zohari Anbouhi S. The effect of stretching exercises on the severity of restless legs syndrome symptoms in patients with multiple sclerosis. *Journal of Hayat* 2017, 23(1):7-16.
11. dashti Dehkordi a, yousefi H, Maghsoudi J, Etemadifar M. The Effects of Motivational Interviewing on Depression of Patients with Multiple Sclerosis Disease. *Journal of Nursing Education* 2017, 4(5):29-35.
12. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS. *Multiple Sclerosis Journal* 2020, 26(14):1816-1821.
13. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Bulloch AG, Wiens K, Wang J. Why is major depression prevalence not changing? *Journal of affective disorders* 2016, 190:93-97.
14. Boeschoten RE, Braamse AM, Beekman AT, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences* 2017, 372:331-341.
15. Pujol J, Bello J, Deus J, Marti-Vilalta J, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 1997, 49(4):1105-1110.
16. Alswat AM, Altirkistani BA, Alserihi AR, Baeshen OK, Alrushid ES, et al. The prevalence of major depression and generalized anxiety disorder in patients with multiple sclerosis in Saudi Arabia: A cross-sectional multicentered study. *Frontiers in Psychiatry* 2023, 14:1195101.
17. Young CA, Langdon D, Rog D, Chhetri SK, Tanasescu R, Kalra S, et al. Prevalence, treatment and correlates of depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2024, 87:105648.
18. Kooranian F, Foroughipour M, Khosravi A. Association of disability with urinary and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2018, 20(11):39-46.
19. Ruggieri S, Bharti K, Prosperini L, Gianni C, Petsas N, Tommasin S, et al. A comprehensive approach to disentangle the effect of cerebellar damage on physical disability in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology* 2020, 11:536415.
20. Mohammadi HR, Rajabi R, Jamshidbeigi Y, Rahmatian A, Otaghi M. Effect of using rituximab on disability in patients with multiple sclerosis. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry Research* 2024:1854-1860.
21. Dehghan A, Memarian R. Abundance of Stress, Anxiety and Depression in Multiple Sclerosis Patients. *Alborz University Medical Journal* 2013, 2(2):82-88.
22. Beck AT, Alford BA: Depression: Causes and treatment: University of Pennsylvania Press; 2009.
23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983, 33(11):1444-1452.
24. Hatefi M, Abdi A, Tarjoman A, Borji M. Prevalence of depression and pain among patients with spinal cord injury in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Trauma Monthly* 2019, 24(4):1-8.
25. Hatefi M, Vaisi-Raygani A, Borji M, Tarjoman A. Investigating the relationship between religious beliefs with care burden, stress, anxiety, and depression in caregivers of patients with spinal cord injuries. *Journal of religion and health* 2020, 59:1754-1765.
26. Stati S, Baba MA, Kharbach A, Achbani A, Fougner M, Khallouk A, Hanine I, Sabir M, el Omari F. Screen Addiction among nursing students during confinement in Morocco. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(1):92-98 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.01.92.
27. Hematababd NR. The relationship between internet addiction with social isolation and psychological well-being: a case study of female junior high school students of Rafsanjan, Iran. *Academic Journal of Health Sciences* 2022;37(1):11-6 doi: 10.3306/AJHS.2022.37.01.11
28. Bourne PA, Forbes CH, Hayles K, Young K, Bailey S-L, Walch S, et al. Maternal Mortality in Jamaica: A Quantitative Analysis using time-series data, 2002-2021. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(2):110-5 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.02.110
29. Lewis V, Williams K, Koko C, Woolmore J, Jones C, Powell T. Disability, depression and suicide ideation in people with multiple sclerosis. *Journal of affective disorders* 2017, 208:662-669.
30. Wood B, van der Mei I, Ponsonby A-L, Pittas F, Quinn S, Dwyer T, et al. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2013, 19(2):217-224.
31. Karimi S, Andayeshgar B, Khatony A. Prevalence of anxiety, depression, and stress in patients with multiple sclerosis in Kermanshah-Iran: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2020, 20(1):166.
32. de Cerqueira AC, de Andrade PS, Barreiros JMG, Teixeira AL, Nardi AE. Psychiatric disorders in patients with multiple sclerosis. *Comprehensive psychiatry* 2015, 63:10-14.
33. Sangelaji B, Salimi Y, Dastoorpour M, Mansouri T, Ashrafinia F, Esmaeilzadeh N, et al. The relationship between disability and quality of life in multiple sclerosis patients. *Health and Development Journal* 2013, 2(3):203-213.

ORIGINAL

Psychological and educational support strategies for individuals with disharmonious personality traits

Estrategias de apoyo psicológico y educativo para personas con rasgos de personalidad discordantes

Yuliia Shevchenko¹ , Olha Kovalova² , Hanna Varina² , Svitlana Dubiaha¹ , Volodymyr Huz¹ 

1. Department of Primary and Special Education, Educational and Scientific Institute of Social-Pedagogical and Artistic Education

2. Department of Psychology, Educational and Scientific Institute of Social-Pedagogical and Artistic Education

Bogdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Corresponding author

Yuliia Shevchenko

E-mail: Shevchenko_Yuliya@mspu.edu.ua

Received: 2 - VII - 2024

Accepted: 29 - VII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.81

Abstract

Background: The relevance of the research is determined by the problem of implementing timely and effective psycho-pedagogical support for children with special educational needs, and composition requires consolidating efforts from teachers, psychologists, and parents. The research aims to highlight the peculiarities of psycho-pedagogical support and correctional-developmental work with individuals with disharmonious personality compositions.

Methods: The research methods used include questionnaires and surveys, analysis of learning outcomes, experimental research, and evaluation of results. The calculation of the effectiveness indicators of the educational technology for children with a disharmonious personality composition in the experimental and control groups was carried out using the Student's t-test.

Results: The results showed that the basic level indicators increased by 17% in the experimental group and 22.7% in the control group. Meanwhile, the average level indicators in the experimental groups increased by 20.9% and in the control groups by 19.1%. As for the high level, the indicator in the experimental groups increased by 21.8%, while in the control groups, it increased by 15%. In this study, the empirical value of the Student's t-test $t(19.5)$ is within the significance zone, indicating that the proposed technology is effective.

Conclusions: Thus, the proposed concept of psycho-pedagogical support for the studied category of individuals encompasses using targeted online platforms and educational resources, stimulation practices, multimedia materials, adaptive individualised learning technologies, problem-oriented correction methods, and ensuring feedback composition and can significantly improve communicative skills, social behaviour, and overall learning level.

Key words: disharmonious development, personality, psychological and pedagogical support, psychopathy, behavioural and emotional disorders.

Resumen

Antecedentes: La pertinencia de la investigación está determinada por el problema de la aplicación oportuna y eficaz del apoyo psicopedagógico a los niños con necesidades educativas especiales y la composición requiere la consolidación de los esfuerzos de los maestros, psicólogos y padres. La investigación pretende poner de relieve las peculiaridades del apoyo psicopedagógico y del trabajo correccional-desarrollador con individuos con composiciones de personalidad disarmónicas.

Métodos: Los métodos de investigación utilizados incluyen cuestionarios y encuestas, análisis de los resultados del aprendizaje, investigación experimental y evaluación de los resultados. El cálculo de los indicadores de eficacia de la tecnología educativa para niños con una composición de personalidad disarmónica en los grupos experimental y de control se llevó a cabo mediante la prueba t de Student.

Resultados: Los resultados mostraron que los indicadores de nivel básico aumentaron un 17% en el grupo experimental y un 22,7% en el grupo de control. Por su parte, los indicadores de nivel medio aumentaron un 20,9% en el grupo experimental y un 19,1% en el grupo de control. En cuanto al nivel alto, el indicador en los grupos experimentales aumentó un 21,8%, mientras que en los grupos de control lo hizo en un 15%. En este estudio, el valor empírico de la prueba t de Student ($19,5$) está dentro de la zona de significación, lo que indica que la tecnología propuesta es eficaz.

Conclusiones: Así pues, el concepto propuesto de apoyo psicopedagógico para la categoría de individuos estudiada abarca el uso de plataformas y recursos educativos en línea específicos, prácticas de estimulación, materiales multimedia, tecnologías de aprendizaje individualizado adaptativo, métodos de corrección orientados a la resolución de problemas y la garantía de la composición de la retroalimentación, y puede mejorar significativamente las habilidades comunicativas, el comportamiento social y el nivel general de aprendizaje.

Palabras clave: desarrollo disarmónico, personalidad, apoyo psicológico y pedagógico, psicopatía, trastornos conductuales y emocionales.

Cite as: Shevchenko Y, Kovalova O, Varina H, Dubiaha S, Huz V. Psychological and educational support strategies for individuals with disharmonious personality traits. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 81-87 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.81

Introduction

According to the requirements of national legislation, every child, including those with a disharmonious personality composition, has an unassailable right to accessible education, which should provide them with the knowledge, skills, and abilities that will contribute to their successful realisation and acquisition of social status in later life.

The practical implementation of this goal is primarily related to the content of educational and correctional work within the framework of psycho-pedagogical support, which is positioned as one of the primary means of personal development and the formation of their basic level of learning.

In corrective pedagogy, the basic level of learning is defined as a system of knowledge, skills, and abilities, the acquisition of which ensures the correction of psychophysical disorders and psychophysical development and their readiness for social adaptation. Psycho-pedagogical support for children with a disharmonious personality composition, as a primary condition for correcting their development, is currently considered a determining factor in forming a child's readiness for social adaptation.

Ensuring effective adaptability in society's dynamic conditions is the most crucial goal of corrective and educational activities within the pedagogical process. The deterioration of adaptive behaviour is the primary significant determinant in modern definitions of disharmonious personality composition.

Study aims

This study aims to highlight the peculiarities of psychological and pedagogical support and correctional and developmental work with people with disharmonious personalities.

Research objectives

1. To study the state of the psychological and pedagogical support system for people with disharmonious personalities.
2. To implement a pedagogical experiment that combined the stating, formative and control stages.
3. To propose elements of optimising educational and correctional work technology.
4. To experimentally test the effectiveness of the proposed technology.

Literature review

Scientists whose scientific pursuits are focused on modern diagnostic methodologies and studies of trends and best practices in psycho-pedagogical support and correctional-developmental work with individuals with

disharmonious personality composition lay the scientific and methodological foundation of the researched issues.

Researchers such as Chebotarova et al¹ and Illiashenko² believe that the problem of correctional activities concerning children with disharmonious personality composition requires a comprehensive approach. As Krotenko and Khomych³ add, this involves mobilising significant reserve capabilities of the individual.

Researchers Kompanets⁴ and Kobylchenko & Omelchenko⁵ present general provisions that are significantly important for understanding the conditions of the correctional-pedagogical process, which positively affect the development of children with disharmonious personality composition. Sklianska⁶ and Chepka⁷ note that the compensatory-corrective orientation of support is the essence of all educational work with children with disharmonious personality composition, focusing on developing compensatory processes and educational-cognitive activity.

As evidenced by the research results of Olefir⁸ and Povirena & Pavliuk⁹, educational and corrective influence on the development of children with a disharmonious personality composition is most effective when focused on the formation of logical thinking and the causal justification of their practical activities. The main requirements of the corrective-educational orientation of psycho-pedagogical support for individuals with a disharmonious personality composition, according to researchers Kalinina et al¹⁰, Ilchuk¹¹, and Matveieva¹², include the slowness of the learning process, visibility, individual and differentiated approach, and comprehensive intellectualisation of practical activities.

Dokiichuk¹³ argues that psycho-pedagogical support should systematically encompass intelligence's content, activity, and personal components. According to the author, the corrective goals of the educational process include forming the operational and procedural components of intellectual activity and correcting an individual's parameters.

According to Vasylytsova and Leontieva¹⁴, educational corrective work within the framework of psycho-pedagogical support in educational institutions could be based on intellectualisation and verbalisation, considering individual characteristics. The regularity considered by researchers Khvorova et al¹⁵ and Kazachiner¹⁶ has unique requirements for the educational and corrective process content, which must consider the child's developmental characteristics, thereby maximally contributing to their personal development.

By analysing the views of various authors, a more comprehensive understanding of the diverse approaches to psycho-pedagogical support and corrective-developmental work with individuals with a

disharmonious personality composition can be obtained. However, despite the significance of the scientific and practical achievements of researchers in this field, there is a pressing need to develop a stable trend of positive dynamics in the effectiveness of corrective-developmental work with individuals with a disharmonious personality composition.

Applied methods

Several methods were used in the course of the study, including

- questionnaires and surveys to assess the quality of educational and correctional work and to check the status of people with disharmonious personality;
- analysis of the effectiveness of technology elements;
- a pedagogical experiment conducted with secondary education students during one academic semester, the control group consisted of 31 students, the experimental group of 33;
- an experimental study that involved the implementation of a control experiment to evaluate the effectiveness of the proposed elements of psychological and pedagogical support using the Student's criterion.

At the initial stage of the experiment, the condition of individuals with a disharmonious personality composition was assessed. Responses were analysed according to criteria on 0-2 points, based on which basic, intermediate, and high levels were determined (Appendix). It was established that the levels of the existing corrective-educational influence of psycho-pedagogical support in the experimental and control groups are comparable and require effective correction. Three levels were identified: high (learning coefficient from 1 to 0.7), intermediate (learning coefficient from 0.69 to 0.40), and initial (learning coefficient from 0.39 to 0.0).

To identify the initial level of effectiveness of the psycho-pedagogical support in the experimental and control groups, the learning coefficient was applied, which is determined by formula (1):

$$KH1 = A1/N1 \text{ (1)},$$

where KH1 is the learning coefficient, A1 is the qualitative indicator of learning outcomes, and N1 is the maximum possible score for the quality preparation result.

Information and communication, gaming, interactive, project-based, and art-pedagogical learning technologies were proposed to optimise psycho-pedagogical support for individuals with disharmonious personality compositions.

In particular, among the gaming technologies, subject-based, plot-based, role-playing, business, simulation, and dramatisation games were applied, which promote the development of cognitive abilities and active interaction

skills. Special attention was given to correction tables and informational game fields with varying numbers of cells (9 to 25) filled with subject pictures. The thematic range of correction tables can be pretty broad. It hardly changes across different age groups, with only the content expanding and the connections between thematic elements diversifying. The pictures are selected based on the theme of the correctional educational session.

Information and communication technologies were used in multimedia presentations and slide shows, which contributed to expanding cognitive activity, communication skills, and the formation of social activity.

Interactive technologies, such as situational modelling and collective-group learning, contribute to applying acquired skills in various spheres. Pair work, small group work, and techniques like "aquarium", "carousel", and "circle of ideas" were used.

Quest technologies, in the form of group quests, involve uniting children into groups to complete a specific task. In this quest, special attention should be paid to distributing roles, developing collaboration skills, listening to others' opinions, and expressing oneself. These activities stimulated the participants' cognitive, speech, and intellectual processes.

Art technologies, including modelling, drawing, and decorative-applied arts, in art therapy helped to correct the psycho-emotional sphere, behaviour, and personality as a whole.

The proposed technology's effectiveness was established by comparing the performance levels of the corrective-educational influence of psycho-pedagogical support between the experimental and control groups (using the Student's t-test).

Research results

Comprehensive differential diagnostics ensure the effectiveness of psycho-pedagogical support for the education of children with a disharmonious personality composition. When developing an individualised educational and corrective plan for a child with a disharmonious personality composition, it is necessary to maximise their typological and individual capabilities and needs. A qualitative result of psycho-pedagogical support for children in this category is their development in educational and social directions.

Autism spectrum disorder within the concept of disharmonious personality traits primarily represents a nervous system disorder characterised mainly by difficulties in social communication and impaired executive functioning. Executive functions are multidimensional cognitive abilities necessary for complex behaviour¹⁷.

The analysis of the specific characteristics of individuals with a disharmonious personality composition forms a practical basis for the development of an individualised program of educational and corrective work, which requires the cooperation and coordination of specialists, the implementation of differentiated correctional and psychological support programs, ensuring the prerequisites for maximum social adaptation.

The effectiveness of psycho-pedagogical support depends on the peculiarities of psychophysical development¹⁸. The correctional pedagogical process of educational work with children with a disharmonious personality composition should be comprehensive and cover language abilities, cognitive activity, and behavioural responses.

A pedagogical experiment was conducted as part of the research process. Sixty-four secondary school students participated in the experiment. The control group (with the traditional psycho-pedagogical support program) consisted of 31 individuals, while the experimental group (with the proposed elements of the psycho-pedagogical support technology) consisted of 33 individuals. The experiment lasted for the 2023-2024 academic semester and included diagnostic, formative, and summarising stages (**Table I**).

Table II presents the average values of the learning coefficient in the experimental and control groups.

The initial stage of the experiment showed that the levels of corrective-educational influence of psycho-pedagogical support in the experimental and control groups are comparable and require effective correction. Three levels were identified: high (learning coefficient from 1 to 0.7), intermediate (learning coefficient from 0.69 to 0.40), and initial (learning coefficient from 0.39 to 0.0) (**Table III**).

Implementing modern technologies, methods, and psycho-pedagogical support for individuals with a disharmonious personality composition implies multi-aspect and variability. Information and communication, gaming, interactive, project-based, and art-pedagogical technologies are appropriate for teaching children with a disharmonious personality composition¹⁹. At the same time, it is necessary to consider related risks that require preventive measures. Specifically, the results of scientists²⁰ show that the connection between internet addiction and social isolation is positive and significant. However, the link between internet addiction and psychological well-being is both harmful and significant. Thus, internet addiction affects social isolation differently and poses a threat to people's mental well-being.

Table I: Experiment structure.

Stage	Features
Diagnostic	Identification of the existing level of psychological and pedagogical support
Formative	Implementation of optimising elements of educational and correctional work
Summarising	Determining the performance dynamics

Table II: Learning Coefficient Values for the Experimental and Control Groups of Children with Dysharmonious Personality.

Group	Features of the student sample	Learning rate
Experimental group	Sufficient level of correctional and educational impact of psychological and pedagogical support	0,67
Control group	Sufficient level of correctional and educational impact of psychological and pedagogical support	0,63

Source: compiled by the author

Table III: Structure of the Initial Learning Level of the Control and Experimental Groups.

Group	High-level, persons	Average level, persons	Basic level, persons	Total
Experimental group	5	12	16	33
Control group	4	13	14	31

Source: compiled by the author

Table IV: Indicators of the Effectiveness of Correctional and Educational Influence of Psychological and Pedagogical Support of the Experimental and Control Groups (by Student's t-test).

No.	Samples		Deviation from the average value		Deviation squares	
	B.1	B.2	B.1	B.2	B.1	B.2
1	61.3	81.5	-0.35	0.42	0.17	1.63
2	61.8	81.2	0.15	0.12	0.14	0.23
3	60.4	77.5	-1.25	-3.58	1.74	11.69
4	61.2	79.8	-0.45	-1.28	0.17	3.68
5	63.7	83.7	2.05	2.62	2.82	4.75
6	61.5	82.8	-0.15	1.72	0.006	1.90
Amounts:	369.9	486.5			5.04	23.88
Average:	61.65	81.08				

Source: compiled by the author

In particular, gaming technologies promote the development of cognitive abilities and active interaction skills. Information and communication technologies contribute to expanding cognitive activity, communication skills, and the formation of social activity. Interactive technologies help implement acquired skills and abilities in various fields. Quest technologies make the educational and corrective process unusual, vivid, and interesting, promoting the activation of the participant's cognitive, speech, and intellectual processes. Art technologies help correct the psycho-emotional sphere, behaviour, and personality.

After the completion of the experiment, noticeable changes were found in the studied subgroups of students. In particular, in the experimental group, the indicators of the basic level of learning increased by 17%, while in the control group, they increased by 22.7%. At the same time, the indicators of the intermediate level in the experimental groups increased by 20.9% and in the control groups by 19.1%. As for the high level, the indicator in the experimental groups increased by 21.8%, while in the control groups, it increased by 15%. The results of comparing the effectiveness levels of the corrective-educational influence of psycho-pedagogical support between the experimental and control groups (using the Student's t-test) are shown in **table IV**. The calculation result for the Student's t-test is 19.5. Since the empirical value t (19.5) is within the significance zone, it can be stated that the proposed technology is effective.

The control phase of the experiment allowed for assessing the effectiveness of the proposed elements of the corrective-educational influence of psycho-pedagogical support, indicating the feasibility of further research in the outlined direction.

Thus, the application of the diverse potential of corrective-developmental technologies within the framework of psycho-pedagogical support for individuals with a disharmonious personality composition, based on the consideration of students' psychophysical capabilities, will contribute to intensifying and improving the quality of the educational process and preparing students for social adaptation.

Discussion

According to modern researchers Yunusalieva²¹ and Miciak & Fletcher²², the main principles of support should prioritise the interests of the supported individual, continuity of support, and a comprehensive approach. According to Davis-Kean et al²³, psycho-pedagogical support should include a comprehensive implementation of assistance to children with a disharmonious personality composition. The main task of psycho-pedagogical support for a child with a disharmonious personality composition, according to Paulus et al²⁴, is to conduct

corrective and developmental activities using modern technologies – interactive, communicative, etc.

Studying the psychological determinants of isolation as a dysfunction of personality, L. Silvan et al²⁵ found that behaviour related to helping others and strategies that allow for more constructive use of time, such as actively overcoming problems, seeking psychosocial support, and embracing acceptance and personal growth, have a positive effect. Additionally, researchers²⁶ demonstrated the destructive impact of increased workload and pressure, which leads to discomfort and malaise in physiological, behavioural, social-cognitive, intellectual-labour, and psycho-emotional spheres.

As evidenced by the scientific developments of Steinbrenner et al²⁷, it is essential to involve all participants in the educational process and corrective-psychological activities in optimising the processes of personal development, communication, learning, social adaptation, and revealing individual potential. The authors Syriopoulou-Delli and Gkiolnta²⁸ argue that every child, especially a child with a disharmonious personality composition, needs maximum contact with the surrounding world. Continuing, researchers Rahmatullah²⁹, DeMatthews et al³⁰ have identified that psycho-pedagogical support should be implemented according to a specific algorithmic sequence, which includes:

- forming readiness for integration into a peer group;
- social and psychological adaptation of children with a disharmonious composition;
- ensuring a subject-spatial developmental environment according to individual characteristics;
- developing an individual educational-corrective process;
- developing prospective planning of personal development;
- monitoring the dynamics of psychosocial development.

Conclusion

Psycho-pedagogical support for individuals with a disharmonious personality composition aims to ensure children's educational and corrective work development and enhance their adaptive capabilities, effectively contributing to their further successful social integration.

The proposed concept of psycho-pedagogical support for the studied category of individuals includes a range of tools, including targeted online platforms and educational resources, stimulation practices, multimedia materials, the implementation of adaptive individualised learning technologies, the introduction of problem-oriented correction methods, and the provision of feedback.

After implementing the proposed elements into the educational process, it was found at the control stage of the pedagogical experiment that the basic level

indicators increased by 17% in the experimental group and by 22.7% in the control group. At the same time, the indicators of the intermediate level in the experimental groups increased by 20.9% and in the control groups by 19.1%. As for the high level, the indicator in the experimental groups increased by 21.8%, while in the control groups, it increased by 15%. The calculation of the effectiveness indicators of the educational technology for children with a disharmonious personality composition in the experimental and control groups was carried out using the Student's t-test. This study's empirical value of t (19.5) is within the significance zone, indicating that the proposed technology is effective.

With an effective corrective-developmental process of psycho-pedagogical support, it is possible to improve

the mastery of communication skills and social behaviour abilities in individuals with a disharmonious personality composition, which is an indicator and result of overall mental development. The proposed innovative adaptive learning technologies for children with a disharmonious personality composition require further scientific development.

Conflict of interest

The authors affirm that they have no conflicts of interest to disclose.

Funding

No funds, grants, or other support was received.

References

1. Chebotarova OV, Hladchenko IV, Sukhina IV. Psychological and pedagogical support for the education of children with intellectual disabilities. Kharkiv: Ranok Publishing House Ltd; 2023.
2. Illiashenko TD. Problems of implementing inclusive education and psychological and pedagogical support for children with mental retardation. In Ukrainian dimension: An international collection of educational, scientific, methodological articles and materials from Ukraine and the diaspora. 2021; 179-184.
3. Krotenko VM, Khomych OB. Psychological and pedagogical support of self-knowledge and self-development of a student. In Stambler MTs, Aronova RS (Eds.). Humanitarian and pedagogical education: achievements, problems, prospects. 2021; 109-114. PP emphasis. Available from: https://www.bethana.org.ua/_files/ugd/de9706_d47a98b828434bbfa46bdd31fa9893e8.pdf#page=110
4. Kompanets NM. Psychological and pedagogical support of children with emotional and volitional disorders: Scientific and methodological manual. Actual education. 2023. Available from: https://lib.iitta.gov.ua/738960/1/Kompanets%20Ps-Ped_suprovod%20emotion-voliovogo_rozvitku.pdf
5. Kobylchenko WV, Omelchenko IM. Psychological and pedagogical support of children with special educational needs: theoretical aspect of the problem. The use of out-of-school education resources in the process of socialisation of children with special educational needs: a collection of scientific papers. 2021; 83-87. Available from: <https://dspace.hnpu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/fa60d865-34e7-4466-88cf-31e606ebc705/content#page=84>
6. Sklianska O. Psychological and pedagogical support of a young child with special needs in an inclusive resource centre. Humanitarium. 2019; 42(1).
7. Chepka O. Psychological and pedagogical support of children with autism spectrum disorders. Collection of scientific works of Uman State Pedagogical University. 2022; 2: 209-20. <https://doi.org/10.31499/2307-4906.2.2022.262966>
8. Olefir NV. Psychological and pedagogical support for children with special educational needs in inclusive education. In Abstracts of XXIII International Scientific and Practical Conference "Theory, Practice and Science". April 27-30, 2021; 295-297. Tokyo, Japan.
9. Povirennia I, Pavliuk R. Psychological and pedagogical support of junior schoolchildren with speech impairment in a special educational institution. Pedagogical education: Theory and practice. Psychology. Pedagogy. 2023; 40 (2): 85-92. <https://doi.org/10.28925/2311-2409.2023.4013>
10. Kalinina TS, Samoilova IV, Kondratenko VO. Psychological and pedagogical support of primary school children with special educational needs in inclusive education. Scientific Bulletin of Uzhhorod National University. Series: Psychology. 2021; 4: 124-128. <https://doi.org/10.32782/psy-visnyk/2021.4.24>
11. Ilchuk OV. Psychological and pedagogical support of children with special needs and their families in the context of crisis challenges. Problems of rehabilitation: a collection of scientific works. 2021; 18-23. Available from: dspace.pdpu.edu.ua/jspui/handle/123456789/17912
12. Matveieva N. Psychological and pedagogical support of junior schoolchildren with special educational needs: directions and tasks. Youth and the market. 2023; 11 (219): 87-91. <https://doi.org/10.24919/2308-4634.2023.292240>
13. Dokiichuk IO. Psychological and pedagogical support of the educational process of children with intellectual disabilities in primary school. In Markina TYu, Chaplyhina AB. (Eds.). Kharkiv natural science forum: IV Intern. conf. of young scientists (pp. 61-63). Kharkiv: H. S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University; 2021.
14. Vasytsova V, Leontieva T. Psychological and pedagogical support in the New Ukrainian School. Humanities studies: a collection of scientific works of Ivan Franko State Pedagogical University. 2023; 16/48: 28-34.
15. Khvorova H, Kotlova L, Dolynchuk I. Pedagogical support of children with complex disorders: methodological recommendations. Zhytomyr: Zhytomyr Ivan Franko State University Publishing House; 2022.
16. Kazachiner OS. Preparation of future specialists for psychological support of children with intellectual, sensory and motor disorders. In Kazachiner OS, Boichuk YuD, Halii AI (Eds.). Innovative achievements of modern scientific research (pp. 59-64). Kherson: Young scientist; 2021. Available from: <https://dspace.hnpu.edu.ua/handle/123456789/7182>

17. Shahraki F, Hasaniabharan P. Evaluation the effectiveness of the cognitive rehabilitation therapy model for improvement executive functions in high- functions autistic children, by using neuroimaging, neuropsychological and molecular genetics technique. *Academic Journal of Health Sciences: Medicina Balear*. 2022; 37(2): 146-152. doi: 10.3306/AJHS.2022.37.02.146
18. Grigorenko EL, Compton DL, Fuchs LS, Wagner RK, Willcutt EG, Fletcher JM. Understanding, educating, and supporting children with specific learning disabilities: 50 years of science and practice. *American Psychologist*. 2020; 75 (1): 37-51. <https://doi.org/10.1037/amp0000452>
19. Masefield SC, Prady SL, Sheldon TA. The Caregiver Health Effects of Caring for Young Children with Developmental Disabilities: A Meta-analysis. *Matern Child Health J*. 2020; 24: 561-574. <https://doi.org/10.1007/s10995-020-02896-5>
20. Hematababd NR. The relationship between internet addiction with social isolation and psychological well-being: a case study of female junior high school students of Rafsanjan, Iran. *Academic Journal of Health Sciences. Medicina Balear*. 2022; 37(1): 11-16. <https://doi.org/10.3306/AJHS.2022.37.01.11>
21. Yunusalieva N. Social and moral education of students and development of values. *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal*. 2022; 10 (1): 300-305.
22. Miciak J, Fletcher JM. The critical role of instructional response for identifying dyslexia and other learning disabilities. *Journal of learning disabilities*. 2020; 53 (5): 343-353. <https://doi.org/10.1177/0022219420906801>
23. Davis-Kean PE, Tighe LA, Waters NE. The role of parent educational attainment in parenting and children's development. *Current Directions in Psychological Science*. 2021; 30 (2): 186-192. <https://doi.org/10.1177/0963721421993116>
24. Paulus FW, Ohmann S, Möhler E, Plener P, Popow C. Emotional dysregulation in children and adolescents with psychiatric disorders. A narrative review. *Frontiers in psychiatry*. 2021; 12: 628-252. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.628252>
25. Silva LIM, Saldaña MR, Pimentel AGM, Melcón ÁCA, Luque RM, Monroy AM. Psychological determinants and their relationship with activities carried out by health sciences students during confinement by COVID-19. *Academic Journal of Health Sciences: Medicina Balear*. 2022; 37(4): 39-46. <https://doi.org/10.3306/AJHS.2022.37.04.39>
26. Guerrero PKC, Salcedo DRN, Falcon W. Analysis of psychosocial risk factors and work stress in doctors during the COVID-19 pandemic. *Medicina Balear*. 2022; 37(6): 39-48. <https://doi.org/10.3306/AJHS.2022.37.06.39>
27. Steinbrenner JR, Hume K, Odom SL, Morin KL, Nowell SW, Tomaszewski B, et al. Evidence-based practices for children, youth, and young adults with autism. Chapel Hill: The University of North Carolina, Frank Porter Graham Child Development Institute, National Clearinghouse on Autism Evidence and Practice Review Team; 2020. Available from: <https://fpg.unc.edu/publications/evidence-based-practices-children-youth-and-young-adults-autism-spectrum-disorder-1>
28. Syriopoulou-Delli CK, Gkiolnta E. Review of assistive technology in the training of children with autism spectrum disorders. *International Journal of Developmental Disabilities*. 2022; 68 (2): 73-85. <https://doi.org/10.1080/20473869.2019.1706333>
29. Rahmatullah AS, Mulyasa E, Syahrani S, Pongpalilu F, Putri RE. Digital era 4.0: The contribution to education and student psychology. *Linguistics and Culture Review*. 2022; 6 (S3): 89-107. <https://doi.org/10.21744/lingcure.v6nS3.2064>
30. DeMatthews D, Billingsley B, McLeskey J, Sharma U. Principal leadership for students with disabilities in effective inclusive schools. *Journal of Educational Administration*. 2020; 58 (5): 539-554. <https://doi.org/10.1108/JEA-10-2019-0177>

Appendix

Questionnaire method

The purpose is to identify the level of quality of educational and correctional work and to check the condition of persons with disharmonious personalities

1. What elements of the environment provide you with food, drink and air?
2. What words do you most often say when you meet others when you say thank you or goodbye?
3. What do you know about your home country?
4. How can you help a lost boy in the street?
5. Where do you use maths during the day?
6. What qualities do you love about your parents, friends and teachers?

Questionnaire processing key

Students' answers are analysed according to the following criteria:

- 2 points - answered the question correctly, gave three or more examples;
- 1 point - answered the question clearly, gave 1 - 2 examples;
- 0 points - the answer is inaccurate or incorrect.

Levels of effectiveness of educational technology for children with disharmonious composition

- High - 10 - 12 points
- Medium - 7 - 9 points
- Low - 6 points or less

ORIGINAL

Epidemiología del virus West Nile en Europa: Una revisión sistemática

Epidemiology of West Nile Virus in Europe: A Systematic Review

Alberto Ramírez Gallegos¹ , María Carmen Gallegos Alvarez² ,
Belén Martínez Mondejar^{3,4} 

1. Grado de Medicina de Universidad Alfonso X el sabio 2. Servicio de Microbiología del Hospital Son Llatzer (Palma de Mallorca)
3. Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Severo Ochoa (Madrid) 4. Profesora de Medicina de la Universidad Alfonso X el sabio

Corresponding author

María Carmen Gallegos Alvarez

E-mail: mcgallegos@hsl.es

Received: 6 - VII - 2024

Accepted: 2 - VIII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.88

Resumen

Introducción: El virus West Nile o virus del Nilo occidental, es un arbovirus zoonótico transmitido por mosquitos. El primer brote descrito en Europa tuvo lugar en Rumania en 1996. A partir de entonces se han descrito brotes localizados principalmente en países del mar Mediterráneo. En los últimos cinco años el virus se ha extendido hacia países más fríos del norte de Europa y dentro de cada país el número de zonas afectadas se incrementa de año en año. La expansión del virus se ha relacionado con el cambio climático ocurrido en Europa en los últimos años. La infección se da con mayor frecuencia en hombres de más de 65 años, con infecciones del sistema nervioso central asociados a una gran morbilidad y mortalidad.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica de la epidemiología de la INO en Europa.

Material y métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos EMBASE and Pubmed, siguiendo las directrices de PRISMA. Se han consultado en la página Web del ECDC los registros de los datos relacionados con la INO.

Resultados: Se incluyeron 39 registros que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Se ha relacionado la expansión del virus con el cambio climático y zonas rurales con gran intensidad de actividades agrícolas y grandes humedales. Al carecer de una vacuna específica para el virus en humanos, todos los esfuerzos se han dirigido a la prevención de los brotes, mediante la vigilancia de los vectores, reservorios y los casos de infección en équidos. En los últimos años se han desarrollado modelos matemáticos para relacionar factores climáticos, poblaciones de vectores, registro de enfermedad en caballos y análisis del genoma viral, con los registros de casos humanos en el área geográfica, para predecir la aparición y ubicación de los brotes.

Conclusiones: El virus del Nilo Occidental se está extendiendo por los países de Europa hacia regiones más frías, aumentando el número de países y regiones afectadas. La infección es más frecuente en varones y aumenta con la edad, al igual que la mortalidad. La mayoría de casos declarados son infecciones del sistema nervioso central, con una gran morbilidad y mortalidad y elevados costes en salud pública. El cambio climático influye en la epidemiología de la infección, lo que hace imprescindible el enfoque de la infección desde el prisma "One Health" para orientar las medidas de prevención, único medio para combatir la infección en la actualidad.

Palabras clave: Virus del Nilo Occidental, Epidemiología, Prevención, One Health, Cambio climático.

Abstract

Introduction: West Nile virus or West Nile virus is a zoonotic arbovirus transmitted by mosquitoes. The first outbreak described in Europe took place in Romania in 1996. Since then, localized outbreaks have been described mainly in countries in the Mediterranean Sea. In the last five years the virus has spread to colder countries in northern Europe and within each country the number of affected areas increases from year to year. The spread of the virus has been linked to climate change that has occurred in Europe in recent years. The infection occurs more frequently in men over 65 years of age, with central nervous system infections associated with great morbidity and mortality.

Objective: To carry out a bibliographic review of the epidemiology of INO in Europe.

Material and methods: a bibliographic search was carried out in the EMBASE and Pubmed databases, following the PRISMA guidelines. Records of data related to INO have been consulted on the ECDC website.

Results: 39 records that met the inclusion and exclusion criteria were included. The spread of the virus has been linked to climate change and rural areas with high intensity of agricultural activities and large wetlands. Lacking a specific vaccine for the virus in humans, all efforts have been directed at preventing outbreaks, through surveillance of vectors, reservoirs and cases of infection in horses. In recent years, mathematical models have been developed to relate climatic factors, vector populations, disease records in horses and analysis of the viral genome, with records of human cases in the geographical area, to predict the appearance and location of outbreaks.

Conclusions: West Nile virus is spreading through European countries towards colder regions. Increasing the number of countries and regions affected. Infection is more common in men and increases with age, as does mortality. The majority of reported cases are infections of the central nervous system, with high morbidity and mortality and high public health costs. Climate change has a great influence on the epidemiology of infection, which makes the "One Health" approach to infection essential to guide prevention measures, the only means to combat infection today.

Key words: West Nile virus, Epidemiology, Prevention, One Health, Climate change.

Cite as: Ramírez Gallegos A, Gallegos Alvarez MC, Martínez Mondejar B. Epidemiología del virus West Nile en Europa: Una revisión sistemática. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 88-102 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.88

Introducción

El Virus West Nile (WNV) o Virus del Nilo Occidental (VNO) es un arbovirus zoonótico reemergente, transmitido por mosquitos, con una distribución mundial y de gran impacto en sanidad animal y en salud pública. El virus plantea una amenaza emergente para la salud pública y en las últimas décadas, se ha producido una rápida propagación geográfica. Aunque la enfermedad en humanos es generalmente de carácter leve, una pequeña proporción de pacientes desarrollará una enfermedad neuroinvasiva (ENVNO) asociada con una morbilidad y mortalidad significativas. El tratamiento generalmente se considera insatisfactorio y es fundamental mantener la vigilancia y las medidas de control asociadas, así como los mensajes de salud pública para su prevención¹.

Ecología

El virus en la naturaleza se mantiene mediante un ciclo enzoótico entre aves, que actúan como reservorio y son el hospedador principal del virus². La transmisión del virus entre las aves requiere de la picadura de un mosquito infectado. En Europa, las aves rara vez desarrollan síntomas y la mortalidad aviar sólo se registra de manera esporádica entre las aves silvestres. Desarrollan inmunidad de por vida y algunos brotes se han caracterizado por una elevada mortalidad entre ciertas especies de aves no migratorias³. Las aves migratorias en sus desplazamientos estacionales desde áreas enzoóticas contribuyen a la diseminación del virus.

Clínica

El período de incubación suele ser de 2 a 6 días, aunque puede ser de hasta 21 días en inmunodeprimidos. La mayoría de las infecciones por el virus del Nilo Occidental (VNO) son asintomáticas. Se estima que el 25% de las personas infectadas desarrollan una enfermedad febril aguda pseudogripal, que se caracteriza por fiebre, cefalea, fatiga, anorexia, náuseas, mialgia y adenopatías. En el 25-50% de los casos aparece una erupción maculopapular que afecta al tronco y las extremidades⁵ y en <1% desarrollan ENVNO⁶, que aparece sobre todo en personas de edad avanzada. Otros factores de riesgo identificados para la encefalitis son la hipertensión, la diabetes⁷ y receptores de trasplantes de órganos sólidos⁸.

Epidemiología

El VNO fue aislado de la sangre de una mujer febril en la región del Nilo Occidental en Uganda en 1937⁹. El aislamiento del virus se realizó durante los primeros brotes epidémicos en Egipto e Israel en la década de 1950^{10,11}.

En Europa, las infecciones por VNO en humanos se detectaron por primera vez mediante estudios serológicos en Albania¹². Posteriormente se han detectado casos especialmente en Hungría en 2008, Grecia en 2010, Italia en 2011 y Serbia en 2012¹³. Hasta 2017, los países con mayor número de casos fueron Grecia, Italia, Rumania y Hungría¹⁴.

Justificación y objetivos

En los últimos años el cambio climático y la globalización están actuando sobre la distribución y frecuencia de las enfermedades infecciosas, sobre todo las enfermedades transmitidas por el agua, las zoonosis, y las transmitidas por vectores, especialmente mosquitos. La Infección por el Virus del Nilo Occidental (IVNO) es una zoonosis reemergente en la que el desplazamiento de las áreas de distribución de vector, la alteración del reservorio y modificación del ciclo biológico del virus dentro del mosquito, están afectadas por el cambio climático. En España en los últimos 4 años se han incrementado el número de infecciones por el VNO con una mayor dispersión geográfica, motivo por el que he considerado la realización de este trabajo.

Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica de la epidemiología de la IVNO en Europa.

Objetivos específicos

- Conocer la incidencia anual y distribución geográfica de la IVNO por países.
- Analizar la evolución temporal e incidencia de la EVNO en la UE, EEA y países vecinos.
- Descubrir los factores demográficos, distribución por edad y sexo.
- Conocer la proporción de casos graves con afectación neurológica.
- Analizar la tasa de hospitalización y mortalidad.
- Conocer los factores asociados al incremento de casos anuales y /o aparición de brotes.
- Conocer la vigilancia epidemiológica que se realiza de esta zoonosis.

Material y métodos

Se realizó, el 13 de febrero de 2024, una búsqueda bibliográfica en la base de datos de Pubmed con fecha 13 de febrero de 2024, utilizando los términos Mesch Search: ("West Nile Fever"[Mesh] AND (humans[Filter])) AND ("Europe"[Mesh]) Filters: in the last 5 years y la base de datos EMBASE utilizando los términos de búsqueda: ("west nile fever"/exp AND [humans]/lim) AND ("europe"/

exp), 2019-2024. Se han encontrado 289 registros: 125 en Pubmed y 164 en EMBASE.

Se han consultado en la página Web del ECDC los registros de los datos relacionados con la INVO desde el año 2008 que se inicia la vigilancia hasta el 2023, seleccionando 12 registros que hacen referencia a las infecciones en seres humanos.

La selección de los artículos se realizó de acuerdo con el Preferred Reporting Item for Systematic Review and Metaanalysis (PRISMA). Esta selección queda reflejada en el diagrama de flujo **figura 1**. La selección se ha realizado por un solo revisor.

Criterios de inclusión

Se han seleccionado los artículos y registros escritos en lengua española e inglesa que analizan la epidemiología del VNO: incidencia, morbilidad, mortalidad, características demográficas de los pacientes, seroprevalencia poblacional, estudio de brotes, factores asociados a los brotes y vigilancia epidemiológica.

Criterios de exclusión

En una primera fase se excluyeron 68 registros por ser:

- Registros repetidos: 55.
- Registros escritos en lenguas diferentes al inglés o español: 13.

En la segunda fase tras la lectura del resumen del artículo se eliminaron registros por las siguientes causas:

- Registros generales: 78.
- Registros de estudios en animales: 38.
- Registros referidos a un solo caso o carta al director: 21.
- Registros referidos a otras zonas geográficas fuera de Europa: 15.
- Registros de revisión: 9.

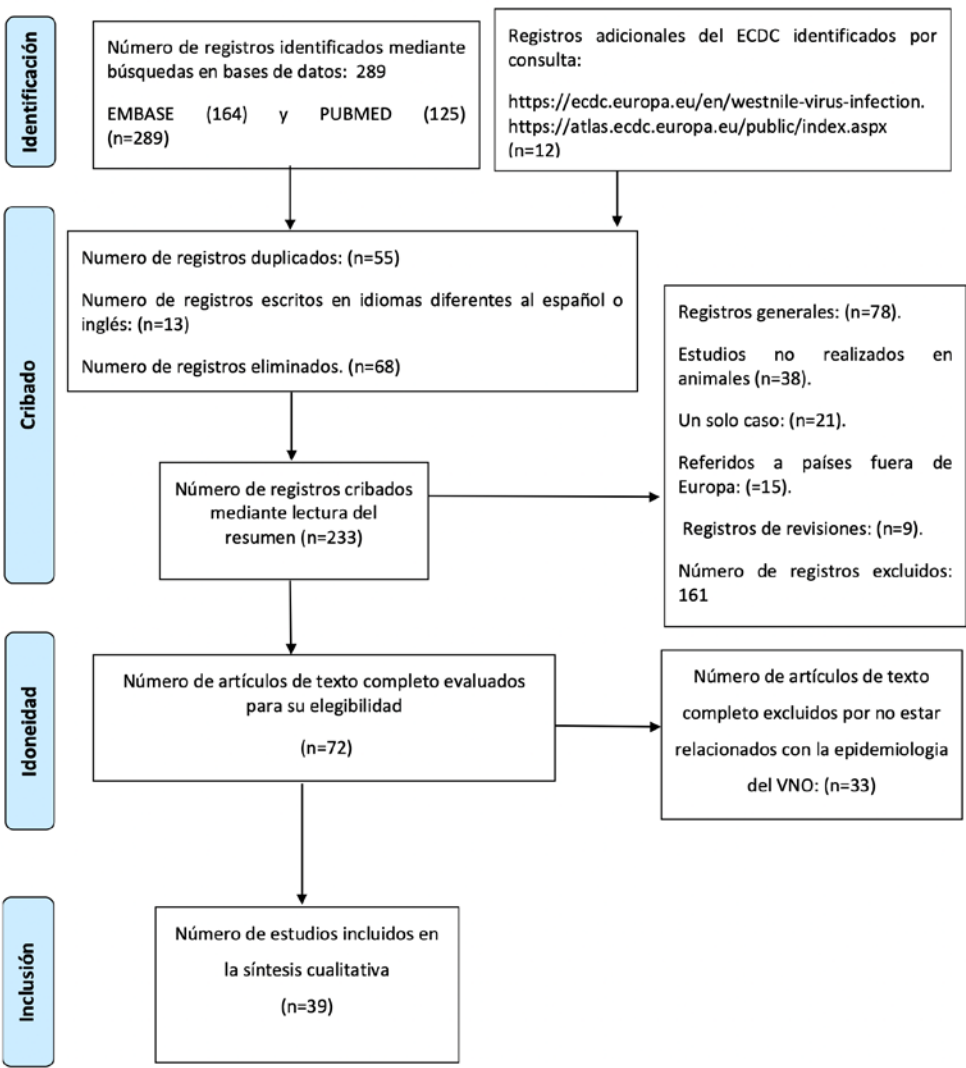
En total se eliminaron 161.

En una tercera fase se eliminaron 32 registros al no estar relacionados con la epidemiología del VNO.

Definición de caso

La definición de caso de la UE descrita en la Decisión 2018/945/2018/EC¹⁵ es la siguiente:

Figura 1: Diagrama de flujo de la revisión sistemática.



Caso probable: Persona que reúne los criterios clínicos junto con al menos, uno de los dos siguientes: criterio epidemiológico o bien criterio de laboratorio.

Caso confirmado: Persona que satisface los criterios de laboratorio de confirmación de caso.

Caso importado: Persona que satisface los criterios de laboratorio de confirmación y haya estado en el extranjero en una zona endémica o en la que se haya detectado circulación del virus, al menos 15 días antes del inicio de los síntomas¹⁶.

Resultados

Tabla I: Resumen sobre beneficios oncológicos.

Referencia	Autor	País	Motivo de inclusión	Conclusiones
16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 42, 44.	ECDC	UE/EEA/países vecinos	Registros reflejan datos anuales individualizados por país y tasas de incidencia acumulada entre 2008-2023.	Incremento de la incidencia global de la infección por VNO, con países con altas tasas de incidencia con incremento del número de países afectados en los últimos años y aumento del número de regiones afectadas por país.
23	Young et al. 2021	Unión Europea y países de ampliación	Epidemiología descriptiva desde 2010 al 2018.	2018 registró el mayor número de casos, con brotes en diferentes países y la mayor dispersión geográfica a lo largo del periodo.
28	Pervanidou et al. 2018	Grecia	Mayor brote registrado en Grecia.	Dispersión geográfica del virus con afectación de zonas rurales y grandes núcleos de población. Gran porcentaje de afectación neurológica y de ingresos hospitalarios.
29	Pervanidou D, et al. 2023	Grecia	Alta concentración de casos en una zona geográfica.	Altas tasas de ENVNO. Relación con el clima.
30	Nagy et al. 2019	Hungría	Brote 2018. Epidemiología descriptiva.	Gran número de casos acumulados, con afectación de nuevas zonas.
31	Vilibic-Cavlek T. 2019	Croacia	Estudio de vigilancia en animales tras el brote de 2018.	Seroprevalencia alta en caballos y aves de vida libre en el campo en contraposición a las aves de granja.
32	Marini G, al. 2020	Italia	Modelos matemáticos de factores entomológicos y climáticos asociados a la transmisión del virus.	En 2018 hubo una mayor prevalencia de mosquitos infectados con un riesgo de infección en humanos 8 veces mayor que otras temporadas. Las temperaturas elevadas en primavera, se asocian a una mayor prevalencia de mosquitos portadores.
33	Ricardo F, et al. 2022	Italia	Año 2020-2022. Brote con el mayor número de casos anuales en Italia.	La vigilancia integrada detectó el brote de manera más precoz en reservorios y vectores y los casos en humanos se incrementaron rápidamente. El virus se extendió hacia el sur y el oeste.
34	Mingione M, et al. 2023	Italia	Visión general de la infección en Italia.	Los brotes son leves excepto en 2018 y 2022. En Emilia-Romaña se detecta el mayor número de reservorios y vectores infectados y las infecciones en los équidos en Véneto y Lombardía.
35	Loconsole D, et al. 2023	Italia	Dispersión del virus hacia el sur de Italia. En el 2020-2023.	Los brotes son leves excepto en 2018 y 2022. En Emilia-Romaña se detecta el mayor número de reservorios y vectores infectados y las infecciones en los équidos en Véneto y Lombardía.
36	García San Miguel Rodríguez-Alarcón L, et al. 2021	España	Mayor brote descrito en España.	Mayor brote detectado en España, con gran número de casos con ENVNO con aparición simultánea de múltiples brotes de enfermedad en caballos en la misma zona geográfica.
37	Ziegler U, et al. 2019	Alemania	Primera descripción el virus en aves.	Se detecta en aves de 5 estados y se relaciona con el incremento de la temperatura.
38	Pietsch C, et al. 2020	Alemania	Mayor brote descrito en Alemania 2020.	En 3 semanas 9 casos concentrados en la ciudad de Leipzig, asociado a un incremento de temperatura y disminución de lluvia.
39	Ruche C, et al. 2023	Alemania	Primera descripción de casos en Berlín y relación temporal con vectores con tipado molecular de los virus.	Infecciones autóctonas del linaje del VNO-2 en Berlín.
40	Vlaskamp DR, et al. 2020	Países Bajos	Primeros 7 casos de Países Bajos.	Asociación temporal y geográfica entre la primera detección del virus en reservorios, vectores y humanos.

Tabla I: Resumen sobre beneficios oncológicos.

Referencia	Autor	País	Motivo de inclusión	Conclusiones
41	Cazzin S, et al. 2023	Suiza	Detención por primera vez del VNO en Suiza.	Relacionado con la proximidad del cantón de Tesino a Lombardía y Piemonte y a las altas temperaturas del 2022.
43	Lu L, et al. 2024	Europa	Estudio de factores que influyen en la velocidad y dirección de la propagación viral.	La velocidad de propagación del VNO-2a es 88-215 km al año y está relacionado con el movimiento de las aves y los factores relacionados con el uso de la tierra y ganaderos.
46	Coroian M, et al. 2022	Rumania	Primer estudio de seroprevalencia integral en donantes de sangre en Rumania en seis condados	La seroprevalencia fue mayor en hombres, en el ambiente rural y en los donantes que realizaban actividades al aire libre. La seroprevalencia se incrementa con la edad.
47	Nagy A, et al. 2022	Hungría	Análisis serológico de una muestra amplia de donantes de sangre, con vigilancia integrada de virus VNO y VUSUTU (Virus Usutu).	La seroprevalencia es más alta en el centro y sur de Hungría y se ha incrementado en los últimos años.
48	Knap N, et al. 2020	Eslovenia	Estudio de seroprevalencia en perros.	En 2018 el número de seropositivos se ha incrementado en relación con el 2017.
49	Emmerich P, et al. 2023	Kosovo	Estudio de seroprevalencia en Kosovo.	Se detecta baja prevalencia en humanos.
50	Constant O, et al. 2022	Francia	Estudio de vigilancia epidemiológica en zona endémica.	Propagación activa de VUSUTU y VNO en humanos, perros, caballos y mosquitos.
51	García-Carrasco JM, et al. 2023	España	Modelo de predicción de casos humanos basado en brotes de équidos.	Los casos en caballos predicen zonas de riesgo para casos humanos y se identifican las zonas de las cuencas de los ríos de la península Ibérica como zonas de riesgo de brotes.
52	Scaramozzino P, et al. 2021	Italia	Estudio de vigilancia integrada en zona de bajo riesgo epidemiológico.	Detecta el VNO en caballos y mosquitos. Vigilancia con poco rendimiento en zonas con reducido número de casos.
53	Figuerola J, et al. 2022	España	Vigilancia integrada en municipios del brote 2020.	Incremento del número de mosquitos de <i>Culex perexiguus</i> y de la seroprevalencia en aves en la zona.
34	Mingione M, et al. 2023	Italia	Digitalización centralizada de datos en Italia de acceso abierto.	La digitalización de los datos de manera centralizada con acceso abierto favorece la investigación y posibilita la relación de estos con otros datos meteorológicos.
54	Riccardo F, et al. 2020	Europa	Análisis de la respuesta al brote del 2018 en países con alta endemia.	Descripción de las fortalezas y debilidades de los diferentes países.
55	Angelou A. 2021	Grecia	Modelo de predicción de brotes.	El modelo dependiente del clima detecta áreas de riesgo en un área de 80 km, la probabilidad de detección aumenta si la zona geográfica acumula un gran número de casos.
16	ECDC	Europa	Demografía de la infección en Europa entre 2018 y 2022 .	La infección es más frecuente en hombres que en mujeres y el grupo de edad más afectado son los mayores de 65 años.

Distribución geográfica, incidencia y evolución de la IVNO entre 2008 y 2022

La **tabla II** refleja el número total de casos de casos locales en la UE/EEA notificados anualmente y su distribución por países

En la **tabla III** se especifica la incidencia anual de manera global y la tasa individualizada por países. Estos datos se refieren de manera exclusiva a los casos notificados de adquisición local.

Desde el año 2008 la declaración de la IVNO es obligatoria en los países de la UE, el ECDC realiza un seguimiento semanal y un informe anual del número de infecciones por países y NUTS (Nomenclatura de las Unidades Territoriales Estadísticas). Los datos son aportados por países miembros de la UE, EEA y países vecinos¹⁷.

Tabla II: Número total de casos locales en UE/EEA por año y su distribución por país.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
UE/EEA	24	27	347	146	274	293	75	122	226	201	1549	425	330	152	1116
Albania	*	,	,	15	,	,	,	,	,	,	1	,	,	,	,
Austria	0	2	1	0	0	0	2	6	5	6	21	4	0	3	6
Bélgica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bosnia y Herzegovina	,	,	,	,	,	,	13	,	,	,	,	,	,	,	,
Bulgaria	0	,	,	,	2	0	0	2	2	1	15	5	1	0	1
Croacia	,	,	,	,	6	20	1	1	2	5	58	0	0	0	5
Chipre	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	23	0	0	0
Chequia	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5	1	0	0	0
Estonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Finlandia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Francia	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	27	2	0	1	6
Alemania	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	1	5	22	4	17
Grecia	0	0	262	99	161	86	15	0	0	48	315	227	144	59	286
Hungría	19	7	18	4	17	35	10	18	44	20	215	36	3	7	14
Islandia	,	,	,	,	,	,	,	,	,	0	0	0	0	0	0
Irlanda	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Italia	3	16	7	32	73	126	24	61	76	53	610	54	69	65	723
Kosovo	,	,	,	,	7	3	1	1	,	2	14	,	,	0	,
Letonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liechtenstein	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	0	0
Lituania	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Luxemburgo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Montenegro	,	,	,	,	1	3	,	,	,	,	,	,	,	,	,
Países bajos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0
Macedonia del norte	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	6	,	,	3	1
Noruega	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Polonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Portugal	,	,	,	,	,	,	,	1	0	0	0	0	0	0	0
Rumania	2	2	57	11	15	24	23	32	93	66	277	67	6	7	53
Serbia	,	,	,	,	,	,	77	28	44	49	415	27	,	18	226
Eslovaquia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Eslovenia	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4	0	0	0	0
España	0	0	2	0	0	0	0	0	3	0	0	0	77	6	4
Suecia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Reino Unido	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	,	,	,

*(,): países que no realizan declaración de datos.

En los 2 primeros años de registro (2008 y 2009) se declararon 24 y 27 casos respectivamente, el mayor número de casos notificados fue en Hungría e Italia. Dos países notificaron casos por primera vez, Grecia y España¹⁸.

En 2011, la implementación del cribado de la donación de sangre permitió la detección de donantes de sangre positivos en Italia y Grecia¹⁹.

En 2015, el mayor número de casos de IVNO adquiridos localmente se observó en Italia y Rumanía, seguidos de Hungría²⁰. En agosto de 2016, Chipre detecta la primera infección humana por el VNO en el país. Grecia no registro ningún caso²¹. Grecia, después de dos años consecutivos sin ninguna IVNO, volvió a declarar casos en 2017 que se registraron en áreas del sur no afectadas previamente²². En 2018 se produjo un gran brote a nivel europeo y la incidencia fue 0,35/100.000. Se notificaron 1.605 IVNO en 14 estados de Europa, la mayoría de los casos adquiridos localmente procedían de Italia, Grecia y Rumanía con una mortalidad global fue del 11%²². La temporada de transmisión se prolongó más que en años anteriores, se notificaron casos en toda Hungría y gran parte de Rumania, Serbia y Grecia, se vieron afectadas 45 zonas nuevas, con

un total de 169 NUTS afectadas²³. En 2019 disminuyó el porcentaje de notificación de los casos adquiridos localmente y se comunicaron 18 casos relacionados con viajes, 11 de ellos dentro de Europa²⁴.

El ECDC incluye el año 2020 los datos de las infecciones notificadas en animales: brotes en équidos y en aves que se recopilan a través del Sistema de Notificación de Enfermedades Animales (ADNS) de la Comisión Europea. Los Estados miembros de la UE y los EEA notificaron 183 brotes entre équidos y entre aves²⁵. En el año 2021 se notificaron 164 casos IVNO, 43 brotes en équidos y 8 en aves²⁶. El año 2022 registra la mayor tasa de notificación después de la del 2018, Italia comunico 1 caso excepcionalmente temprano en abril, y Francia notificó un nuevo caso con inicio de la enfermedad en diciembre en un paciente inmunodeprimido²⁷.

Grecia en el año 2018, registro 317 IVNO, siendo el brote de inicio más temprano y el más largo registrado en el país y en Europa hasta esa fecha, en que las condiciones climáticas fueron muy calurosas y húmedas. El 38% de los afectados realizaban actividades de agricultura y el 22% realizaban actividades al aire libre de manera rutinaria al amanecer²⁸.

Tabla III: Incidencia anual global e incidencia anual por país .

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
UE/EEA	0,01	0,01	0.10	0,04	0,08	0.08	0,02	0.03	0.06	0,06	0.35	0.1	0,07	0.03	0,25
Albania	*	,	,	0.52	.	0	.	.	.	.	0,03	.	.	.	.
Austria	0	0,02	0,01	0	0	0	0,02	0.07	0,06	0.07	0.24	0,05	0	0.03	0.07
Bélgica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0	0	0
Bosnia y Herzegovina	,	,	,	,	,	.	0,36	,	,	,	,	,	,	.	,
Bulgaria	0	,	,	,	0.03	0	0	0.03	0.03	0.01	0.21	0.07	0,01	0	0.01
Croacia	,	,	,	,	0,14	0.47	0,02	0.02	0.05	0.12	1.41	0	0	0	0.13
Chipre	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0	0.12	2.63	0	0	0
Chequia	0	0	0	0	0	0.01	0	0	0	0	0.05	0.01	0	0	0
Estonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Finlandia	0	0	0	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Francia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0	0	0	0.01
Alemania	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	0	0.01	0.03	0	0.02
Grecia	0	0	2.36	0.89	1.45	0.78	0.14	0	0	0.45	2.93	2.12	1.34	0.55	2.73
Hungría	0.19	0.07	0.18	0.04	0.17	0.35	0.1	0.18	0.45	0.2	2.2	0.37	0.03	0.07	0.14
Islandia	,	,	,	,	,	.	,	,	.	0	0	0	0	0	0
Irlanda	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Italia	0.01	0.03	0.01	0.05	0.12	0.21	0.04	0.1	0.13	0.09	1.01	0.09	0.12	0.11	1.22
Kosovo	,	,	,	.	0.39	0.17	0.06	0.06	0	0.11	0.78	0	,	,	,
Letonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liechtenstein	,	,	,	,	,	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lituania	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Luxemburgo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Montenegro	,	,	,	,	0.16	0.48	,	,	,	,	,	,	,	,	,
Países bajos	0	0	0	0.01	0	0	0	0	0	0	0	0	0.05	0	0
Macedonia del norte	,	,	,	0.19	.	.	0	0	0	0	.	0.29	0	0.15	0.05
Noruega	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Polonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Portugal	,	,	,	,	,	,	,	0.01	0	0	0	0	0	0	0
Rumania	0,01	0,01	0.28	0,05	0,07	0.12	0.12	0.16	0.47	0.34	1.42	0.35	0,03	0.04	0.28
Serbia	0	,	,	,	.	.	1.08	0.39	0.62	0.7	5.93	0.39	,	0.26	3.32
Eslovaquia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02
Eslovenia	0	0	0	0	0	0.05	0	0	0	0	0.19	0	0	0	0
España	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	0	0	0	0.16	0.01	0.01
Suecia	0	0	0	0	0.01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Reino Unido	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	,	,	,

*(,): países que no realizan declaración de datos.

En 2022 Grecia tuvo la segunda tasa más alta de notificación de casos en la UE/EEA, probablemente debido a su ubicación geográfica, ruta de aves migratorias, gran cantidad de humedales, y criaderos de mosquitos²⁹.

En Hungría el número de casos declarados en 2018 (225) superó la suma acumulada de casos en los 14 años anteriores (213). El primer caso se detectó más precozmente que en años previos, y el brote se extendió desde la semana 27 a la 45³⁰.

Croacia registró mayor brote de IVNO en 2018³¹. Durante todo el año, las temperaturas absolutas del aire estuvieron por encima de la media plurianual y hubo una correlación negativa entre la precipitación mensual total y el número de infecciones humanas por el VNO²⁷.

En la región de Emilia-Romagna en el año 2018 hubo más de 100 casos de IVNO, una cifra mayor que el número total de casos registrados entre 2013 y 2017. Se utilizan modelos matemáticos, basados en la temperatura, calibrados mediante un enfoque bayesiano, para simular la dinámica de la población de mosquitos y las tasas de IVNO en la población de aves. Y se concluye que las anomalías climáticas al comienzo de la temporada de

reproducción de los mosquitos, podrían actuar como una señal de alerta temprana para las autoridades de salud pública, permitiéndoles diseñar estrategias eficientes de vigilancia y prevención³².

En la temporada del 2022, Italia fue el país de la UE con el número de registros más elevado y tuvo el mayor número de casos de su historia. El mayor número de casos (73%) se registró en Véneto, provincia de Padua y en el 2022 hubo una mayor propagación de casos hacia el sur y el oeste en relación al 2018 con más municipios afectados³³. La vigilancia de aves se realiza en aves silvestres que pueden actuar como reservorios y amplificadores de la infección viral y en aves sedentarias que permiten determinar la circulación viral en áreas regionales específicas. Emilia-Romagna detectó el mayor número de infecciones de aves en casi todos los años³⁴. Los cambios climáticos en los últimos años podrían valorarse entre los principales impulsores del rápido aumento de las IVNO. Por lo tanto, se debe fortalecer la vigilancia integrada para evitar la posible propagación masiva del VNO en el sur de Italia. Además, la implementación de la secuenciación del genoma completo de las cepas del VNO, y los estudios seroepidemiológicos en el área, facilitarán una mejor comprensión de la dinámica de la circulación³⁵.

En España en el año 2020, desde el 12 de junio al 23 de septiembre se notificaron 77 casos humanos de IVNO en las provincias de Sevilla, Cádiz y Badajoz. El mayor número de infecciones se detectaron en agosto. La actividad del vector en la temporada 2020 fue muy alta en las zonas de Puebla del Río y Coria del Río, la captura máxima de *Cx. perexiguus* por trampa fue de 1.312 en comparación con el último registro del año 2013 en que el número de capturas fue de 12 *Cx. perexiguus* por trampa. Las variables climáticas presentaron una primavera muy lluviosa y las precipitaciones en mayo fueron muy altas respecto a lo habitual en la zona³⁶.

En Alemania el virus se detectó por primera vez en el año 2018³⁷, en aves silvestres y en aviarios residentes, como mirlos comunes, azores y grandes búhos grises en el este y sureste de Alemania. El análisis filogenético demostró su estrecha relación genética con cepas virales detectadas en humanos, aves y caballos en el este de Alemania durante los dos años previos³⁸. Con el objetivo de identificar y caracterizar genéticamente las IVNO en humanos y mosquitos en Berlín, se realizó el cultivo y la secuenciación de 3 VNO. El estudio proporciona evidencia de que se produjeron infecciones autóctonas del linaje VNO-2 en Berlín y que el virus ha establecido un ciclo de mantenimiento endémico³⁹.

En octubre de 2020, se diagnosticó en los Países Bajos un caso autóctono de ENVNO en un paciente que empezó con erupciones cutáneas y al quinto día aparecieron fiebre alta y síntomas de encefalitis⁴⁰. A raíz de este primer caso se realizaron investigaciones epidemiológicas retrospectivas, con lo que se diagnosticaron otros 6 casos: 3 con ENVNO y 3 con FVNO. La primera identificación de casos autóctonos de ENVNO en los Países Bajos subraya la importancia del enfoque de "One Health" para la vigilancia de arbovirus y una rápida comunicación de riesgos a los profesionales clínicos y al público en general.

En Suiza nunca se habían notificado la presencia de casos autóctonos en humanos o animales. Desde el 2010, en el cantón del Tesino existe un programa de vigilancia activa para la detección de arbovirus en mosquitos, y durante la vigilancia entomológica realizada en 2022 se detecta por primera vez el VNO en mosquitos. En Suiza, 2022 fue el año más cálido y el también el más

soleado desde que comenzaron las medidas en 1864. La detección del VNO en mosquitos en Suiza aumenta el riesgo de casos autóctonos en animales o humanos. En la mayoría de los casos, sin embargo, la infección suele ser asintomática y, por esta razón, es posible que algunos casos no se hayan identificado⁴¹.

Durante el año 2023, nueve países de la UE notificaron 709 casos humanos adquiridos localmente de IVNO, con 67 muertes declaradas. El recuento de casos notificados es inferior al de 2022, pero el número de regiones afectadas es el mayor desde el pico de 2018, lo que indica una amplia circulación geográfica del virus. La fecha de aparición más temprana de la enfermedad registrada entre los casos adquiridos localmente fue el 30 de mayo de 2023 (en Italia) y la fecha de aparición más tardía fue el 5 de noviembre de 2023 (también en Italia). La mayoría de los casos (96%) tuvieron inicio de la enfermedad entre julio y septiembre⁴².

Factores que influyen en la epidemiología de la infección

Para conocer los factores que influyen en la velocidad y dirección de la propagación viral, se ha realizado el análisis de la evolución y la dispersión del VNO en Europa mediante la relación de las secuencias de los genomas del VNO y los datos epidemiológicos con el uso de modelos filodinámicos y con el desarrollo de modelos filogeográficos.

Entre los múltiples factores que podrían afectar la propagación del VNO, se encontró que los relacionados con la intensidad de las actividades agrícolas influyen fuertemente en la propagación del virus. Estas condiciones ecológicas favorecen la presencia de aves y mosquitos que se asocian positivamente tanto con la dirección como con la velocidad. El sentido de propagación del VNO se asoció con áreas de humedales y caminos de aves migratorias. La vigilancia mejorada de la detección temprana de nuevas dispersiones podría dirigirse a zonas con altas actividades agrícolas y hábitats de aves migratorias⁴³.

Características demográficas

Según datos del ECDC la distribución de la enfermedad por edad y género entre 2018-2022 queda reflejada en la **tabla IV**.

Tabla IV: Distribución de la IVNO por género y edad entre 2018 y 2022.

Año	2018	2019	2020	2021	2022
Casos notificados	1615	443	333	158	1138
Casos hombres	60.9%	59.7%	67%	60.1%	64.2%
Casos en mujeres	30.1%	40.3%	33%	39.9%	35.8%
Casos de 0-4 años	0.1%	0.7%	0.3%	0.0%	0.2%
Casos de 5-14 años	0.6%	0.5%	1.5%	0.6%	0.4%
Casos de 15-24 años	2.7%	4.7%	1.8%	3.2%	2.6%
Casos de 25-44 años	13.4%	10.8%	14%	5.7%	10.8%
Casos de 45-64 años	31.6%	26%	25.2%	37.3%	28.5%
Casos >65 años	51.7%	57.5%	57.1%	53.2%	57.5%

La enfermedad es más frecuente en hombres con porcentajes de afectación que varían entre el 59.7% y el 67%. La proporción entre hombres y mujeres fue muy similar a lo largo de estos años 1,8:1. El grupo de edad más afectado es el de pacientes mayores de 65 años, la variación interanual osciló entre el 51,7% al 57.5%. Seguido de los de 45-64 años con porcentajes de afectación de 25.2% al 37.3%. El tercer grupo en frecuencia es el de 25-44 años con un porcentaje comprendido entre el 5.7% al 13.4%. En el grupo de 15-24 años la afectación es del 1.8% al 4.7%. En el grupo de edad de 5-14 es inferior al 1% excepto en el año 2020 en el que el porcentaje fue del 1.5%. En los menores de 4 años siempre ha sido inferior al 1%.

Morbilidad y mortalidad

La afectación neurológica solo se produce en el 1% de los pacientes infectados. En el norte de Italia, se observó una propagación geográfica de la enfermedad con un número cada vez mayor de provincias afectadas. Las provincias cercanas al río Po y la provincia de Oristano experimentaron un aumento de las tasas de incidencia desde el 2008, lo que demuestra una propagación gradual pero rápida de ENVNO por el norte de Italia, de este a oeste, y sugiere la hipótesis de que las provincias cercanas al río Po podrían presentar condiciones ecológicas y climáticas favorables a la circulación del virus⁴⁴. En Europa en los años 2018 y 2019 se registro una mortalidad global del 11% y 12%, con una hospitalización del 89% y 94% de los casos respectivamente⁴⁵. En España en el 2020, el 94,8% fueron ingresados en el hospital y la tasa de mortalidad fue del 9,58%³⁶.

Vigilancia epidemiológica

Los estudios de seroprevalencia permiten conocer el estado inmunitario de una población frente a un determinado patógeno. Estos estudios en el VNO se han realizado como parte de la vigilancia en animales, especialmente en caballos. En Rumanía, entre noviembre del 2019 y febrero de 2020, se realizó el primer estudio integral del país⁴⁶. La seroprevalencia fue mayor en hombres con educación secundaria y que trabajaban al aire libre en ambiente rural.

En Hungría en el año 2019 se analizan 3.005 muestras procedentes de donantes de sangre. Se determinaron anticuerpos de tipo IgG frente al VNO y VUSUTU, con una seroprevalencia frente al VNO fue del 4,32%⁴⁷. En Eslovenia se realizó un estudio centinela en muestras de sueros caninos, encontrando anticuerpos IgG en el 1,8% y el 4,3% de las muestras en 2017 y 2018, respectivamente⁴⁸.

En Kosovo se estudiaron 453 sueros de pacientes seleccionados al azar, recolectados entre 2012 y 2018 por motivos no relacionados con la IVNO. Entre las 453 muestras de suero, seis fueron confirmadas por neutralización, la positividad final fue del 1,32%⁴⁹.

En la región francesa del delta del río Ródano, se realizó un estudio de la prevalencia de VNO y VUSUTU (Virus USUTU) mediante análisis serológicos y moleculares de muestras de humanos, perros, caballos, aves y mosquitos entre 2016 y 2020. Los resultados muestran una propagación activa de VUSUTU y VNO en un área particularmente expuesta de Francia en humanos, perros, caballos, aves y mosquitos. En general, mejorar los programas de vigilancia para VUSUTU y VNO como parte de un enfoque de "One Health" ayudaría a anticipar los riesgos veterinarios y de salud pública asociados con estos virus⁵⁰.

Con el fin de detectar áreas geográficas de riesgo para infecciones humanas por el VNO, basándose en los datos de casos de IVNO en caballos y humanos en 2020 en Portugal y España, se diseñan modelos de regresión logística utilizando variables ambientales y antrópicas para explorar las condiciones ambientales que influyen en la transmisión del virus a humanos y caballos, y demostrar el papel de la infección en los caballos como predictor de la enfermedad en humanos. Todos los casos en humanos durante el año 2020 y los brotes registrados con anterioridad, se produjeron en las áreas que habían sido identificadas como de alto riesgo por el modelo equino. El modelo equino clasificó correctamente todos los casos de VNO en humanos y discriminó los casos humanos con la misma eficacia que el modelo humano⁵¹.

En Italia en 2018 se realizó la vigilancia integrada frente a VNO y VUSUTU en 4 municipios del centro del país. El VNO solo se detectó en caballos y el VUSUTU en caballos y mosquitos. Al contrario que en el norte de Italia, zona endémica para el VNO, esta vigilancia tiene muy poco rendimiento en el centro del país⁵².

En España 2020 La mayoría de los casos ocurrieron junto al río Guadalquivir en las localidades sevillanas de Puebla del Río y Coria del Río. Un mes antes de la aparición de la enfermedad por el VNO en humanos, se detectó un gran aumento de la abundancia de *Culex perexiguus* en las proximidades de las aldeas donde posteriormente se produjeron la mayoría de los casos humanos. La vigilancia del virus en los mosquitos tiene el potencial de detectar el VNO mucho antes de los primeros casos humanos. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia del enfoque de "One Health" para monitorizar la circulación del VNO, e implementar protocolos adecuados de vigilancia de mosquitos en Andalucía Occidental para prevenir nuevos brotes de VNO⁵³.

Los países que aplican la vigilancia del VNO en el marco de "One Health" informaron sistemáticamente de un impacto positivo en sus actividades, en particular cuando combinaron la vigilancia de mosquitos y aves con la vigilancia de casos en humanos y équidos. Entre los factores prioritarios y recurrentes de mejora destacaron aumentar los conocimientos sobre las medidas de

control de vectores, garantizar la sostenibilidad de la vigilancia y el seguimiento de los vectores, y mejorar la capacidad para gestionar la presión de los medios de comunicación⁵⁴. La creación de un modelo que recoge para cada municipio los registros epidemiológicos y ambientales esenciales, como latitud, longitud, población humana, área, poblaciones de aves silvestres, número de humanos infectados y semana de primera detección del virus por municipio, la temperatura del aire y las precipitaciones se consideraron factores climáticos críticos y se incluyeron en el enfoque de modelización⁵⁵.

Discusión

Los brotes del VNO en animales y humanos se han producido en múltiples zonas de Europa con un impacto significativo en la salud animal y humana. Los patrones de aparición y propagación del VNO y su comprensión son imprescindibles para las actividades de prevención.

Los primeros casos de VNO en Europa se describieron en la década de 1960 en el sur de Francia causando meningoencefalitis humana y equina. La primera epidemia importante se produjo en Rumania en 1996⁵⁶, en el sureste del país en un área atravesada por una ruta migratoria principal, que conecta África con Europa y que incluye el delta fluvial del Danubio. Desde entonces los casos han afectado principalmente a países del mediterráneo y del este de Europa.

Desde el año 2008 se dispone de un registro centralizado de casos en el ECDC y se aplican unos criterios predefinidos que hacen más uniformes los registros, sin embargo al variar los sistemas de vigilancia de un país a otro se dificultan las comparaciones directas entre países. Las tasas de incidencia VNO son heterogéneas, en países como Italia, Grecia, Serbia, Hungría y Rumania, y la incidencia anual es superior a la media europea sobre todo en los años en que se registra un mayor número de casos, como ocurrió en el año 2010 en Grecia con una incidencia de 2,36/100.000 habitantes. Se ha relacionado la aparición de brotes con un mayor número de casos debido a la aparición de cepas mas virulentas del virus⁵⁷. Sin embargo, la cepa circulante en 2018 estaba genéticamente estrechamente relacionada con la cepa que circulaba durante años anteriores y no tenía marcadores de mayor virulencia⁵⁸.

El incremento anual del número de casos se relaciona con las condiciones climáticas: primavera cálida y seca, principios de verano cálidos y muy lluviosos con inundaciones locales en Grecia^{28,29}. En Croacia en 2018³¹ y España³⁶ se relaciona con un aumento de la temperatura y la sequía. El aumento de las precipitaciones se correlaciona positivamente con los brotes de enfermedades debido a la mayor abundancia de mosquitos, mientras que la sequía puede intensificar la interacción entre aves y mosquitos alrededor de las

fuentes de agua restantes. En Italia las temperaturas primaverales altas facilitaron una mayor prevalencia del VNO en las poblaciones de mosquitos y aves durante el verano.

La intensidad de la transmisión del virus del Nilo Occidental en un año determinado está directamente relacionada con la abundancia de mosquitos competentes y la prevalencia de la infección en ellos⁶⁰. Las temperaturas más altas pueden acortar el período de incubación extrínseca del virus en el vector. El aumento de las precipitaciones se correlaciona positivamente con los brotes de enfermedades debido a la mayor abundancia de mosquitos, mientras que la sequía puede intensificar la interacción entre aves y mosquitos alrededor de las fuentes de agua restantes⁵⁹. Las condiciones climáticas también afectan los patrones de reproducción de las aves hospedadoras, la fecha en que se ponen los primeros huevos influye en el número de polluelos al inicio de la temporada de transmisión del VNO y en el número de crías dentro de una temporada⁶¹.

En los últimos 5 años el virus se ha extendido hacia países del norte de Europa (Alemania, Países bajos, y Suiza)^{37,38,39,40,41}, el número de países afectados ha aumentado y las áreas afectadas en cada país también. Todos los autores coinciden en que la aparición del virus ha concurrido con un incremento de la temperatura. En la revisión realizada por D'Amore et al.⁶² se concluye que los cambios climáticos actuales están sustentando un aumento global de los vectores del VNO y un cambio en las rutas de las aves migratorias que permanecen más tiempo en las áreas del norte de Europa.

La enfermedad es más frecuente en hombres en todos los años estudiados, desde 2010 a 2018 la proporción general entre hombres y mujeres fue de 1,5:1²³ y en el periodo entre 2019 a 2022 la proporción media entre hombres y mujeres fue 1,8:1. El grupo de edad más afectado son los mayores de 65 años²³, y la infección es inferior al 1% en menores de 14 años¹⁷. La mayoría de las infecciones por el VNO son asintomáticas, se estima que el 25% de las personas infectadas desarrollan una enfermedad febril aguda pseudogripal (FVNO) y <1% desarrollan ENVNO. Por este motivo, la mayoría de los casos declarados corresponden a ENVNO, en el periodo comprendido entre 2010 y 2018 el 73% de los casos fueron ENVNO, aunque la tasa es variable según el país y el año²³. Oscilando desde el 77% de casos de ENVNO en Grecia en 2018²⁵ al 64,3% cuatro años después. En el 2022, el 96% de los casos de ENVNO se registraron en dos regiones (81% en Macedonia Central y 15% en Tesalia), con una incidencia de 8 casos de ENVNO/100.000 habitantes en Macedonia central y 4 casos de ENVNO/100.000 habitantes en la región de Tesalia²⁹. En Italia entre 2008 y 2017 se observó una propagación geográfica de la ENVNO por todo el norte de Italia, con un número cada vez mayor de provincias afectadas. Las provincias cercanas al

río Po y la provincia de Oristano sufrieron las tasas de incidencia más altas. Durante este período de tiempo se observó un desplazamiento geográfico este-oeste. En 2013-2017, el 50% de los casos se acumularon aproximadamente a 110 km al oeste del punto donde se habían concentrado el 50% de los casos en 2008-2012⁴⁷. En España, en el año 2020, el 93,5% de los pacientes presentaron síntomas neurológicos: el 55,5% tenían meningoencefalitis, el 16,7% encefalitis y el 27,8% restante sufrieron meningitis³⁶.

La proporción de ENVNO en Europa, entre los años 2010 a 2018, fue de 1,6/1 casos entre hombres y mujeres, con una mediana de edad de 69 años²³. Estas proporciones son mayores en Grecia, con una incidencia de ENVNO en el 2022 entre los hombres casi el doble que entre las mujeres, y una tasa de notificación de ENVNO entre los casos de ≥ 70 años 10,5 veces mayor que la de < 70 años²⁹. En el año 2018, este mismo autor encontró una tasa de notificación de ENVNO de 2,0 casos/100.000 habitantes entre los hombres y de 1,5 casos/100.000 habitantes entre las mujeres²⁸.

En Europa en el año 2018 se registró una mortalidad global del 11% y el 89% de los casos fueron hospitalizados²². Un año después, la mortalidad y la hospitalización aumentaron a un 12% y 94% respectivamente. Llegando la mortalidad al 22% en la región del Veneto en Italia⁶³. En Grecia en el 2018 la mortalidad fue del 16%, más alta que en el resto de Europa, con una edad media de 79 años y 21 días de tiempo medio de ingreso²⁵. En el año 2022, la mortalidad general fue del 12% entre los casos sintomáticos y del 18% entre ENVNO. La edad media era 83 años, y en cinco muertes en menores de 70 años padecían enfermedades de base. La mortalidad del 2022 fue similar con la mortalidad general de casos totales y de ENVNO en el período 2010-2021 (15% y 19%, respectivamente)²⁹. En España en el 2020, el 94,8% de los enfermos ingresaron en el hospital y la tasa de mortalidad fue del 9,58%³⁶.

La INVNO es una enfermedad estacional, los casos se inician en el mes de junio, el pico de incidencia se alcanza en agosto y los últimos casos se declaran en octubre. En los años en los que se dan un mayor número de casos, estos se detectan de forma más precoz y su detección se prolonga más en el tiempo. La subida de la temperatura incrementa las tasas de crecimiento de las poblaciones de vectores, disminuye el intervalo entre ingestión de sangre y aumenta la eficiencia de la transmisión viral a las aves³¹.

La utilización de modelos matemáticos, basados en la temperatura, demostró que el riesgo previsto de transmisión humana era hasta ocho veces mayor en 2018 que en temporadas anteriores y que las altas temperaturas primaverales podrían haber contribuido a amplificar la transmisión del VNO al comienzo de la temporada, causando una mayor prevalencia del VNO en

las poblaciones de mosquitos y aves durante el verano, lo aumentó el riesgo estimado de transmisión humana. Las anomalías climáticas al comienzo de la temporada de reproducción de los mosquitos, podrían actuar como una señal de alerta temprana para las autoridades de salud pública, permitiéndoles diseñar estrategias eficientes de vigilancia y prevención³². En el modelo desarrollado en Grecia⁶⁵ que relaciona los datos epidemiológicos y ambientales esenciales, y la primera semana de detección del virus con la temperatura del aire y las precipitaciones a nivel de municipio, observaron que la temperatura de mayo era crítica para predecir la infección por el VNO. El cambio climático actual está provocando un aumento de la circulación de mosquitos que favorece la propagación más amplia de algunos virus transmitidos por vectores, incluida la difusión del VNO a nuevas áreas geográficas, esto implica medidas de salud pública para controlar la circulación de vectores y examinar las donaciones de sangre y órganos para reducir la transmisión del VNO⁶⁴.

Los cambios recientes en las condiciones climáticas, en particular el aumento de la temperatura ambiente y las fluctuaciones en las cantidades de lluvia, han contribuido al mantenimiento del VNO en varios lugares del sur de Europa, Asia occidental, el Mediterráneo oriental, las praderas canadienses, partes de los EE.UU. y Australia. Dado que las predicciones muestran que se espera que continúen las tendencias actuales, para mejorar la prevención, deben tenerse presentes los impactos del cambio climático para cualquier evaluación de la transmisión futura del VNO⁶⁹.

Un clima más cálido en Europa conducirá a un período de incubación más corto del VNO y acelerará la tasa de evolución del virus, aumentando así la carga viral dentro de las poblaciones huésped. A temperaturas más altas, los mosquitos *Culex* se desarrollan más rápido, extienden su temporada reproductiva y se alimentan con más frecuencia. Es muy probable que el aumento de las temperaturas cause una transmisión más rápida, una distribución más amplia del VNO, temporadas de transmisión más largas y mayor riesgo de adquisición local de infecciones humanas por el VNO, tanto en las áreas de transmisión existentes como en las regiones europeas previamente no afectadas²⁸.

El mayor número de casos se localiza en la zona geográfica del este de Europa y los países mediterráneos: Grecia, Italia, Hungría, Rumania y Serbia. La mayor incidencia en Grecia probablemente se deba a su ubicación geográfica, a la gran cantidad de humedales, campos de arroz y criaderos de mosquitos, junto con el clima del país²⁹. En Italia la tasa de incidencia de INVNO más alta se da en las provincias cercanas al río Po, que presentan condiciones ecológicas y climáticas favorables a la circulación del virus⁴⁴. En el mayor brote de España, en 2020, la mayoría de los casos ocurrieron junto al río Guadalquivir en las localidades sevillanas de Puebla del Río y Coria del Río⁶³.

En el estudio realizado en la península Ibérica para predecir brotes en humanos usando el número de infecciones en caballos como indicador predictivo, se observó que los brotes en los équidos estaban influidos por la temperatura media del mes más caluroso y la media de la precipitación de la estación, y en los humanos influían la temperatura media y la irradiación solar. Los caballos pueden ser utilizados como parte de un sistema de vigilancia integrado, enfocado a reducir el número de personas y animales infectados por el virus. Los mapas desarrollados con este modelo fueron capaces de identificar las zonas de riesgo para infecciones previas y predecir casos humanos y equinos en la temporada de transmisión 2021-2022³⁶.

La vigilancia epidemiológica se ha establecido en la mayoría de los países de Europa mediante vigilancia del virus en aves, mosquitos, brotes en caballos y en los donantes de sangre en las zonas endémicas o que hayan viajado a estas. Los brotes estacionales anuales varían en tamaño y ubicación, predecir dónde y cuándo se producirá una transmisión del VNO superior a la normal puede ayudar a dirigir los recursos limitados de salud pública. El desarrollo de modelos que relacionen datos entomológicos, climatológicos, situación geográfica y datos epidemiológicos, puede alertar sobre la aparición de nuevos brotes tal como refleja el estudio realizado en Grecia que proporciona información concreta en un radio de 80 Km con una precisión del 72% en las zonas geográficas con alta incidencia⁵⁵. Además, la relación del número de casos humanos y en caballos relacionado con variables climáticas y geográficas permite definir las áreas de riesgo de la península Ibérica, situadas en las cuencas hidrográficas³⁶.

Un mes antes de la aparición de la enfermedad en los humanos, del mayor brote publicado en España, se detectó un gran aumento de la abundancia de *Culex perexiguus* en las proximidades de las localidades de Puebla del Río y Coria del Río, junto al río Guadalquivir, donde se produjeron la mayoría de los casos en humanos y la serología de las aves silvestres confirmó la circulación del VNO dentro de las aldeas afectadas.

La vigilancia combinada de VNO y VUSUTU, que comparten ciclo epidemiológico en cuanto a reservorios, vectores y huéspedes, ha evidenciado una propagación activa de VUSUTU y VNO en humanos, perros, caballos, aves y mosquitos en la región de la Camarga un área particularmente expuesta de Francia⁵⁰. En el centro de Italia, el VNO solo se detectó en caballos y el VUSUTU en caballos, mosquitos y en donantes de sangre, al contrario que en el norte de Italia, esta vigilancia tiene muy poco rendimiento en el centro del país⁵².

El enfoque de la infección por el VNO hay que realizarlo desde el prisma de "One Health" como aconsejan las últimas publicaciones y se destacó como una de las fortalezas de la reunión celebrada tras la epidemia

del 2018 entre los países de Eslovenia, Italia, Serbia y Grecia. Los países que aplican la vigilancia del VNO el marco de "One Health" (en términos de alerta y activación tempranas de las medidas de prevención) informaron sistemáticamente de un impacto positivo en sus actividades, en particular cuando combinaron la vigilancia de mosquitos y aves con la vigilancia de casos en humanos y équidos.

En los próximos años, las prioridades incluyen el fomento y el fortalecimiento de los mecanismos que permitan la vigilancia y la respuesta coordinadas de "One Health" durante las temporadas de transmisión del VNO, garantizar una capacidad de laboratorio adecuada, fortalecer la comunicación de riesgos, y financiar investigaciones a más largo plazo para abordar las lagunas de conocimiento relacionadas con el papel de ciertas especies de aves en la transmisión y la ecología del VNO, el impacto del control de vectores en la transmisión humana y en el desarrollo de resistencia a los insecticidas. Al ser estos problemas relevantes para todos los países que experimentan la transmisión del VNO, los proyectos de investigación internacionales podrían ser un camino factible a seguir³³.

La digitalización centralizada de los datos completos sobre los brotes del VNO que ocurrieron en Italia desde septiembre de 2012 hasta noviembre de 2022, con acceso abierto facilita el análisis y seguimiento de la enfermedad. El repositorio recopila datos sobre el tipo de huésped infectado, el tipo de infección, la edad y detalles geográficos en diferentes niveles de agregación espacial. Al combinar estos datos con otras fuentes de información, como los datos meteorológicos, es posible evaluar las relaciones potenciales entre los brotes del VNO y los factores medioambientales. Los datos abiertos desempeñan un papel crucial en la generación de resultados confiables al permitir una mayor transparencia en la gestión de epidemias, tener un conjunto de datos completo, abierto y fácilmente disponible sobre el VNO en Italia promueve la investigación, el seguimiento, la colaboración, la supervisión pública y el desarrollo de estrategias eficaces para combatir el virus. Proporciona a las partes interesadas información valiosa para abordar los desafíos que plantea el VNO y proteger la salud pública³⁴.

Es necesario integrar los modelos en los sistemas de gestión electrónica de datos, y la comunidad científica debe continuar la transición de los sistemas simples de gestión de datos a verdaderos sistemas de apoyo para la toma de decisiones. Para acelerar esta transición hacia modelos predictivos en tiempo real para el VNO, es necesario continuar construyendo sistemas de datos escalables que brinden la autonomía adecuada a las agencias regionales y estatales, y preserven la atribución de crédito y la propiedad de los datos a quienes los crean. Estos sistemas facilitarían el conocimiento de datos entre los estados, a la vez que conservarían la

capacidad de los estados y las agencias locales para mantener sus propias políticas de datos, y favorecerán la presentación de informes de los estados a las bases de datos nacionales ArboNet y MosquitoNet de los CDC⁶⁵.

El análisis sobre los patrones de las publicaciones científicas internacionales relacionadas con la investigación del VNO, interpretándolas, utilizando los parámetros de índices de publicación absolutos y relativos, y características socioeconómicas y epidemiológicas, evidencia que la cantidad de las publicaciones está influenciada por los intereses nacionales combinados con los brotes regionales, existiendo una correlación entre el volumen de publicaciones nacionales y el número de casos de VNO. Los resultados demuestran el interés nacional en las actividades de investigación con una carencia de enfoque global necesario urgentemente para comprender y evaluar mejor la distribución y las características del VNO⁶⁶.

Conclusiones

1. El virus del Nilo Occidental (VNO) desde el 2017 se está extendiendo por los países de Europa hacia regiones más frías.
2. El número de países afectados en Europa se ha incrementado en la última década, al igual que el número de regiones afectadas en cada país.

3. La infección es más frecuente en varones, el riesgo de infección y la mortalidad se incrementan con la edad.
4. El mayor porcentaje de casos declarados corresponden a infecciones graves del sistema nervioso central, ya que al ser la mayoría de los casos asintomáticos no se declaran.
5. La infección tiene una gran mortalidad y morbilidad, que se asocian con altos costes para los sistemas de salud pública, así como pérdida de vidas humanas.
6. El cambio climático afecta la epidemiología de la infección, facilitando la expansión de esta.
7. Los patrones de aparición y propagación del VNO y su comprensión son imprescindibles para orientar las actividades de prevención, que son las únicas medidas de las que disponemos en la actualidad para combatir la infección, dado que no tenemos vacunas efectivas frente al virus. El enfoque de la infección debe contemplarse desde el prisma de "One Health".

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/fiebre-nilo-occidental/F_O_Nilo.aspx (accessed on 17 May 2024)
2. Jiménez-Clavero MA. Animal viral diseases and global change: bluetongue and West Nile fever as paradigms. *Front Genet.* 2012;3:105.27
3. Komar N, Langevin S, Hinten S, Nemeth N, Edwards E, Hettler D, et al. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerg Infect Dis.* 2003 Mar;9(3):311-22.
4. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA.* 2013;310(3):308-15.
5. Watson JT, Pertel PE, Jones RC, et al. Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile fever. *Ann Intern Med.* 2004;141:360-365.
6. Snyder RE, Cooksey GS, Kramer V, Jain S, Vugia DJ. West Nile Virus-Associated Hospitalizations, California, 2004-2017. *Clin Infect Dis.* 2021 Aug 2;73(3):441-447.
7. Jean CM, Honarmand S, Louie JK, Glaser CA. Risk factors for West Nile virus neuroinvasive disease, California, 2005. *Emerg Infect Dis.* 2007 Dec;13(12):1918-20.
8. Abbas A, Qiu F, Sikyta A, Fey PD, Florescu DF. Neuroinvasive West Nile virus infections after solid organ transplantation: Single center experience and systematic review. *Transpl Infect Dis.* 2022 Dec;24(6):e13929.
9. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg.* 1940;20:471-472.
10. Melnick JL, Paul JR, Riordan JT, Barnett VH, Goldblum N, Zabin E. Isolation from human sera in Egypt of a virus apparently identical to West Nile virus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1951;77(4):661-665.
11. Bernkopf H, Levine S, Nerson R. Isolation of West Nile virus in Israel. *J Infect Dis.* 1953;93(3):207-218.
12. Bardos V, Adamcova J, Dedei S, Gjini N, Rosicky B, Simkova A. Neutralizing antibodies against some neurotropic viruses determined

- in human sera in Albania. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. 1959;3:277-82.
13. Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, Fyodorova M, Gaibani P, Gould E, et al. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Aug;19(8):699-704.
 14. Brugueras S, Fernández-Martínez B, Martínez-de la Puente J, Figuerola J, Porro TM, Rius C, et al. Environmental drivers, climate change and emergent diseases transmitted by mosquitoes and their vectors in southern Europe: A systematic review. *Environ Res*. 2020 Dec;191:110038.
 15. European Commission. Commission implementing decision 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epi-demiological surveillance as well as relevant case definitions. (Text with EEA relevance). Luxembourg: European Commission; 2018. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945> (accessed on 07 February 2024).
 16. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/FiebreNilo.aspx> (accessed on 14 February 2024).
 17. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> (accessed on 28 February 2024). (accessed on 17 May 2024).
 18. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data 2012. Stockholm: ECDC; 2013.
 19. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.
 20. European Centre for Disease Prevention and Control. West Nile fever. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
 21. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2016. West Nile fever. Stockholm: ECDC; 2016.
 22. European Centre for Disease Prevention and Control. West Nile virus infection. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
 23. Young el al Young JJ, Haussig JM, Aberle SW, Pervanidou D, Riccardo F, Sekulić N, Bakonyi T, Gossner CM. Epidemiology of human West Nile virus infections in the European Union and European Union enlargement countries, 2010 to 2018. *Euro Surveill*. 2021 May;26(19):2001095.
 24. European Centre for Disease Prevention and Control. West Nile virus infection. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2021.
 25. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2020>. (accessed on 07 February 2024).
 26. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2021>. (accessed on 07 February 2024).
 27. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2022>. (accessed on 07 February 2024).
 28. Pervanidou D, Vakali A, Georgakopoulou T, Panagiotopoulos T, Patsoula E, Koliopoulos G, et al. West Nile virus in humans, Greece, 2018: the largest seasonal number of cases, 9 years after its emergence in the country. *Euro Surveill*. 2020 Aug;25(32):1900543.
 29. Pervanidou D, Kefaloudi CN, Vakali A, Tsakalidou O, Karatheodorou M, Tsioka K, et al. The 2022 West Nile Virus Season in Greece; A Quite Intense Season. *Viruses*. 2023 Jun 29;15(7):1481.
 30. Nagy A, Mezei E, Nagy O, Bakonyi T, Csonka N, Kaposi M, et al. Extraordinary increase in West Nile virus cases and first confirmed human Usutu virus infection in Hungary, 2018. *Euro Surveill*. 2019 Jul;24(28):1900038.
 31. Vilibic-Cavlek T, Savic V, Sabadi D, Peric L, Barbic L, Klobucar A, et al. Prevalence and molecular epidemiology of West Nile and Usutu virus infections in Croatia in the 'One health' context, 2018. *Transbound Emerg Dis*. 2019 Sep;66(5):1946-1957.
 32. Marini G, Calzolari M, Angelini P, Bellini R, Bellini S, Bolzoni L, et al. A quantitative comparison of West Nile virus incidence from 2013 to 2018 in Emilia-Romagna, Italy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Jan 2;14(1):e0007953.
 33. Riccardo F, Bella A, Monaco F, Ferraro F, Petrone D, Mateo-Urdiales A, et al. Italian Arbovirus Surveillance network. Rapid increase in neuroinvasive West Nile virus infections in humans, Italy, July 2022. *Euro Surveill*. 2022 Sep;27(36):2200653.
 34. Mingione M, Branda F, Maruotti A, Ciccozzi M, Mazzoli S. Monitoring the West Nile virus outbreaks in Italy using open access data. *Sci Data*. 2023 Nov 7;10(1):777.
 35. Loconsole D, Centrone F, Sallustio A, Casulli D, Colella V, Mongelli O, et al. Abrupt Increase in Detection of Locally Acquired West-Nile-Virus-Lineage-2-Mediated Neuroinvasive Disease in a Previously Non-Endemic Area of Southern Italy (2023). *Viruses*. 2023 Dec 28;16(1):53.
 36. García San Miguel Rodríguez-Alarcón L, Fernández-Martínez B, Sierra Moros MJ, Vázquez A, Julián Pachés P, García Villaceros E, et al. Unprecedented increase of West Nile virus neuroinvasive disease, Spain, summer 2020. *Euro Surveill*. 2021 May;26(19):2002010.
 37. G. Ziegler U, Lühken R, Keller M, Cadar D, van der Grinten E, Michel F, et al. West Nile virus epizootic in Germany, 2018. *Antiviral Res*. 2019 Feb;162:39-43.
 38. Pietsch C, Michalski D, Münch J, Petros S, Bergs S, Trawinski H, et al. Autochthonous West Nile virus infection outbreak in humans, Leipzig, Germany, August to September 2020. *Euro Surveill*. 2020 Nov;25(46):2001786.
 39. Ruche C, Patzina-Mehling C, Melchert J, Graff SL, McFarland SE, Hieke C, et al. Junglen S. Ecological and clinical evidence of the establishment of West Nile virus in a large urban area in Europe, Berlin, Germany, 2021 to 2022. *Euro Surveill*. 2023 Nov;28(48):2300258.
 40. Vlas Kamp DR, Thijsen SF, Reimerink J, Hilken P, Bouvy WH, Bantjes SE, et al. First autochthonous human West Nile virus infections in the Netherlands, July to August 2020. *Euro Surveill*. 2020 Nov;25(46):2001904.
 41. Cazzin S, Liechti N, Jandrasits D, Flacio E, Beuret C, Engler O, Guidi V. First Detection of West Nile Virus Lineage 2 in Mosquitoes in Switzerland, 2022. *Pathogens*. 2023 Dec 7;12(12):1424.
 42. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2023. Stockholm: ECDC; 2024.

43. Lu L, Zhang F, Oude Munnink BB, Munger E, Sikkema RS, Pappa S, et al. West Nile virus spread in Europe: Phylogeographic pattern analysis and key drivers. *PLoS Pathog.* 2024 Jan 25;20(1):e1011880.
44. Moirano G, Richiardi L, Calzolari M, Merletti F, Maule M. Recent rapid changes in the spatio-temporal distribution of West Nile Neuro-invasive Disease in Italy. *Zoonoses Public Health.* 2020 Feb;67(1):54-61.
45. European Centre for Disease Prevention and Control. West Nile virus infection. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019
46. Coroian M, Mihalca AD, Dobler G, Euringer K, Gîrl P, Borşan SD, et al. Seroprevalence Rates against West Nile, Usutu, and Tick-Borne Encephalitis Viruses in Blood-Donors from North-Western Romania. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jul 4;19(13):8182.
47. Nagy A, Csonka N, Takács M, Mezei E, Barabás É. West Nile and Usutu virus seroprevalence in Hungary: A nationwide serosurvey among blood donors in 2019. *PLoS One.* 2022 Apr 8;17(4):e0266840.
48. Knap N, Korva M, Ivović V, Kalan K, Jelovšek M, Sagadin M, et al. West Nile Virus in Slovenia. *Viruses.* 2020 Jul 3;12(7):720.
49. Emmerich P, Jakupi X, Sherifi K, Dreshaj S, Kalaveshi A, Hemmer C, et al. Serologic and Genomic Investigation of West Nile Virus in Kosovo. *Viruses.* 2023 Dec 30;16(1):66.
50. Constant O, Gil P, Barthelemy J, Bolloré K, Foulongne V, Desmetz C, et al. One Health surveillance of West Nile and Usutu viruses: a repeated cross-sectional study exploring seroprevalence and endemicity in Southern France, 2016 to 2020. *Euro Surveill.* 2022 Jun;27(25):2200068.
51. García-Carrasco JM, Muñoz AR, Olivero J, Segura M, García-Bocanegra I, Real R. West Nile virus in the Iberian Peninsula: using equine cases to identify high-risk areas for humans. *Euro Surveill.* 2023 Oct;28(40):2200844.
52. Scaramozzino P, Carvelli A, Bruni G, Cappiello G, Censi F, Magliano A, et al. Los virus del Nilo Occidental y Usutu cocirculación en el centro de Italia: resultados de la vigilancia integrada de 2018. *Vectores Parasit.* 2021 Mayo 7;14(1):243.
53. Figuerola J, Jiménez-Clavero MÁ, Ruiz-López MJ, Llorente F, Ruiz S, Hoefler A, et al. A One Health view of the West Nile virus outbreak in Andalusia (Spain) in 2020. *Emerg Microbes Infect.* 2022 Dec;11(1):2570-2578.
54. Riccardo F, Bolici F, Fafangel M, Jovanovic V, Socan M, Klepac P, et al. West Nile virus in Europe: after action reviews of preparedness and response to the 2018 transmission season in Italy, Slovenia, Serbia and Greece. *Global Health.* 2020 May 18;16(1):47.
55. Angelou A, Kioutsoukis I, Stilianakis NI. A climate-dependent spatial epidemiological model for the transmission risk of West Nile virus at local scale. *One Health.* 2021 Sep 20;13:100330.
56. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet.* 1998 Sep 5;352(9130):767-71.
57. Cotar AI, Falcuta E, Prioteasa LF, Dinu S, Ceianu CS, Paz S. Transmission Dynamics of the West Nile Virus in Mosquito Vector Populations under the Influence of Weather Factors in the Danube Delta, Romania. *Ecohealth.* 2016 Dec;13(4):796-807.
58. Veo C, Della Ventura C, Moreno A, Rovida F, Percivalle E, Canziani S, et al. Evolutionary Dynamics of the Lineage 2 West Nile Virus That Caused the Largest European Epidemic: Italy 2011-2018. *Viruses.* 2019 Sep 3;11(9):814.
59. Paz S. Climate change impacts on West Nile virus transmission in a global context. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Apr 5;370(1665):20130561.
60. Hayes EB, Komar N, Nasci RS, Montgomery SP, O'Leary DR, Campbell GL. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2005 Aug;11(8):1167-73.
61. Paz S, Semenza JC. Environmental drivers of West Nile fever epidemiology in Europe and Western Asia--a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2013 Aug 9;10(8):3543-62.
62. D'Amore C, Grimaldi P, Ascione T, Conti V, Sellitto C, Franci G, et al. West Nile Virus diffusion in temperate regions and climate change. A systematic review. *Infez Med.* 2023 Mar 1;31(1):20-30.
63. Pacenti M, Sinigaglia A, Franchin E, Pagni S, Lavezzo E, Montarsi F, et al. Human West Nile Virus Lineage 2 Infection: Epidemiological, Clinical, and Virological Findings. *Viruses.* 2020 Apr 18;12(4):458.
64. D'Amore C, Grimaldi P, Ascione T, Conti V, Sellitto C, Franci G, et al. West Nile Virus diffusion in temperate regions and climate change. A systematic review. *Infez Med.* 2023 Mar 1;31(1):20-30.
65. Barker CM. Models and Surveillance Systems to Detect and Predict West Nile Virus Outbreaks. *J Med Entomol.* 2019 Oct 28;56(6):1508-1515.
66. Klingelhöfer D, Braun M, Kramer IM, Reuss F, Müller R, Groneberg DA, Brüggmann D. A virus becomes a global concern: research activities on West-Nile virus. *Emerg Microbes Infect.* 2023 Dec;12(2):2256424.

ORIGINAL

Correlation of ADC Values in MRI for Diagnosing Pediatric with the diagnosis and pathological grade in brain MRI of children's Posterior Fossa Tumors: Pathological Grade Insights

Correlación de los valores de ADC en RM para el diagnóstico pediátrico con el diagnóstico y el grado patológico en RM cerebral de tumores infantiles de fosa posterior: Pathological Grade Insights

Ramin Fakhr¹ , Maryam Mashayekhi², Alireza Mirgholami¹ , Abtin Ariyan³,
Bita Bijari⁴, Mahtab Mohammadifard⁵ , Mahyar Mohammadifard¹ 

1. Department of Radiology, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

2. Equally First Author, Tabesh Institute of Radiology, Qom, Iran.

3. Radiologist, Iranmehr Hospital, Tehran, Iran

4. Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

5. Department of Pathology, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Corresponding author

Mahyar Mohammadifard

E-mail: mohammadifard2023@gmail.com

Received: 8 - VII - 2024

Accepted: 4 - VIII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.103

Abstract

Introduction: Pediatric posterior fossa tumors, including medulloblastoma, ependymoma, diffuse brainstem glioma, and pilocytic astrocytoma, present diverse levels of invasiveness and malignancy. The study underscores the significance of non-invasive diagnostic techniques, notably diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI), in assessing the type and grade of these tumors pre-treatment.

Methods: This cross-sectional research involved 24 children diagnosed with posterior fossa tumors, examining both histological tissue samples and MRI data, focusing on apparent diffusion coefficient (ADC) values and ratios (tumor ADC to normal cerebellar parenchyma).

Results: Results indicated significant differences in ADC values and ratios among tumor types, with medulloblastomas showing distinct ADC characteristics compared to other tumor types. Specifically, a threshold of 700 for ADC values achieved an 80% sensitivity and 100% specificity in diagnosing medulloblastoma, while an ADC ratio threshold of 1 demonstrated 90% sensitivity and 100% specificity.

Conclusion: These findings highlight the potential of ADC values and ratios in differentiating medulloblastoma from less malignant posterior fossa tumors in children, suggesting that diffusion-weighted MRI could be a critical tool in the diagnostic process, aiding in the selection of appropriate treatment strategies based on tumor type and grade.

Key words: ADC, Brain MRI, Posterior fossa tumors, Children, Tumor.

Resumen

Introducción: Los tumores pediátricos de la fosa posterior, incluidos el meduloblastoma, el ependimoma, el glioma difuso del tronco encefálico y el astrocitoma pilocítico, presentan diversos niveles de invasividad y malignidad. El estudio subraya la importancia de las técnicas diagnósticas no invasivas, en particular la resonancia magnética ponderada por difusión (RM), para evaluar el tipo y el grado de estos tumores antes del tratamiento.

Metodología: Esta investigación transversal incluyó a 24 niños diagnosticados con tumores de la fosa posterior, examinando tanto muestras de tejido histológico como datos de RM, centrándose en los valores del coeficiente de difusión aparente (ADC) y los ratios (ADC del tumor respecto al parénquima cerebeloso normal).

Resultados: Los resultados indicaron diferencias significativas en los valores y ratios de ADC entre tipos de tumores, mostrando los meduloblastomas características de ADC distintas en comparación con otros tipos de tumores. En concreto, un umbral de 700 para los valores de ADC alcanzó una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% en el diagnóstico de meduloblastoma, mientras que un umbral de relación ADC de 1 demostró una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%.

Conclusión: Estos hallazgos destacan el potencial de los valores y ratios de ADC para diferenciar el meduloblastoma de tumores menos malignos de la fosa posterior en niños, sugiriendo que la RM ponderada en difusión podría ser una herramienta crítica en el proceso diagnóstico, ayudando en la selección de estrategias de tratamiento apropiadas basadas en el tipo y grado del tumor.

Palabras clave: ADC, RM cerebral, Tumores de fosa posterior, Niños, Tumor.

Cite as: Fakhr R, Mashayekhi M, Mirgholami A, Ariyan A, Bijari B, Mohammadifard M, Mohammadifard M. Correlation of ADC Values in MRI for Diagnosing Pediatric with the diagnosis and pathological grade in brain MRI of children's Posterior Fossa Tumors: Pathological Grade Insights. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 103-103 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.103

Introduction

Central nervous system tumors are the second most common tumor group in childhood^{1,2}. The posterior fossa is a space in the skull between the foramen magnum and the tentorium of the cerebellum, consisting of elements such as the cerebellum and the brainstem. About half of children's intracranial tumors occur in the posterior fossa, and more than 90% of them include four tumor groups: pilocytic astrocytoma, diffuse glioma, ependymoma, and medulloblastoma³.

Magnetic resonance imaging (MRI) provides good information about the type and grade of tumors. MRI with Diffusion Weighted Imaging or DWI sequences provides additional information obtained from microscopic movements of water (Brownian motions) that cannot be obtained using conventional MRI⁴. DWI images have been used in various studies to check the grade of brain tumors or the degree of differentiation of tumor types, as well as to diagnose other brain space-occupying lesions. In addition to showing the state of microscopic movements of water molecules, the display of blood flow information and tissue characteristics related to T2 relaxation time is one of the limitations of DWI sequences, so its images do not show the state of water molecules movements purely, creating problems in its quantitative evaluation. By calculating the values of ADC or Apparent Diffusion Coefficient, this additional information is removed, allowing the net evaluation of the diffusion of water molecules^{5,6}.

Diffusion of water molecules in tissue depends on several factors. One of these limiting factors is the amount of cell density in the tissue and the ratio of the volume of the nucleus to the cytoplasm of the cell, which increases in higher grade tumors. Therefore, measuring the amount of diffusion of water molecules in the tissue by ADC sequence can provide good information about the amount of cell density, the volume of the extracellular space and the ratio of the volume of the nucleus to the cytoplasm of tumoral cells^{3,7}. Definitive diagnosis of brain tumors in children is done by pathological examinations. Tissue sample collection is often performed with a postoperative biopsy or, rarely, with a preoperative biopsy³. If the correlation of medical imaging diagnosis with histopathological diagnosis is statistically significant, medical imaging can help to choose a less invasive diagnostic method, and better treatment, possibly leading to a better survival rate⁸.

Therefore, the aim of this study was to investigate the relationship of ADC values in MRI of pediatric's posterior fossa tumor with the diagnosis and pathological grade.

Materials and methods

This cross-sectional study was conducted on people under 18 years of age with posterior fossa tumor who were collected in the medical centers of Birjand-Iran and

the radiation imaging center of Qom-Iran. Patients who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study.

Inclusion criteria included: age under 18 years, having informed consent and having posterior fossa tumor. Exclusion criteria included: Patients who did not have diagnostic pathological findings or acceptable pathology report were excluded. Patients with low-quality MRI and without DWI and ADC scans were excluded from the study. Also, the areas of bleeding, necrosis, cystic changes or severe calcification, that lead to disturbance in the sampling of ADC sequences, were also removed from the samples.

Sampling

The sampling method was census. All the samples taken from April 2020 to September 2022 were collected from medical centers and included in the study, and finally 24 samples were collected.

Procedure

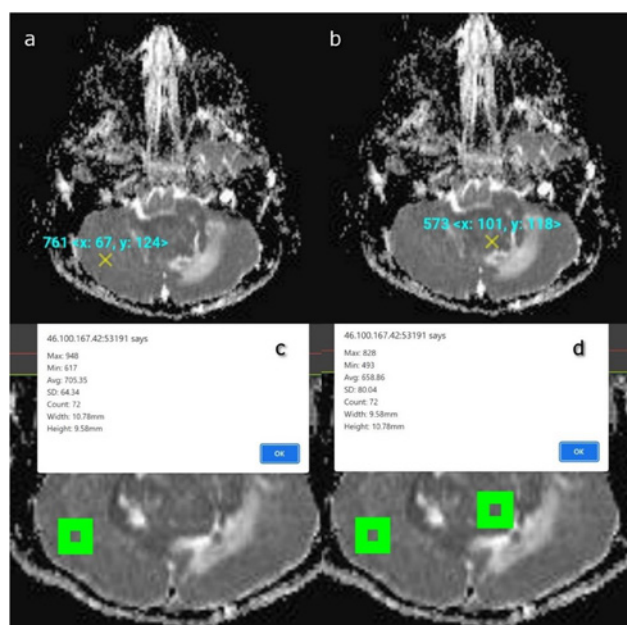
At first, pathology reports of children who underwent posterior fossa tumor surgery were extracted by referring to the hospital's radiology department. Then, according to the patients' medical record numbers, MRI information was extracted from the PACS system. Conventional MRI techniques with and without contrast injection were used to identify the location of the tumor, and its components and to select the appropriate location for measuring ADC values. ADC and DWI images (by Single-Shot Spin-Echo sequences) obtained with p value equal to 0 and 1000 s/mm² were also evaluated in terms of cellularity and tumor density by a neuroradiologist who was blind to the histopathological results. The investigation was such that the evaluated region or region of interest (ROI) was placed on the darkest point of the solid part of the tumor in the ADC sequence. Areas of edema, hemorrhage, or necrosis were not measured in this study. The measured area was about 1 square centimeter, which was measured in three consecutive sections, and the final result was reported as an average number.

The ADC ratio was also obtained by dividing the average value obtained from the tumor by the normal parenchyma of the patient's cerebellum at the same cross-sectional level (**Figure 1**). Finally, ADC values and ADC ratio corresponding to each tumor pathological type were obtained and analyzed.

Data analysis

Central and dispersion indices (mean, standard deviation), frequency distribution and percentage were used to report descriptive data. To compare and analyze qualitative variables, Tukey's test was used with two-by-two comparisons. The data was analyzed using SPSS version 21 software. A significance level of 0.05 was considered.

Figure 1: Measuring ADC values and ADC ratio in a patient with medulloblastoma. Measuring ADC values of the normal cerebellar hemisphere and the bulk of the tumor with single pixel value method (a and b). In our study, we preferred to measure the ADC value by placing a rectangular 1×1 cm region of interest in the darkest area of both tumor and normal cerebellar tissue (c and d).



Ethical considerations

The information of all patients was kept confidential with the project manager. All methods were carried out in accordance with relevant regulations of ethics research committees of the University of Medical Sciences or declaration of Helsinki. The project was carried out after approval by the Research Council of the Faculty of Medicine, IR.BUMS.REC.1401.026.

Results

A total of 24 patients with an average age of 9.15 years participated in the study. 14 patients (58.3%) were male and 10 patients (41.7%) were female.

The results showed that the most common type of tumor was medulloblastoma in 10 (41.7%) participants followed by pilocytic astrocytoma and ependymoma in 5 (20.8%) and diffuse glioma in 4 (16.7%) participants. In addition, the most prevalent tumor grades were grade 2 and grade 4 in 9 (37.5%) participants, followed by grade 1 in 5 (20.8%) and grade 3 in 1 (4.2%) patient.

The characteristics of ADC values in children's posterior fossa tumor were investigated and the results showed that the average ADC value and ADC ratio in all cases were 300.73 ± 895.83 and 1.2 ± 0.44 , respectively.

The average value of ADC according to the pathological type of children's posterior fossa tumor had a statistically significant difference ($P < 0.001$) **table I**. Tukey's test was significant in the two-by-two comparison between all types, except for diffuse glioma and ependymoma ($P = 0.99$).

The average value of ADC based on the pathological grade of children's posterior fossa tumor had a statistically significant difference ($P < 0.001$).

The average ADC ratio in all cases was 1.2 ± 0.44 . The value of ADC ratio has been compared according to the type of tumor (**Table I**). The average value of ADC ratio was statistically significant based on the pathological type of posterior fossa tumor in children. In Tukey's test, there was a difference between all types except diffuse glioma and ependymoma. Only this difference was not significant between glioma and ependymoma ($P = 1$).

The average value of ADC is compared according to tumor type (**Table II**). In total, 14 tumors (58.3%) were non-medulloblastoma and 10 tumors (41.7%) were medulloblastoma. All pilocytic astrocytoma tumors had an ADC value above 1.4. The sensitivity and specificity of values greater than 1.4 for the diagnosis of pilocytic astrocytoma was equal to 100%, and all ependymomas had values between 1 and 1.4.

Table I: Comparison of the average ADC value and ADC ratio based on the type of children's posterior fossa tumor.

	Tumor Type				Statistics F	P-value
	Medulloblastoma (N=10, 41.7%)	Diffuse glioma (N=4, 16.7%)	Pilocytic astrocytoma (N=5, 20.8%)	Ependymoma (N=5, 20.8%)		
Average ADC value	637.90 ± 56.19	934.50 ± 136.04	1336.20 ± 292.83	950.40 ± 101.25	22.96	<0.001
Average value of ADC ratio	0.83 ± 0.10	1.25 ± 0.21	1.83 ± 0.46	1.26 ± 0.44	18.82	<0.001

Table II: Comparison of the average value of ADC and ADC ratio based on the type of medulloblastoma and non-medulloblastoma.

Tumor type	mean $\pm$ SD	(quartiles) median	Statistics F	P-value
medulloblastoma	637.90 ± 56.19	619(592-686)	5.16	<0.001
non-medulloblastoma	1080.07 ± 264.75	995(931.25-1187.25)		
ADC ratio average			4.72	<0.001
medulloblastoma	0.83 ± 0.10	0.80(0.75-0.92)	4.72	<0.001
non-medulloblastoma	1.46 ± 0.40	1.37(1.18-1.59)		

8 patients had ADC values less than 700 and 16 patients had ADC values greater than 700. A threshold of 700 for ADC values had a sensitivity of 80%, specificity of 100%, positive predictive value of 100%, and negative predictive value of 87.5%. In this study, all non- medulloblastoma tumors had ADC ratio values higher than 1. Furthermore, among 10 medulloblastoma tumors, only one had an

Figure 2: A ten-year-old boy with ependymoma. (a) axial T2 weighted MRI shows a midline posterior fossa mass lesion with heterogeneous signal intensity. (b) sagittal T1 weighted image reveals that the mass is obstructing the 4th ventricle and cerebral aqueduct causing supratentorial hydrocephalus. DWI image(c) shows the mass has mildly increased signal intensity compared with the cerebellum but ADC map (d) shows that the tumor has equal or even brighter signal than the normal cerebellum thus indicating no diffusion restriction.

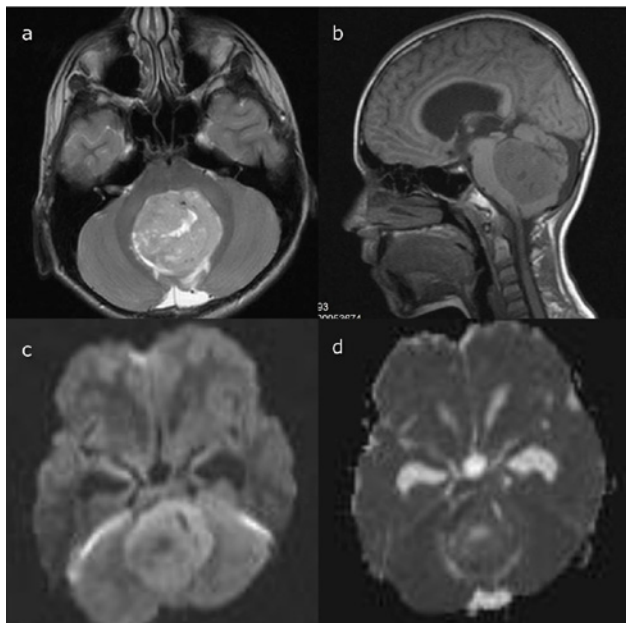
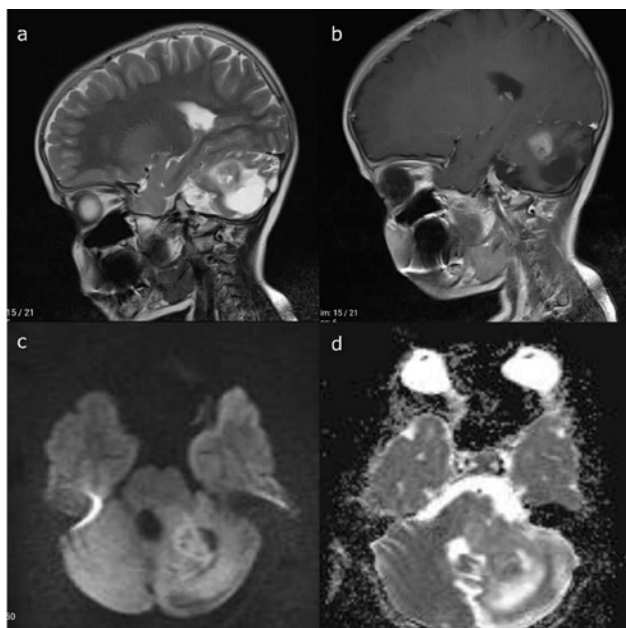


Figure 4: A young girl with pilocytic astrocytoma. Off-midline sagittal T2 weighted (a) and post contrast T1 weighted MR images (b) demonstrate a solid-cystic mass with enhancing solid component in the left cerebellar hemisphere. DWI and ADC sequences show no diffusion restriction (c and d). Note that high signal intensity on DWI sequence is due to T2 shine-through effect rather than true diffusion restriction.



ADC ratio higher than 1 and the rest had values less than one. Threshold 1 for ADC ratio values had a sensitivity of 90%, specificity of 100%, positive predictive value of 100% and negative predictive value of 93.3% for the diagnosis of medulloblastoma.

The results of ten-year-old boy with ependymoma, three-year-old boy with diffuse brainstem glioma, a young girl with pilocytic astrocytoma, and A nine-year-old boy with medulloblastoma have shown in **figures 2-5**.

Figure 3: Three-year-old boy with diffuse brainstem glioma. (a) axial T2 weighted MRI shows a large mass with homogeneous signal intensity involving the pons. (b) sagittal T1 weighted image with contrast reveals the mass is causing obstructive hydrocephalus. Also note that there is no apparent enhancement in the lesion. DWI (c) and ADC map (d) sequences indicate brighter ADC signal and no diffusion restriction in the tumor compared with the normal cerebellum.

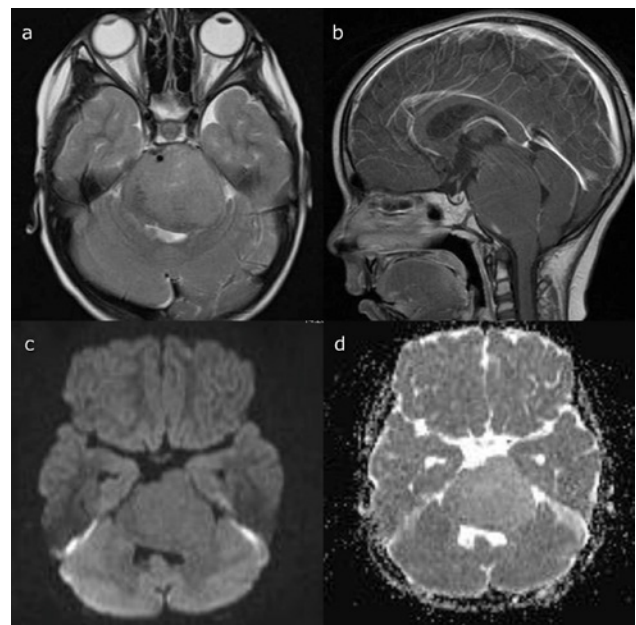
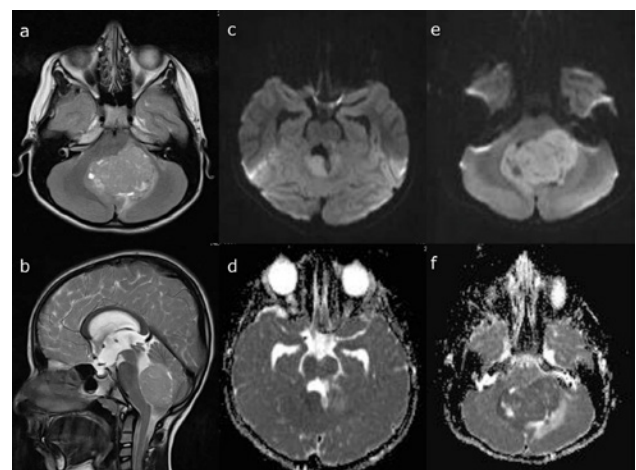


Figure 5: A nine-year-old boy with medulloblastoma. Axial and sagittal T2 weighted MRI images show a relatively heterogeneous posterior fossa mass causing obstructive hydrocephalus. DWI sequence (c and e) shows a high signal intensity mass with corresponding low signal on ADC map (d and f) indicating restricted diffusion. Note that the ADC signal of the tumor is significantly lower than the normal cerebellum.



Discussion

Diffusion-weighted imaging (DWI) is a contrast-enhanced MRI technique based on the microscopic translational (Brownian) motion of water molecules and provides the examination of tumor tissue characteristics. ADC map images allow investigating the diffusion property of water molecules independently of the T2 characteristics of the tissue in the DWI sequence⁹.

In the present study, the results showed that the difference between the ADC value and also the ADC ratio in different histological subgroups of children's posterior fossa tumors including pilocytic astrocytoma, ependymoma, diffuse brainstem glioma and medulloblastoma is significant. The difference in ADC value between high grade and low grade groups was significant. The average ADC in grade 1 and 4 tumors was 292 ± 1326.20 and 300.73 ± 895.83 , respectively. We were able to distinguish medulloblastoma tumors from non-medulloblastoma tumors with high diagnostic accuracy using a threshold of 700 for ADC values and a threshold of 1 for ADC ratio. These findings can be well explained with the information obtained from previous studies. Due to the fact that the ADC values are inversely proportional to the diffusion restriction of water molecules, a higher grade and higher cell density of the tumor leads to a greater restriction of water diffusion and thus leads to a decrease in the ADC values or so-called Diffusion Restriction. Medulloblastoma (WHO IV) with the highest cell density has the lowest ADC values, pilocytic astrocytoma with the lowest cell density has a higher ADC value than other tumors, and ependymoma and diffuse glioma also have values between these two types of tumors^{3,10}.

Phuttharak et al. (2021) in an 11-year study on 90 patients under 20 years of age with posterior fossa tumor investigated the role of Diffusion Weighted Imaging in differentiating posterior fossa tumors³. The method used in this study is very similar with the present study, where 90 pathologically proven posterior cavity tumors were included in the study. Then the conventional MRI findings in these cases were reviewed and the components of the tumor such as cystic areas, necrosis, and edema were identified. Then the DWI sequences and ADC was performed qualitatively and quantitatively. ADC values were measured from the darkest part of the image in solid areas of the tumor. ADC ratio was also obtained by dividing the average value obtained from the ADC value of the tumor by the ADC value of the normal parenchyma of the patient's cerebellum at the same cross-sectional level. The method of conducting this study was similar to the present study. This study had a long duration, more number and variety of samples. Considering the multicenter nature of this study, the use of ADC ratio could increase the accuracy of the study. The results of this study showed that ADC ratio in medulloblastoma was significantly lower than diffuse glioma, pilocytic

astrocytoma and ependymoma. However, there was no significant difference between medulloblastoma, ATRT, high grade glioma and glioblastoma. Also, this difference was significant between ependymoma and pilocytic astrocytoma, which was similar to the results of the present study³.

Phuttharak et al. (2020) choose an ADC ratio threshold of 1.115 to differentiate medulloblastoma from other posterior fossa tumors. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of this method were estimated to be 95.8%, 81%, 67.6% and 97.9%, respectively. The lower positive predictive value and specificity in Phuttharak's study compared to the present study can be due to the examination of tumors with high cell density and grade such as glioblastoma, atypical teratoid rhabdoid tumor and medulloblastoma. Due to the high cellularity of these tumors, the ADC values are reduced in their imaging like medulloblastoma, and the overlap between the findings reduces the specificity of the ADC ratio in differentiating medulloblastoma from other high-grade tumors⁷.

Zitouni et al. (2017), investigated 42 patients with posterior fossa tumor¹¹, where 14 cases were pilocytic astrocytoma, followed by, medulloblastoma (18 cases) and ependymoma (10 cases). An average ADC values in mentioned study for pilocytic astrocytoma, ependymoma and medulloblastoma were $1427.5 \pm 274.62 \times 10^{-6}$, $1035 \pm 217.07 \times 10^{-6}$ and $213.47 \times 10^{-6} \pm 707.16$ mm²/s, respectively. Like our study, the difference between ADC values between all three tumor groups showed a significant difference.

The only difference between this study and the present study was related to the non- investigation of diffuse brainstem glioma as a separate group, whose ADC values overlapped with ependymoma in the present study. In the Zitouni study, the average ADC ratio calculated for pilocytic astrocytoma, ependymoma, and medulloblastoma was 0.30 ± 1.95 , 0.20 ± 1.50 , and 0.30 ± 1.02 , respectively, and the difference in these values was statistically significant in all three groups. The data obtained from the comparison of ADC ratio and net ADC values were more similar to the present study, which can point to the important role of ADC ratio in the internal standardization of measurements. Considering the threshold of 1.18 for ADC ratio, Zitouni et al. were able to differentiate medulloblastoma from ependymoma with 100% sensitivity and 88.89% specificity¹¹.

Esa et al. (2020) conducted a study on posterior fossa tumors of 30 children aged between 2 and 17 years¹². ADC values of pilocytic astrocytoma ($1430 \pm 280 \times 10^{-6}$) were compared with medulloblastoma ($710 \pm 210 \times 10^{-6}$; $P < 0.001$), and medulloblastoma ($710 \pm 210 \times 10^{-6}$) were also compared with ependymoma ($1040 \pm 210 \times 10^{-6}$; $P < 0.001$). Also, ADC ratio values were lower than 1.2 was able to differentiate medulloblastoma

from other tumors with 100% sensitivity and 90% specificity. Due to the high diagnostic power of ADC ratio, Mahmoud Esa et al. suggested its routine measurement in posterior fossa tumor investigations. The method of this study and its measurements were also similar to the conducted study, in the form of placing the ROI on the darkest solid part of the tumor in three consecutive sections and reporting the average ADC value.

Jaremko et al. (2010) examined 40 patients with posterior fossa tumor. In addition to medulloblastoma, ependymoma, and pilocytic astrocytoma, Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET) was also examined in this study. Although there is overlap between the types of tumors, the amount of diffusion restriction in tumors had a very strong correlation with WHO grade in pathological examination. Only one of 14 grade 1 tumor cases showed diffusion restriction in specific sequences, while 9 of 12 grade 4 tumors showed diffusion restriction. In this study, three different P values of 0, 500 and 1000 were used, and in addition to the qualitative and visual examination in terms of diffusion restriction, the threshold for considering restriction for ADC values was chosen to be less than $800 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. In the present study, considering the threshold of 700 for ADC values, 8 cases of medulloblastoma (WHO grade 4) out of 10 cases showed diffusion restriction. In contrast, none of the lower grade tumors showed this feature¹³.

Rumboldt et al. (2006) evaluated MRI from 32 patients with ADC map sequence and subgroups of posterior fossa tumors included 17 cases of pilocytic astrocytoma, 5 cases of ependymoma, 8 cases of medulloblastoma and 2 cases of AT/RT¹⁴. The method of this study was similar in the present study, the difference between the two studies was the smaller area of the measured area or ROI ($50\text{-}100 \text{ mm}^2$) and the control measurement for ADC ratio was also performed in addition to the normal parenchyma of the cerebellum from the first toxic centrum on both sides and its average was calculated. Due to the fact that in some MRI images, different sections may have different brightness due to patient movement or other conditions, we avoided comparing the tumor with the centrum ovale or the CSF inside the second ventricle. Despite the subtle differences in

the method of this research, the results of Rumboldt et al.'s study were the closest to the results of the present study. Most of the ependymomas in mentioned study had ADC values between 1 and 1.3, and the present study also showed values between 1.05 and 1.4. In both studies, all pilocytic astrocytomas had values above 1.4. Rumboldt et al. were also able to differentiate medulloblastoma from other tumors with 100% specificity by considering a threshold of 0.9 for ADC ratio.

Overall, the average values of ADC and ADC ratio were significantly different among different subtypes of posterior fossa tumors in most studies. The values obtained in the present study were slightly lower than previous studies, which could be due to the stricter selection of tumor size and ADC measurement only in solid tumor areas and avoiding the measurement of areas with edema, bleeding, and cysts. Diagnostic assays have been developed to detect several diseases in recent years¹⁵.

Conclusion

Diffusion weighted MRI sequences with high sensitivity and specificity can play a significant role in the diagnosis of children's posterior fossa tumors, especially in differentiating medulloblastoma from other types of tumors.

Conflict of interest

None.

Financial support

None.

Ethics statement

The information of all patients was kept confidential with the project manager. All methods were carried out in accordance with relevant regulations of ethics research committees of the University of Medical Sciences or declaration of Helsinki. The project was carried out after approval by the Research Council of the Faculty of Medicine, IR.BUMS.REC.1401.026.

References

1. Walker DA, Perilongo G, Taylor RE, Pollack IF. Brain and spinal tumors of childhood. 2th ed. Boca Raton: CRC Press; 2020.
2. Mustafa W, Abbas M, Elsorougy L. Role of diffusion-weighted imaging in differentiation between posterior fossa brain tumors. The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2020;56(1):1-8.
3. Phuttharak W, Wannasammetha M, Wara-Asawapati S, Yuthawong S. Diffusion MRI in Evaluation of Pediatric Posterior Fossa Tumors. Asian Pac J Cancer Prev. 2021;22(4):1129-36.
4. Pötsch N, Vatteroni G, Clauser P, Helbich TH, Baltzer PAT. Contrast-enhanced Mammography versus Contrast-enhanced Breast MRI: A Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology. 2022;305(1):94-103.
5. Walker DA. Childhood brain tumors: It is the child's brain that really matters. Front Oncol. 2022;12:982914.
6. Gonçalves FG, Zandifar A, Ub Kim JD, Tierradentro-García LO, Ghosh A, Khrichenko D, et al. Application of Apparent Diffusion Coefficient Histogram Metrics for Differentiation of Pediatric Posterior Fossa Tumors : A Large Retrospective Study and Brief Review of Literature. Clin Neuroradiol. 2022;32(4):1097-108.
7. Phuttharak W, Thammaroj J, Wara-Asawapati S, Panpeng K. Grading Gliomas Capability: Comparison between Visual Assessment and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Value Measurement on Diffusion-Weighted Imaging (DWI). Asian Pac J Cancer Prev. 2020;21(2):385-90.
8. Minh Thong P, Minh Duc N. The Role of Apparent Diffusion Coefficient in the Differentiation between Cerebellar Medulloblastoma and Brainstem Glioma. Neurol Int. 2020;12(3):34-40.
9. Loução R, Oros-Peusquens AM, Langen KJ, Ferreira HA, Shah NJ. A Fast Protocol for Multiparametric Characterisation of Diffusion in the Brain and Brain Tumours. Front Oncol. 2021;11:554205.
10. Taheri H, Tavakoli MB. Measurement of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Values of Ependymoma and Medulloblastoma Tumors: a Patient-based Study. J Biomed Phys Eng. 2021;11(1):39-46.
11. Zitouni S, Koc G, Doganay S, Saracoglu S, Gumus KZ, Ciraci S, et al. Apparent diffusion coefficient in differentiation of pediatric posterior fossa tumors. Jpn J Radiol. 2017;35(8):448-53.
12. Esa MMM, Mashaly EM, El-Sawaf YF, Dawoud MM. Diagnostic accuracy of apparent diffusion coefficient ratio in distinguishing common pediatric CNS posterior fossa tumors. Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2020;51:1-11.
13. Jaremko JL, Jans LB, Coleman LT, Ditchfield MR. Value and limitations of diffusion-weighted imaging in grading and diagnosis of pediatric posterior fossa tumors. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31(9):1613-6.
14. Rumboldt Z, Camacho DL, Lake D, Welsh CT, Castillo M. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27(6):1362-9.
15. Kuzdan MÖ. Laparoscopic Versus Open Splenectomy in Children: A Comparative Study with an Extended Description of the Surgical Techniques. Academic Journal of Health Sciences. 2023;38(6):32-37

ORIGINAL

Accuracy of Sentinel Lymph Node biopsy after Neoadjuvant chemotherapy in patients with Positive Axillary Lymph Nodes breast cancer

Precisión de la biopsia del ganglio linfático centinela tras la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos axilares positivos

**Mahfuz Ghaderi¹ , Mohammad Esmail Akbari¹ , Atieh Akbari¹ ,
Haniyeh Bahsizadeh Fakhar² , Sadegh Khoddam¹ , Bashirjamal Wahidi¹ **

1. Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2. Department of Human Geneticse, Science And Research Branch, Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Corresponding author

Mohammad Esmail Akbari

E-mail: profmeakbari@gmail.com

Received: 10 - VII - 2024

Accepted: 7 - VIII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.110

Abstract

Introduction: Breast cancer (BC) poses a substantial global health burden, particularly affecting Iranian women at a younger age. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) offers a safer alternative to axillary lymph node dissection (ALND) in BC management. The study utilized SLNB and ALND methods, comparing their efficacy post-NAC.

Material and Methods: In our study at Shahid Beheshti Cancer Research Center, 72 BC patients with positive axillary LNs underwent neoadjuvant treatment. However, only 51 patients meeting specific inclusion criteria and showing complete clinical response in axillary LNs (confirmed by clinical examination and ultrasonic after neoadjuvant chemotherapy) were included.

Results: In this study, there were 4 cases (7.69 %) in which SLNB results were negative but ALND results were positive, indicating False Negative Rates (FNR). Results showed comparable accuracy between the two methods, with SLNB demonstrating sensitivity and specificity of 76.47% and 88.24%, respectively, supporting its consideration as a valuable alternative.

Conclusion: Our study shows that post-neoadjuvant chemotherapy in BC patients, SLNB is as accurate as ALND. Due to SLNB's lower morbidity and preserved arm function, it's preferred. We suggest enhancing SLNB accuracy by removing three LNs instead of one.

Key words: final pathology, Sentinel Lymph node biopsy, neoadjuvant chemotherapy, breast cancer and compared, axillary lymph node dissection.

Resumen

Introducción: El cáncer de mama (CM) supone una importante carga para la salud mundial, que afecta especialmente a las mujeres iraníes a una edad más temprana. La biopsia del ganglio linfático centinela (BGC) ofrece una alternativa más segura a la disección de los ganglios linfáticos axilares (DGLA) en el tratamiento del CB. El estudio utilizó los métodos SLNB y ALND, comparando su eficacia tras la NAC.

Material y métodos: En nuestro estudio del Centro de Investigación del Cáncer Shahid Beheshti, 72 pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos axilares positivos se sometieron a tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, sólo se incluyeron 51 pacientes que cumplían criterios de inclusión específicos y mostraban una respuesta clínica completa en los LN axilares (confirmada mediante examen clínico y ecográfico tras la quimioterapia neoadyuvante).

Resultados: En este estudio, hubo 4 casos (7,69 %) en los que los resultados de la SLNB fueron negativos pero los de la ALND fueron positivos, lo que indica tasas de falsos negativos (FNR). Los resultados mostraron una precisión comparable entre los dos métodos, con una sensibilidad y especificidad de la BGLC del 76,47% y el 88,24%, respectivamente, lo que respalda su consideración como una alternativa valiosa.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra que, tras la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, la BGLC es tan precisa como la DGLA. Debido a la menor morbilidad de la BGLC y a la preservación de la función del brazo, es preferible. Sugerimos mejorar la precisión de la BGLC mediante la extirpación de tres ganglios linfáticos en lugar de uno.

Palabras clave: patología final, biopsia del ganglio linfático centinela, quimioterapia neoadyuvante, cáncer de mama y comparado, disección del ganglio linfático axilar.

Cite as: Ghaderi M, Esmail Akbari M, Akbari A, Bahsizadeh Fakhar H, KhoddamS, Wahidi B. Accuracy of Sentinel Lymph Node biopsy after Neoadjuvant chemotherapy in patients with Positive Axillary Lymph Nodes breast cancer. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 110-110 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.110

Introduction

Breast cancer (BC) is the leading cancer affecting women all over the world. In 2020, it ranked fifth in cancer deaths overall and was the primary cause of cancer-related mortality in women globally¹. BC is responsible for 10% of all cancer cases and 23% among women, with over 1.1 million new cases annually². It affects Iranian women 10 years earlier than those in Western countries, with an age-standardized incidence rate of 17.1 per 100,000³. Projections estimate a worrisome increase, with an estimated 3.2 million cases expected by 2050^{4,5}. A recent study in Iran showed a 9% increase in BC survival rates from 2011 to 2022, indicating advancements in cancer management⁶. Despite this, BC still accounts for 24.6% of all cancers in Iran, emphasizing the need for strong preventive measures and effective disease management⁷.

BC management significantly impacts women's societal roles and quality of life⁸. Assessing axillary LN status is crucial in early-stage BC, as it influences prognosis and treatment decisions^{10,11,12}. However, due to associated complications, axillary lymph node dissection (ALND) is being replaced by sentinel lymph node biopsy (SLNB)¹³. SLNB offers a safer and less invasive alternative with high sensitivity and reproducibility¹⁴. Its application post-neoadjuvant treatment remains contentious among researchers¹⁵. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is widely employed for locally advanced BC, reducing tumor size and LN involvement¹⁶. SLNB is now standard for patients with clinically unsuspected LNs post-NACT, offering fast and accurate diagnosis with low axillary recurrence rates. However, NACT may convert positive LNs to negative, possibly increasing the false-negative rate (FNR) post-treatment¹⁷⁻¹⁹.

In BC management, SLNB post-NAC is a less invasive alternative to ALND, minimizing complications²⁰. However, the staging strategy for axillary surgery in patients with clinically positive LNs at diagnosis who achieve a complete response post-NAC remains controversial, as highlighted by the SENTINA trial²¹. This study investigates the effect of SLNB on final pathology, particularly in patients transitioning from positive to negative LNs after NAC, comparing outcomes with traditional ALND²¹. By contributing to a more tailored and patient-centric BC management strategy, this approach aids in determining the necessity of additional axillary procedures considering the absence or presence of residual disease²².

This study evaluates the effectiveness of SLNB in BC following NAC, contrasting it with axillary LN dissection (ALND). It aims to incorporate these results into treatment guidelines, possibly establishing SLNB after NAC as a standard practice in certain scenarios. This shift aims to improve outcomes for patients and enhance surgical practices.

Material and Method

This prospective study, conducted at Shahid Beheshti Cancer Research Center from October 2022 to September 2023, initially surveyed 72 BC patients with positive axillary LNs receiving neoadjuvant treatment. However, only 51 patients initially had involved axillary LNs at diagnosis but achieved a complete response to neoadjuvant treatment by clinical examination and ultrasonic. The research, approved by the Ethics Committee of Shahid Beheshti Medical University, obtained informed consent from all participating patients. Inclusion criteria for this study involve female BC patients with involving axillary LNs confirmed by clinical examination and ultrasound (+cN), who received neoadjuvant therapy and achieved a full clinical and imaging response in the axilla. Exclusion criteria include positive LNs at the axilla after systemic treatment with bilateral BC, distant metastasis, inflammatory BC, and those with a history of axillary surgery or radiation therapy, as well as BC patients with negative axillary LNs before NAC. These criteria aimed to create a focused and homogeneous cohort for the study.

Before the surgery, in order to reduce the tumor size and to reduce the involvement of the LNs (in order to perform a smaller surgery so that the breast can be preserved if possible), NAC will be. After the completion of neoadjuvant treatment, if there is no involvement in the patient's LNs in the clinical examination and ultrasound (ycN0), the patient will enter the study with informed written consent. 3 weeks after the neoadjuvant treatment, the patients will be injected with a radioactive substance and finally, the cancer surgery will be performed. During surgery, we remove only the SLN which is one to three with the help of a gamma probe device, in addition, we perform a limited axillary dissection and remove LNs if clinically indicated, in addition, we perform a limited axillary dissection and remove some LNs, and to compare the pathology. Finally, the comparison of the sentinel node pathology results with the final gland removed from the armpit is done.

Statistical Analysis

This study employed descriptive statistics for quantitative variables (mean, standard deviation) and reported numbers and percentages for qualitative variables. The distribution of age and surgery types was compared between results of SLNB and ALND using T-tests and Chi-square tests. To evaluate SLNB's performance against ALND, metrics such as specificity, sensitivity, negative predictive value (NPV), positive predictive value (PPV), positive likelihood ratio (LR+), and negative likelihood ratio (LR-) were determined with ALND results as the gold standard. Stata software (version 14) was used for data analysis, and 95% confidence intervals were applied for accuracy indices.

Results

First, 72 cases were examined clinically which was confirmed by clinical examination and ultrasonogram that had positive axillary LN(s). Following the completion of chemotherapy treatment, a reassessment was conducted to evaluate the presence of lymphadenopathy. After NAC treatment, 51 cases had subsequent clinical and ultrasound examinations that indicated negative findings, so they entered the study.

The patients' mean age was 46.56 ± 10.19 years ranging from 26 to 69 years. Of the participants, 60.78% were < 50 years old, and 39.22% were 50 years old or older.

Final SLNB results were positive in 33.33% of patients and negative in 66.67%. The mean age of those with positive results was 46.64 ± 9.75 years, whereas the mean age of those who had negative results was 46.52 ± 10.55 years (**Table I**).

Regarding the final pathology results of axillary lymph node dissection (ALND), it was found that 33.33% of patients had a positive result, while 66.67% had a negative result. The mean age of those with positive results was 47.05 ± 9.88 years, while the mean age of those with negative results was 46.32 ± 10.48 years (**Table I**).

The frequency and distribution of final pathology axillary LN reports showed 92.15% accuracy for SLNB in our study.

The specificity and sensitivity of SLNB results were determined to be 88.24% and 76.47%, respectively, considering ALND results as the gold standard. In addition, the PPV and NPV were calculated as 76.47% and 88.24%, respectively (**Table II**). In this study, there were 4 cases (7.69%) in which SLNB results were negative but ALND results were positive, indicating False Negative Rates (FNR). Considering the ALND results as the gold standard, the area under the ROC curve (AUC) for SLNB was 0.82 (95% CI=0.70-0.94) (**Figure 1**).

Figure 1: The area under ROC curve (AUC) for SLNB based on ALND results.

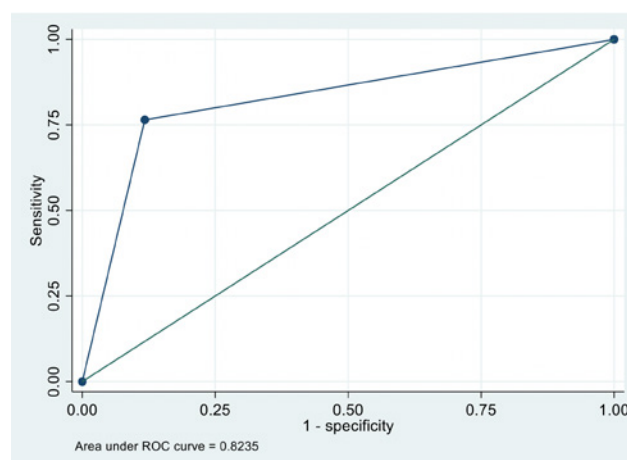


Table I: Frequency and distribution of different variables in patients with breast cancer.

Variables	Positive (n=17) (33.33%)		Negative (n=34) (66.67%)	
	N	(%)	N	(%)
SLNB				
Age (year)†	46.64	9.75	46.52	10.55
Age group				
<50 year	10	58.82	21	61.76
≥50 year	1	41.18	13	38.24
ALND				
Age (year)†	47.05	9.88	46.32	10.48
Age group				
<50 year	11	64.71	20	58.82
≥50 year	6	35.29	14	41.18

† Mean (Standard deviation)

Table II: Accuracy indices for SLNB results.

Accuracy indices	Point estimate	95% CI
Sensitivity (%)	76.47	64.83-88.11
Specificity (%)	88.24	79.39-97.08
Positive Predictive Value (PPV) (%)	76.47	64.83-88.11
Negative Predictive Value (NPV) (%)	88.24	79.39-97.08
Positive Likelihood Ratio (LR+)	6.50	-
Negative Likelihood Ratio (LR-)	0.26	-

Discussion

BC is a significant cause of mortality worldwide, affecting over 100 countries²³. Incidence variations are often associated with prevalent risk factors, particularly in transitional regions of South America, Africa, and Asia²⁴. Diagnosis occurs earlier in Asian women (40-50 years) compared to Western women (60-70 years), with patients in underdeveloped nations being on average 10 years younger²⁵. Our research included patients with an average age of 46.56 ± 10.19 years, aiming to compare pathology results SLNB and ALND in BC patients who converted from LN-positive to clinical node-negative (ypNO) following NAC. SLNB has become the standard technique, especially for clinically node-negative (cNO) axilla cases²⁶⁻²⁷. ALND omission is adopted for T1-2, cNO early BC patients with one to two positive SLNs undergoing breast-conserving surgery¹⁷. SLNB is minimally invasive, providing equivalent staging information to ALND with negligible arm morbidity²⁸. However, SLNB alone after NAC (NAC) remains controversial for initially LN-positive BC patients²⁰. According to the international consensus in St. Gallen, avoiding axillary dissection in patients who have negative SLNB results is recommended, except in cases of micrometastases or isolated tumor cells in the sentinel nodes²⁹.

In our research, final SLNB results were positive in 33.33% of patients and negative in 66.67%. The average age of those with positive results was 46.64 ± 9.75 years, while the mean age of those with negative results was 46.52 ± 10.55 years. Gentilini et al. (2023) focused on SLNB vs³⁰. No Axillary Surgery in Small BC with Negative Axillary Ultrasonography, with the average patient age reported as 52-68. Kim et al. (2021) investigated SLNB in BC Patients with Pathological Complete Response after NAC, with 223 patients included²⁰. Malatay González et al. (2023) assessed SLNB efficacy following NAC in BC patients, with 81 patients included, aligning with findings in studies by Damin et al. and the SENTINA clinical trial³¹⁻³².

Various traditional techniques are utilized based on surgeon discretion and institutional resources. The accuracy of SLNB after NAC for patients initially positive for LNs is less favorable in comparison to SLNB before systemic treatment³³. While false-negative rates of < 10% have been consistently noted in trials assessing SLNB accuracy during primary surgery for BC^{27,34,35}, the FNR in SLNB following NAC can vary³⁶ due to treatment-induced changes in LN status and architecture³⁷. Nonetheless, the FNR generally remains within an acceptable range, highlighting SLNB's importance in staging BC after NAC³³.

In our study, the frequency and distribution of final pathology axillary LN reports revealed a high accuracy rate of 92.15% for sentinel LN biopsy (SLNB). Additionally, we observed a close relationship between the accuracy

of SLNB and the number of involved sentinel nodes removed. Four cases (7.69 %) showed negative SLNB results but positive ALND results, indicating FNR in SLNB for these cases. Understanding factors affecting FNR can help refine the technique and enhance its accuracy in BC management³⁸⁻⁴⁰.

In the NSABP protocol B32 study, the overall false-negative rate for SLNB was 9.8%. However, women with only one detected sentinel node had a higher rate of 17.7%, while those with at least two removed nodes had a rate of 10.0% or better³⁴. In Kohen's study, patients converting axillary status from positive to negative after NAC (arm C) had a 14.2% false-negative rate²¹. In the ACOSOG Z1071 trial with 756 cN+ patients undergoing NAC, 649 patients receiving both SLNB and ALND showed a false-negative rate (FNR) of 12.6%¹⁸. A 2015 meta-analysis by van Nijnatten et al. across eight studies found an FNR of 15.1% (Reference: 41). Simons et al. assessed 20 studies in 2019, including 2217 patients, reporting an FNR of 17%⁴².

In patients initially with positive axillae responding completely to NAC (NAC), the false-negative rates ranged from 12.6% to 14.2%, surpassing the considered safe percentage of 10%^{43,44}. This is attributed to patients presenting with clinically positive axillae before NAC. Measures such as double marking and LN sampling of at least three nodes can help reduce false negatives^{45,46}.

In our investigation, the FNR after NAC was 7.69%, with a sensitivity of 76.47% and specificity of 88.24%. Malatay González's study found a 21.7% false-negative rate after NAC, with a sensitivity of 70.6% and specificity of 82.9%²¹. Aimir et al. reported a 91.2% detection rate in SLNB for primary BC using methylene blue dye, with a sensitivity of 86.7%⁴⁷. Kim et al.'s study on SLNB after NAC in patients with cytology-proven primary axillary metastases showed a 96% sensitivity for SLN detection and a 10% false-negative rate²⁰. The FNR in Sentinel LN Biopsy (SLNB) for BC exists due to variability in lymphatic drainage, the microscopic spread of cancer, limitations of imaging techniques, the size and burden of metastasis, technical challenges, and potential influences from NAC⁴⁸.

In our study, the proportion of negative cases was 7.83%, significantly lower than prior research studies such as Kuhen (14.2%)²¹, ACOSOG Z1071 trial (12.6%)²², Nijnatten (15.1%)⁴¹, and Simons et al. (17%)⁴². This highlights the accuracy of the SLNB technique in our investigation. Consequently, SLNB can be considered a viable diagnostic approach for BC in chemotherapy patients prior to surgery. We recommend adopting the approach suggested by previous studies^{15,49-50} to improve SLNB accuracy, which involves removing three LNs instead of just one sentinel LN. This adjustment can

help reduce the rate of negative cases and enhance the reliability of SLNB as a diagnostic method for BC. Additionally, given that these patients will undergo radiation therapy due to axillary involvement with cancer, any micro metastases are likely to be eradicated by radiation therapy.

Cancer is one of the chronic diseases that has many negative effects and side effects on the patient. Cancer patients experience various physical and mental problems due to the complications of the disease⁵¹⁻⁵⁶.

Conclusion

Based on our study results, which demonstrated comparable accuracy between SLNB and ALND following NAC in BC patients, we suggest considering SLNB as a preferred option due to its reduced morbidity, accurate

staging capability, and preservation of arm function. These findings support the use of SLNB as a valuable alternative to ALND in appropriately selected patients, offering a balance between effective LN evaluation and minimized surgical morbidity.

Conflict of interest

None.

Acknowledgements

This article is taken from disease registry, titled "Performing sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients and comparing it with axillary lymph node dissection in the final pathology" and project with code number 43003983 from ethic committee, that was supported by deputy of research and technology in Shahid Beheshti University of medical sciences (<http://dregistry.sbmu.ac.ir>).

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Paraskevi T. Quality of life outcomes in patients with breast cancer. *Oncol Rev*. 2012 Jan; 30;6(1):e2.
3. Kolahdoozan S, Sadjadi A, Radmard AR, Khademi H. Five common cancers in Iran. *Arch Iran Med*. 2010;13(2):143-146.
4. Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, Amadori D, Haidinger R, Hudis CA, et al. ABREAST Investigators The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer*. 2005;6(5):391-401.
5. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2019 Apr 10;11:151-164.
6. Akbari ME, Akbari A, Khayamzadeh M, Salmanian R, Akbari M. Ten-Year Survival of Breast Cancer in Iran: A National Study (Retrospective Cohort Study). *Breast Care (Basel)*. 2023 Feb;18(1):12-21.
7. Taghavi A, Fazeli Z, Vahedi M, Baghestani AR, Pourhoseingholi A, Barzegar F, et al. Increased trend of breast cancer mortality in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(1):367-70.
8. Baghaei R, Sharifi M, Mohammadpour Y, Sheykhi N. Evaluation of the effects of educational package on controlling the complications of chemotherapeutic agents on symptom scales of quality of life in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Nursing And Midwifery Journal*. 2013;11(9):101-107.
9. Taleban R, Sirous R, Sirous M, Razavi S, Taghvaei R, Sirous S, et al. The relationship between anthropometric indices and breast cancer in central Iran. *Nutrition and cancer*. 2019;71(8):1276-82.
10. Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I, Azoury F, Heymann S, et al. Breast cancer with axillary lymph node involvement. *Cancer Radiotherapie: Journal de la Societe Francaise de Radiotherapie Oncologique*. 2010;14:S136-46.
11. Chatterjee A, Serniak N, Czerniecki BJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a work in progress. *Cancer Journal (Sudbury, Mass)*. 2015;21(1):7.
12. De Rose F, Colciago RR, Lucidi S, La Rocca E, Prisco A, Bonzano E, et al. Axillary Management in Breast Cancer Patients Undergoing Upfront Surgery: Results from a Nationwide Survey on Behalf of the Clinical Oncology Breast Cancer Group (COBCG) and the Breast Cancer Study Group of the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *Current Oncology*. 2023; 30(8):7489-7498.
13. Garcia-Etienne CA, Ferrari A, Della Valle A, Lucioni M, Ferraris E, Di Giulio G, et al. Management of the axilla in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node biopsy: An evidence-based update in a European breast center. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Jan;46(1):15-23.
14. Xu Y, Yuan S, Chen M, Gong K, Liu Y, Li S, et al. Evaluation of indocyanine green combined with methylene blue staining in sentinel lymph node biopsy of breast cancer. *Gland Surg*. 2022 Sep;11(9):1489-1496.
15. Aragon-Sanchez S, Oliver-Perez MR, Madariaga A, Tabuenca MJ, Martinez M, Galindo A, et al. Accuracy and Limitations of Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients with Positive Nodes. *Breast J*. 2022 Aug 5;2022:1507881.
16. Song YX, Xu Z, Liang MX, Liu Z, Hou JC, Chen X, et al. Diagnostic accuracy of de-escalated surgical procedure in axilla for node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2022 Nov;11(22):4085-4103.

17. Tinterri C, Sagona A, Barbieri E, Di Maria Grimaldi S, Caraceni G, Ambrogio G, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients Undergoing Neo-Adjuvant Chemotherapy: Clinical Experience with Node-Negative and Node-Positive Disease Prior to Systemic Therapy. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 11;15(6):1719.
18. Lim SZ, Yoo TK, Lee SB, Kim J, Chung IY, Ko BS, et al. Long-term outcome in patients with nodal-positive breast cancer treated with sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2024 Jan;203(1):95-102.
19. Kang Y, Han W, Park S. Outcome following sentinel lymph node biopsy-guided decisions in breast cancer patients with conversion from positive to negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Canc Res Treat*. 2017;166(2):473-480.
20. Kim H, Han J, Kim SY, Lee ES, Kang HS, Lee S, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients With Pathological Complete Response in the Axillary Lymph Node After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Breast Cancer*. 2021 Dec;24(6):531-541.
21. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):609-18.
22. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-1461.
23. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022 Apr 18;2022:9605439.
24. Lim YX, Lim ZL, Ho PJ, Li J. Breast Cancer in Asia: Incidence, Mortality, Early Detection, Mammography Programs, and Risk-Based Screening Initiatives. *Cancers*. 2022; 14(17):4218.
25. Leong SP, Shen ZZ, Liu TJ, Agarwal G, Tajima T, Paik NS, et al. Is breast cancer the same disease in Asian and Western countries? *World J Surg*. 2010 Oct;34(10):2308-24.
26. Helms G, Kuhn T, Moser L, Remmel E, Kreienberg R. Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection: data from a prospective randomized trial. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 697-701.
27. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006 Jan 1;106(1):4-16.
28. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):546-53.
29. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer*. 2007 Apr 1;109(7):1255-63.
30. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023 Nov 1;9(11):1557-1564.
31. Malatay C, Apolo C, Carofilis F, Zamora M. Breast cancer sentinel lymph node biopsy efficacy after neoadjuvant chemotherapy as an axillary staging predictor. *Revista Oncología (Ecuador)* 2023;33(2):153-161.
32. Damin AP, Zancan M, Melo MP, Biazus JV. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: guiding a more selective axillary approach. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Apr;186(2):527-534.
33. Cao S, Liu X, Cui J, Liu X, Zhong J, Yang Z, et al. Feasibility and reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with positive axillary nodes at initial diagnosis: An up-to-date meta-analysis of 3,578 patients. *Breast*. 2021 Oct;59:256-269.
34. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927-33.
35. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeister H, Strueber R, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Apr;30(3):252-9.
36. Choi HJ, Kim I, Alsharif E, Park S, Kim J-M, Ryu JM, et al. Use of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with axillary node-positive breast cancer in diagnosis. *Journal of breast cancer*. 2018;21(4):433-41.
37. Di Paola V, Mazzotta G, Conti M, Palma S, Orsini F, Mola L, et al. Image-Guided Localization Techniques for Metastatic Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer; What Radiologists Should Know. *Cancers*. 2023; 15(7):2130.
38. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1999 Jul;230(1):72-8.
39. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer*. 2007 Apr 1;109(7):1255-63.
40. Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bühl ML, Untch M, et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer*. 2005 Feb 1;103(3):451-61.
41. van Nijnatten TJ, Schipper RJ, Lobbes MB, Nelemans PJ, Beets-Tan RG, Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Oct;41(10):1278-87.
42. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019 Mar;269(3):432-442.
43. Cavalcante FP, Millen EC, Zerwes FP, Novita GG. Role of Axillary Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy. *JCO Glob Oncol*. 2020 Feb;6:238-241.
44. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1700-1712.
45. Song YX, Xu Z, Liang MX, Liu Z, Hou JC, Chen X, et al. Diagnostic accuracy of de-escalated surgical procedure in axilla for node-

positive breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2022 Nov;11(22):4085-4103.

46. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;173(2):343-352.

47. Aimir M, Nasser A, Rokayah J, Hardin M, Sohail M. The sensitivity and specificity of methylene blue dye as a single agent in sentinel lymph node biopsy for early breast cancer. *Med J Malaysia.* 2022 Sep;77(5):552-557.

48. Li H, Jun Z, Zhi-Cheng G, Xiang Q. Factors that affect the false negative rate of sentinel lymph node mapping with methylene blue dye alone in breast cancer. *J Int Med Res.* 2019 Oct;47(10):4841-4853.

49. Malkiewicz B, Kielb P, Kobylański M, Karwacki J, Poterek A, Krajewski W, et al. Sentinel Lymph Node Techniques in Urologic Oncology: Current Knowledge and Application. *Cancers (Basel).* 2023 Apr 26;15(9):2495.

50. Lovrics O, Tao B, Parvez E. Safety and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone in Clinically Node-Positive Patients Undergoing Upfront Surgery for Invasive Breast Cancer: A Systematic Review. *Curr Oncol.* 2023 Mar 7;30(3):3102-3110.

51. Dolz C, Forteza A, Caso M, Ferret G, Frau M, di Miscia A, et al. Secondary prevention of anal cancer: clinical research pilot Project. *Academic Journal of Health Sciences* 2023; 38 (6):157-8 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.06.157

52. Ahrari A, Khodabandeh S, Sajedi RH, Shahbazzadeh D, Rojhannejad M, Sadat N. Evaluating the anticancer activity of protein crude extract from *Californicus Conus*. *Academic Journal of Health Sciences* 2023; 38(5):73-6 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.05.73.

53. Cortés J, Forteza A, Reyes J. Eliminación del cáncer de cérvix. *Academic Journal of Health Sciences* 2023; 38(4):160-2 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.04.160.

54. Rabiee F, Kahrizangi FS, Mehralizadeh N, Ja S. Evaluation of the Sensitivity and Specificity of MicroRNA in the Diagnosis of Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Journal of Health Sciences* 2023; 38 (6):26-31 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.06.26.

55. Ahrari, A, Khodabandeh S, Sajedi RH, Shahbazzadeh, D, Rojhannejad M Sadat N. Evaluating the anticancer activity of protein crude extract from *Californicus Conus*. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(6):73-6 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.05.73

56. Nafria M, Aguiló-Pons A, Romaguera D, Chaplin A, Cortés Bordoy J. Evaluation of dietary habits and nutritional needs in women treated for breast cancer in the Balearic Islands. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38 (4):125-8. doi: 10.3306/AJHS.2023.38.04.125

ORIGINAL

Interacciones farmacológicas en pacientes anticoagulados con acenocumarol y su relación con el grado de control

Pharmacological interactions in anticoagulated patients with acenocoumarol and their relationship with the control level

Juan Manuel Pinar Manzanet^{1,2} , Marta Sanz Sanz^{3,4} ,
Ricardo Rodríguez Barrientos^{5,6} , Greta Amat Baeza⁷,
Jesús M. San Román Montero⁸ 

1. Doctorando en Ciencias de la Salud Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.

2. Centro de Salud Parque Oeste, Alcorcón-Madrid.

3. Centro de Salud Las Águilas, Madrid. Profesora asociada Universidad Complutense.

4. Profesora Universidad Alfonso X el Sabio, Madrid

5. Unidad de Investigación Atención Primaria Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

6. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud.

7. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Infanta Sofía. Comunidad de Madrid.

8. Departamento Especialidades Médicas y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón. Madrid.

Corresponding author

Juan Manuel Pinar Manzanet

E-mail: jmpm71@yahoo.es

Received: 13 - VII - 2024

Accepted: 10 - VIII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.117

Resumen

Objetivo: Nuestro objetivo fue estimar la prevalencia de potenciales interacciones farmacológicas (PIF) en pacientes anticoagulados en Atención Primaria de la Comunidad de Madrid (CAM), así como analizar la asociación entre dichas interacciones y el grado de control del tratamiento anticoagulante.

Material/métodos: Estudio observacional retrospectivo. Revisión de historias clínicas, seleccionadas por muestreo aleatorio simple, de pacientes en tratamiento con acenocumarol, pertenecientes a dos Centros de Salud de la CAM, durante 2021. Según prevalencia esperable, se calculó tamaño muestral de 225 pacientes. Se registraron variables sociodemográficas, clínicas y tratamientos farmacológicos pautados durante el periodo de estudio, identificándose y clasificándose las PIF con acenocumarol según UptoDate Lexicomp® drug information database, considerando relevantes las categorías X y D. A partir de los INR (Internacional Normalized Ratio) registrados se calculó el TRT-R (Tiempo en Rango Terapéutico-Rosendaal), considerándose buen control si TRT-R>65%. Análisis estadístico: descriptivo y modelos de regresión lineal por cada tipo de PIF.

Resultados: Edad: 76,25±10,88. Varones: 56%. La principal causa de anticoagulación fue la fibrilación auricular: 69,8%(IC 95%:63,80%-75,80%). Un 63,11% de pacientes (IC 95%: 56,69%-69,31%) presentaron un TRT-R>65%. Se detectaron 167 PIF categoría D que afectaron a un 58,67%(IC 95%: 52,27%-65,13%) de pacientes (metamizol 53,1% de ellas). 1 única PIF categoría X (tamoxifeno). La presencia de PIF categoría D se relacionó con peor control de TRT-R (Coeficiente -10,29; IC 95%: -16,93; -3,66).

Conclusiones: La disminución del alto número de potenciales interacciones detectadas podría mejorar el control del tratamiento y prevenir efectos adversos en pacientes anticoagulados.

Palabras clave: Interacciones farmacológicas, Anticoagulación oral, Grado de control.

Abstract

Objective: Our aim was to estimate the prevalence of potential drug-drug interactions (PDDI) in anticoagulated patients in the Primary Care in the Community of Madrid, and to analyse the association between these interactions and the control level of anticoagulant treatment.

Material/methods: Retrospective observational study. Review of medical records, selected by simple random sampling, of patients treated with acenocoumarol, from two Health Centres of the Community of Madrid, during 2021. A sample size of 225 patients was calculated according to expected prevalence. Variables: Sociodemographic, clinical, and pharmacological treatments prescribed during the study period. PDDI with acenocoumarol were identified and classified according to the UptoDate Lexicomp® drug information database, considering categories X and D as relevant. The TTR-R (Time to Therapeutic Range-Rosendaal) was calculated based on the recorded International Normalized Ratio (INR), with TTR-R>65% being considered good control. Statistical analysis: descriptive and linear regression models for each type of PDDI.

Results: Age: 76,25±10,88 years. Males: 56%. The main cause of anticoagulation was atrial fibrillation: 69.8% (95% CI: 63.80%-75.80%). 63.11% of patients (95% CI: 56.69%-69.31%) had a TTR-R>65%. 167 category D PDDI were detected affecting 58.67% (95% CI 52.27%-65.13%) of patients (metamizole 53.1%). There was only one PDDI category X (tamoxifen). The presence of PDDI category D was associated with worse TTR-R control (Coefficient -10.29; 95% CI -16.93; -3.66).

Conclusions: Reducing the high number of detected potential interactions could improve treatment control and prevent adverse effects in anticoagulated patients.

Key words: Drug interactions, Oral anticoagulation, Control level.

Cite as: Pinar Manzanet JM, Sanz Sanz M, Rodríguez Barrientos R, Amat Baeza G, San Román Montero JM. Interacciones farmacológicas en pacientes anticoagulados con acenocumarol y su relación con el grado de control. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 117-123 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.117

Introducción

Los anticoagulantes orales son uno de los grupos farmacológicos implicados en un mayor número de eventos adversos^{1,2,3}. Así, en un estudio realizado en Estados Unidos entre 2013 y 2014, los anticoagulantes orales estuvieron implicados en el 27,5% (IC 95%: 23,3-31,7%) de visitas a urgencias por efectos adversos farmacológicos en pacientes de 65 a 79 años y en un 38,8% en mayores de 80 años⁴.

Pese a la progresiva introducción de los fármacos anticoagulantes de acción directa (ACOD), para un elevado número de pacientes los fármacos antagonistas de la vitamina K seguían siendo en 2021 el tratamiento para la prevención de enfermedad tromboembólica en España⁵, siendo Acenocumarol el más empleado.

El efecto anticoagulante de acenocumarol tiene lugar por inhibición del complejo enzimático vitamina K epóxido-reductasa, subunidad 1 (VKORC1) que conlleva una reducción de la gamma-carboxilación de moléculas de ácido glutámico situadas en puntos terminales de los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X. Este proceso interfiere en la interacción de dichos factores con los iones calcio, bloqueando el inicio de la coagulación⁶. Su acción presenta una alta variabilidad intra e interindividual debido a factores como la edad, sexo, tabaquismo, dieta e incluso polimorfismos genéticos.

Se metaboliza a nivel hepático en el complejo enzimático CYP450; su isómero S al 100% por la isoforma CYP2C9, mientras que el metabolismo del isómero R (principal responsable del efecto del fármaco) se distribuye entre CYP2C9 (50%), CYP1A2 (30%) y CYP2C19 (20%). Este complejo metabolismo, junto al elevado nivel de unión a proteínas en su distribución plasmática, aumenta la probabilidad de interaccionar⁷ y generar efectos adversos⁸. Se estima que hasta un 4,8% de ingresos hospitalarios en mayores de 65 años están relacionados con interacciones farmacológicas⁹, las cuales son responsables del 5% de efectos adversos relacionados con la medicación en Atención Primaria¹⁰.

Acenocumarol precisa, pues, un estrecho control clínico y ajuste periódico de dosis que en la CAM se lleva mayoritariamente a cabo en los centros de Atención Primaria^{11,12} mediante determinación capilar del tiempo de protrombina, expresado como INR (Internacional Normalized Ratio). Esta cifra, como se ha señalado, está influenciada por múltiples causas de difícil control, incluso genéticas. Consideramos interesante valorar otros posibles factores implicados como las IF más relevantes, buscando evitar efectos adversos derivados del mal control del tratamiento anticoagulante.

Así, nuestro estudio pretende estimar la prevalencia de potenciales interacciones farmacológicas (PIF)

relevantes, presentes en los tratamientos de pacientes anticoagulados con acenocumarol en Atención Primaria de la CAM, así como analizar la asociación entre la presencia de las PIF detectadas y el grado de control de su tratamiento anticoagulante, medido mediante la determinación del TRT-Rosendaal.

Material y Métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en Atención Primaria de la CAM (6,6 millones de habitantes), realizado en dos Centros de Salud: Miguel Servet (Alcorcón) y Las Águilas (Madrid), que atienden a unos 50.000 pacientes adultos. Los datos recogidos correspondieron al periodo 1 de Enero-31 de Diciembre de 2021.

La población de estudio incluyó a aquellos pacientes con historia clínica electrónica activa en cualquiera de los dos centros, que seguían tratamiento con acenocumarol de al menos 1 año de duración a fecha de inicio del estudio. Se incluyeron solo pacientes con INR objetivo entre 2 y 3, buscando mayor homogeneidad en la muestra al excluir pacientes con rangos más variables (prótesis valvulares, p.ej). Se excluyeron aquellos pacientes con periodos de más de 60 días sin registros de INR.

Según la prevalencia esperable de interacciones referidas al acenocumarol en Atención Primaria (7%^{13,14}), sobre una población de 779 pacientes (517 M. Servet + 262 Las Águilas), con un nivel de confianza del 95% y precisión de $\pm 3\%$ el tamaño muestral resultante fue de 205 pacientes. Se estimó un porcentaje de pérdidas del 10%, para un tamaño muestral final de 225 pacientes, elegidos mediante muestreo aleatorio simple/secuencia de números aleatorios a partir del listado total de pacientes elegibles.

Se obtuvieron todas las cifras de INR y sus fechas, registradas durante el periodo de estudio, practicadas en sangre capilar con coagulómetro (CoaguChek Pro II®-Roche). Con estos datos se calculó para cada paciente el TRT-R en el periodo de estudio.

El TRT-R es el indicador de calidad de control del tratamiento anticoagulante recomendado en la actualidad por entidades como el Comité Británico de Estandarización en Hematología desde la actualización en 2011 de su guía de tratamiento de fármacos antagonistas de la vitamina K¹⁵. Se trata de un método de medida estandarizado que calcula mediante el método de interpolación lineal de Rosendaal¹⁶ la proporción de tiempo en el que el INR se encuentra dentro del rango terapéutico, asumiendo que entre dos determinaciones consecutivas la variación del INR se comporta de modo lineal. Se consideró buen control un valor de TRT-R igual o superior al 65%¹⁷, valor determinado por estudios que lo relacionan con la incidencia de complicaciones

(ictus, hemorragia,...) y es el asumido por organismos institucionales españoles. Otros estudios admiten como buen control incluso TRT-R en torno a 50%¹⁸.

Se registraron todos los tratamientos farmacológicos (excluyendo tratamientos tópicos y colirios) prescritos a cada paciente durante el período de estudio y, utilizando UptoDate Lexicomp® drug information database, se comprobaron las PIF con implicación de Acenocumarol existentes en dichos tratamientos clasificándose según los niveles de gravedad que determina esta base de datos (**Tabla I**).

Tabla I: Niveles de gravedad de las interacciones según UptoDate Lexicomp® drug information database.

A	No known interaction
B	No action needed
C	Monitor therapy
D	Consider therapy modification
X	Avoid combination

Se consideraron interacciones relevantes las de tipo D y X. Al registrar estas interacciones se diferenciaron aquellas generadas por el número total de tratamientos registrados, por los tratamientos crónicos (entendiendo como tales aquellos presentes durante todo el periodo de estudio) y las relacionadas con tratamientos agudos o temporales (aquellos pautados en un intervalo limitado de tiempo). En ambos casos los valores de la variable se categorizaron en 0,1,2,3, según el número de PIF.

Otras variables recogidas fueron edad, sexo, causa de la anticoagulación y comorbilidades (HTA Diabetes Mellitus, Cardiopatía isquémica, ictus y demencia).

Se realizó un análisis descriptivo de la población de estudio mediante frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y mediante medias/medianas, desviaciones estándar e intervalos de confianza para variables cuantitativas.

Se realizaron modelos de regresión lineal para analizar las posibles asociaciones entre el grado de control TRT-R (variable dependiente), presencia de PIF relevantes y número de tratamientos farmacológicos. Todos los modelos ajustados por edad y sexo.

Para el análisis se utilizó el programa STATA 14.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por la Comisión Central de Investigación de la CAM y el Comité de Ética del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Dictamen 21/118 de fecha 1 de Diciembre de 2021).

Se ha llevado a cabo conforme a los principios de la declaración de Helsinki(2008).

Resultados

Se incluyeron 225 pacientes. Las características sociodemográficas y clínicas de la muestra se recogen en la **tabla II**, según sexo. Se trata de una población de edad avanzada (Media/DE: 76,25±10,88), con más de 75% por encima de los 70 años, un rango de 27-99 años y con ligero predominio masculino (56%). La causa de anticoagulación principal fue la Fibrilación Auricular (69,8%) y la comorbilidad más frecuente, la Hipertensión Arterial (73,8%).

Respecto al número de principios activos registrados (**Tabla II**) y considerando polifarmacia un tratamiento crónico de 5 ó más fármacos, un 90% de nuestros pacientes cumplían esa condición.

Un porcentaje superior al 60% (63,11%; IC 95%: 56,69%-69,31%) presentaban un control de su anticoagulación adecuado, considerando un valor de TRT-R superior al 65%. El valor medio de TRT-R hallado fue de 69,64±15,21% (Media/DE).

Tabla II: Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.

	Total	Mujer	Hombre
Edad, media (SD)	225 (100.0%) 76.3 (10.9)	99 (44.0%) 78.8 (10.0)	126 (56.0%) 74.2 (11.1)
Fibrilación auricular	157 (69.8%)	69 (69.7%)	88 (69.8%)
Prótesis valvular	14 (6.2%)	6 (6.1%)	8 (6.3%)
TEP/TVP	51 (22.7%)	23 (23.2%)	28 (22.2%)
HTA	166 (73.8%)	76 (76.8%)	90 (71.4%)
Diabetes	51 (22.7%)	24 (24.2%)	27 (21.4%)
Dislipemia	114 (50.7%)	50 (50.5%)	64 (50.8%)
Cardiopatía	24 (10.7%)	8 (8.1%)	16 (12.7%)
Demencia	18 (8.0%)	10 (10.1%)	8 (6.3%)
Nº principios activos-tratamientos crónicos, media (SD)	8.7 (4.1)	9.2 (3.8)	8.4 (4.2)
Nº principios activos-tratamientos temporales, media (SD)	2.4 (2.5)	2.5 (2.7)	2.3 (2.3)
Nº principios activos-tratamientos totales, media (SD)	11.1 (5.1)	11.7 (5.3)	10.7 (4.9)
TRT-R, media (SD)	69.6 (15.2)	71.1 (15.9)	68.5 (14.6)
TRT-R>65%	142 (63.1%)	69 (69.7%)	73 (57.9%)

La prevalencia de PIF que implicaban a Acenocumarol fue elevada. En cuanto a las consideradas de mayor relevancia (Categorías X y D) se identificó una única de categoría X, por Tamoxifeno, mientras que se detectaron un total de 167 PIF categoría D, afectando a 132 pacientes. Así, en un 58,67% (IC 95%: 52,27%-65,13%) de los pacientes estudiados existía al menos 1 PIF categoría D (Media: 1,26/paciente). Estas PIF categoría D eran causadas mayoritariamente por tratamientos crónicos, 64,67% (IC 95%: 57,45%-71,95%) vs 35,33% (IC 95%: 28,05%-42,55%) de PIF D causadas por tratamientos pautados de modo temporal. Entre los fármacos implicados con mayor frecuencia en esas PIF categoría D (**Figura 1**) destacaron Metamizol (53,01%) y Alopurinol (16,86%).

Aunque de menor relevancia se registraron también las PIF categoría C, que llegaron a afectar a la práctica totalidad de los pacientes (96,89%).

Se realizaron modelos de regresión lineal para estudiar la asociación entre un peor control de TRT-R con los diferentes tipos de PIF, ajustados por edad y sexo. Se encontró relación significativa con las potenciales interacciones farmacológicas "Categoría D" en el modelo 1 ("Tratamientos Totales implicados") (Coeficiente: -10,29; IC 95%: -16,93; -3,66). En el modelo 2 ("Tratamientos

Crónicos") y modelo 3 ("Tratamientos Temporales") la relación se situó al límite de la significación estadística (**Tabla III**).

Se realizaron, igualmente, modelos de regresión lineal estudiando la asociación de un peor control de TRT-R con el número de principios activos totales, crónicos y temporales, ajustados por edad y sexo. Se encontró asociación significativa (Modelo 3) con el número de principios activos temporales: coeficiente -0,99 IC95% (-1,7; -0,19) y también se encontró asociación (Modelo 1) con el número de principios activos totales: coeficiente: -0,44, IC95% (-0,84; -0,04) (**Tabla IV**).

Discusión

Nuestros datos muestran una alta prevalencia de PIF relevantes, relacionándose la presencia de aquellas de categoría D con un peor control del TRT-R, independientemente de sexo y edad.

Las características de nuestra muestra son similares a las de estudios como el CHRONOS-TAO¹⁹, realizado en pacientes anticoagulados en Atención Primaria (CAM, 2015), donde la edad media fue de 76,8±10,8, y la causa principal de anticoagulación fue también la FA (72,68%).

Respecto al grado de control del tratamiento anticoagulante, nuestro estudio presentó un TRT-R medio de 69,64%, similar al estudio CHRONOS-TAO (66,8%) y al de otros estudios europeos como el de Mueller (Alemania 2014, TRT-R 68,1%)²⁰ o el PAULA (España 2015), con 60,6% de pacientes anticoagulados en Atención Primaria por FA presentando TRT-R>65%¹². Otros estudios similares muestran TRT-R con peores valores como el estudio ANFAGAL²¹ (Galicia-España, 2015) donde solo 57,3% presentaron TRT-R>65%.

En cuanto a la prevalencia de interacciones, es difícil establecer comparativas ya que los estudios difieren notablemente en cuanto a características de la población, ámbito y períodos de estudio y, principalmente, a la base de datos empleada para su detección, puesto que existen diversas bases de datos tanto para su identificación como para clasificarlas según su nivel de gravedad²².

Figura 1: Fármacos más frecuentemente implicados en interacciones con acenocumarol categoría D (UptoDate Lexicomp® drug information database).

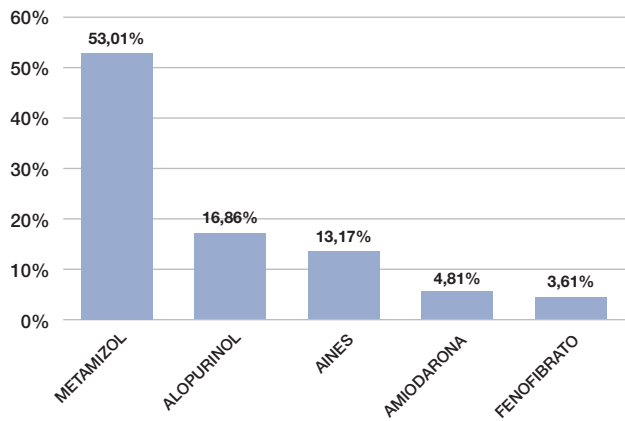


Tabla III: Modelos de asociación de las Potenciales Interacciones Farmacológicas con el TRT-R.

	Variable	Coeficiente	IC 95%	P-Valor
Modelo 1	2 PIF Categoría D con "Tratamientos Totales"	-10,29	(-16,93 ; -3,66)	0,003
Modelo 2	2 PIF Categoría D con "Tratamientos Crónicos"	-9,45	(-19,25 ; 0,33)	0,058
Modelo 3	2 PIF Categoría D con "Tratamientos Temporales"	-11,51	(-23,03 ; 0,01)	0,05

Tabla IV: Modelos de asociación del número de principios activos con el TRT-R.

	Variable	Coeficiente	IC 95%	P-Valor
Modelo 1	Nº principios activos "Totales"	-0,44	(-0,84;-0,04)	0,029
Modelo 2	Nº principios activos "Crónicos"	-0,31	(-0,82;0,19)	0,219
Modelo 3	Nº principios activos "Temporales"	-0,99	(-1,7;-0,19)	0,015

En una revisión sistemática y metaanálisis de 2023 (Hughes JE et al)²³ que analizaba la prevalencia de PIF en mayores de 65 años no hospitalizados ni institucionalizados, la prevalencia combinada de PIF fue de 28,8% (IC 95%: 19,3-40,7), describiendo una significativa heterogeneidad en los estudios debida a los diferentes métodos empleados para identificar las interacciones. Así, el metaanálisis efectuado en 3 estudios empleando Micromedex® mostró una prevalencia de IF de 57,8% (IC 95%: 52,2-63,2), muy distinta a la del metaanálisis efectuado en 2 estudios que emplearon Lexi-interact® (30,3%-IC 95% 30,2-30,4).

Otro estudio similar, realizado en Atención Primaria (Rogero, 2021, grupo MULTIPAP)²⁴, en pacientes pluripatológicos y polimedicados, identificó un 50,1% (IC 95%: 46,1-54,1) de pacientes con IF relevantes (Tipo X o D según UptoDate Lexicomp® drug information database).

El estudio de García-Muñoz de 2019¹³, identifica Acenocumarol como implicado en un 7% de las 915 PIF detectadas en 254 pacientes estudiados en Atención Primaria (67,8% afectados), mediante programa informático Bot Plus 2.0®.

Nuestros datos muestran una prevalencia de PIF relevantes superior a las citadas pero, aunque las poblaciones son similares, no hemos encontrado estudios específicos referidos solo a acenocumarol para comparar. Existe un estudio de 2006 (Sánchez-Garrido et al)²⁵ realizado solo sobre pacientes anticoagulados pero que solo investiga PIF entre un grupo de fármacos concretos y acenocumarol, sin cifras globales. En dicho estudio el grado de control (medido solo por último INR) no está influido por el número de fármacos, aunque este sí es significativamente mayor en pacientes que presentaron hemorragias menores.

Existen multitud de trabajos que describen factores implicados en la aparición y gravedad de interacciones farmacológicas como edad, polimedicación o pluripatología^{26,27} y otros muchos identifican factores que pueden empeorar el control del tratamiento anticoagulante, tales como enfermedades crónicas, polifarmacia, ingresos hospitalarios o puntuaciones altas en la escala HAS-BLED^{21,28,29,30}.

Nuestro estudio aporta como aspecto novedoso, investigar una relación directa entre la presencia de interacciones relevantes y el control del tratamiento anticoagulante, que parece concretarse al identificarse un peor control de TRT-R en pacientes con PIF categoría D. La relación con un peor control de TRT-R se producía cuando existían 2 PIF categoría D, no con menos, pero tampoco con 3, lo que en este caso, podría relacionarse con el escaso número de sujetos en esta última categoría.

Estas PIF implican mayoritariamente a fármacos de uso común en Atención Primaria como metamizol, alopurinol o AINEs, cuya consecuencia es un incremento del valor de INR, provocando un fracaso terapéutico con riesgo de efecto adverso (hemorragia, en estos casos). Respecto al alopurinol, el estudio de Sánchez-Garrido²⁵ describe que su uso puede aumentar hasta 25 veces el riesgo de hemorragias menores en pacientes anticoagulados.

Pese a que el ajuste de dosis periódico puede minimizar estos riesgos, se trata de pacientes pluripatológicos y polimedicados cuyos tratamientos suelen depender de diversos prescriptores (Atención Primaria y uno o varios especialistas hospitalarios). Además, en caso de pacientes dependientes, puede estar supervisado por distintos cuidadores, aumentando la posibilidad de variaciones en su medicación y consiguiente aumento de riesgo de aparición de PIF hasta entonces no contempladas en el ajuste de INR. Así, en nuestros datos, un peor control de TRT-R se relaciona con los tratamientos temporales y no con los mantenidos de modo crónico durante todo el periodo de estudio.

Por ello, ante un mal control persistente de INR o la aparición de efectos adversos es importante comprobar la presencia de posibles interacciones, especialmente si se han producido cambios recientes en la medicación.

Limitaciones

Entre las limitaciones de este estudio están las conocidas de los estudios observacionales, sin interacción directa con los sujetos investigados, lo que podría privarnos de obtener datos adicionales, como el consumo de fármacos o sustancias no registradas en su historia clínica, cumplimiento terapéutico o posibles manifestaciones clínicas derivadas de un mal control de TRT-R. Sin embargo, creemos que la metodología empleada permite dar respuesta a los objetivos planteados. Por otra parte, para analizar las interacciones seleccionamos una base de datos (UptoDate Lexicomp® drug information database), de uso habitual en nuestro medio, pero dada la diversidad existente, los resultados podrían variar al emplear otra distinta.

Como fortalezas del estudio citaremos el cálculo de TRT-R con registros de INR de todo un año y no con cifras puntuales de INR, así como el registro de la medicación también durante un año completo.

Conclusiones

Aunque serán necesarios más estudios que confirmen nuestros resultados, parece existir relación entre la presencia de interacciones relevantes y un peor control del tratamiento anticoagulante oral. Pese a que la aparición final de un efecto adverso clínico depende de muchas circunstancias y factores predisponentes, conocer esta alteración en la eficacia del tratamiento

puede facilitar la toma de medidas que repercutan en la seguridad del paciente. En algunos casos podrá suspenderse o sustituirse el fármaco implicado en la interacción con acenocumarol, pero en otros solo una monitorización más estrecha de INR será el mecanismo para evitar complicaciones.

Financiación

Este estudio no ha recibido financiación externa alguna

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses en relación con el contenido de este trabajo.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por la Comisión Central de Investigación de la CAM y el Comité de Ética del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Dictamen 21/118 de fecha 1 de Diciembre de 2021).

Se ha llevado a cabo conforme a los principios de la declaración de Helsinki (2008).

Bibliografía

1. Brandariz-Núñez D, Ferreiro-Gómez M, Suanzes J, Margusino-Framiñán L, De la Cámara-Gómez M, Fandiño-Orgueira JM, et al. Prevalence of adverse drug reactions associated with emergency department visits and risk factors for hospitalization. *Farm Hosp*. 2023;47(1):20-5.
2. Zerah L, Henrard S, Wilting I, O'Mahony D, Rodondi N, Dalleur O, et al. Prevalence of drug-drug interactions in older people before and after hospital admission: analysis from the OPERAM trial. *BMC Geriatr* 2021;21(1):1-11.
3. Ruiz-Ramos J, Santolaya-Perrin R, García-Martín MÁ, Sempere-Serrano P, Alonso-Díaz M, Calderón-Hernanz B. Prevalence of adverse drug events in emergency departments. FARM-URG multi-center project. *Farm Hosp*. 2021;45(4):176-9. DOI: 10.7399/fh.11596
4. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA* 2016 Nov 22;316(20):2115.
5. [https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-antitromboticos-en-espana/\[consulta 22/11/2023\]](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-antitromboticos-en-espana/[consulta%2022/11/2023]) [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-antitromboticos-en-espana/#buscador>
6. Ficha Técnica Sintrom. AEMPS. CIMA http://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FT_58994.html.
7. Gschwind, L., Rollason, V., Lovis C et al. Identification and weighting of the most critical "real-life" drug-drug interactions with acenocoumarol in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:617-27.
8. Shokouhi S, Puranik DS, Babu S. Impact of pharmacist intervention on prescribing pattern of anticoagulation in patients admitted to intensive care unit in a Tertiary Care Hospital, India. *Academic Journal of Health Sciences* 2022;37(6):78-83 doi: 10.3306/AJHS.2022.37.06.78
9. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser L, Leufkens H SB. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(6):641-51.
10. Aranaz J, Mira J, Orozco D, Terol E. Estudio APEAS. *Estud sobre la Segur los* 2008; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.200490137/abstract%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Estudio+APEAS#1>
11. Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquívias G, et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clin (Barc)* 2013 Oct;141(7):279-86.
12. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Anticoagulation Control in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Attended at Primary Care Centers in Spain: The PAULA Study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(9):769-76.
13. García-Muñío R, Satústegui-Dordá PJ, Tejedor-Hernández L. Interacciones farmacológicas potenciales en población mayor de 64 años atendida en Atención Primaria. *Med Fam Semer* 2020 May;46(4):254-60.
14. Lopez-Picazo JJ, Ruiz JC, Sanchez JF, Ariza A, Aguilera B, Lazaro D, et al. Prevalence and typology of potential drug interactions occurring in primary care patients. *Eur J Gen Pract*. 2010;16(2):92-9.
15. Keeling DM, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154(3):311-24.
16. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJM, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.

17. Alfaro E, Avendaño C, Calvo G. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO UT_ACOD/V5/2111201. Agencia Española del Medicam y Prod Sanit Minist Sanid 2016;1-11.
18. Amouyel P, Mismetti P, Langkilde LK, Jasso-Mosqueda G, Nelander K, Lamarque H. INR variability in atrial fibrillation: A risk model for cerebrovascular events. *Eur J Intern Med* 2009 Jan;20(1):63-9.
19. Alonso Roca R, Figueroa Guerrero CA, Mainar De Paz V, Arribas García MP, Sánchez Perruca L, Rodríguez Barrientos R, et al. Grado de control del tratamiento anticoagulante oral en los centros de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid: estudio CHRONOS-TAO. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(5):192-7.
20. Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G, Bauersachs R, Maywald U, Kohlmann T, et al. The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med* 2014;25(3):247-54 doi.org/10.1016/j.iejm.2013.12.013
21. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Assessment of Degree of Anticoagulation Control in Patients with Atrial Fibrillation in Primary Health Care in Galicia, Spain: ANFAGAL Study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(9):753-60.
22. Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, et al. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. *Farm Hosp [Internet]*. 2009;33(3):134-46.
23. Hughes JE, Waldron C, Bennett KE, Cahir C. Prevalence of Drug-Drug Interactions in Older Community-Dwelling Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs Aging* 2023 Feb 24;40(2):117-34. doi.org/10.1007/s40266-022-01001-5
24. Rogero-Blanco E, Del-Cura-González I, Aza-Pascual-Salcedo M, García de Blas González F, Terrón-Rodas C, Chimen-Sánchez S, et al. Drug interactions detected by a computer-assisted prescription system in primary care patients in Spain: MULTIPAP study. *Eur J Gen Pract* 2021;27(1):90-6. doi.org/10.1080/13814788.2021.1917543
25. Sánchez-Garrido Escudero R, Molina Casado MP, Rodríguez Idígoras MI, Martínez González JL, Escolar Castellón JL. Interacciones farmacológicas en pacientes tratados con anticoagulantes orales en una zona de salud rural. *Atención Primaria [Internet]*. 2006 Nov;38(8):427-32.
26. Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. *Eur J Gen Pract* 2008 Jan 11;14(1):23-9.
27. Iniesta-Navalón C, Urbiet-Sanz E, Gascón-Cánovas JJ. Análisis de las interacciones medicamentosas asociadas a la farmacoterapia domiciliar en pacientes ancianos hospitalizados. *Rev Clínica Española* 2011;211(7):344-51.
28. Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Rose AJ. Pathways to poor anticoagulation control. *J Thromb Haemost* 2014;12(5):628-34.
29. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401.
30. Eggebrecht, L., Nagler, M., Göbel, S., Lamparter, H., Keller, K., Wagner B et al. Relevance of Polypharmacy for Clinical Outcome in Patients Receiving Vitamin K Antagonists. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:463-70.

Comportamiento Clínico de los Adhesivos Universales según la Estrategia Adhesiva en el Tratamiento de Lesiones Cervicales no Cariosas con Resinas Compuestas

Clinical Behavior of Universal Adhesives according to the Adhesive Strategy in the Treatment of Non-carious Cervical Lesions with Composite Resins

Yanina Jara Nepo¹ , Sebastiana Arroyo Bote^{2,3} , Pere Riutord Sbert³ 

1. Odontóloga. Escuela Universitaria ADEMA. UIB

2. Coordinadora de Odontología Conservadora. Escuela Universitaria ADEMA-UIB

3. Grupo ADEMA-Salud del IUNICS.

Corresponding author

Sebastiana Arroyo Bote

E-mail: s.arroyo@eua.edu.es

Received: 16 - VII - 2024

Accepted: 13 - VIII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.124

Resumen

Introducción: Determinar a través de una revisión bibliográfica, si el comportamiento clínico de los adhesivos universales está influenciado por la estrategia adhesiva de autograbado (SE), grabado y enjuague (ER) o grabado selectivo de esmalte (SEE), en la restauración de lesiones cervicales no cariosas (NCCLs) con resinas compuestas.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura durante el período 2014 a 2024, en la base de datos PubMed. Se incluyeron estudios que compararan por lo menos dos de las tres estrategias adhesivas, informaran acerca de los resultados clínicos en cuanto a la retención, decoloración marginal, adaptación marginal y sensibilidad postoperatoria con un tiempo mínimo de seguimiento de 6 meses y factor de impacto Q1, Q2 o Q3 de la revista en el JCR.

Resultados: Se incluyeron 11 artículos. El estudio de los datos informó que la retención, decoloración y adaptación marginal de los adhesivos universales bajo la estrategia de SE tiene un comportamiento clínico inferior a la estrategia ER o SEE. Pero que en cuanto a la sensibilidad postoperatoria la estrategia SE da mejores resultados.

Conclusión: La literatura revisada sugiere que la estrategia adhesiva de SEE y ER tienen mejores resultados en el comportamiento clínico de los adhesivos universales en comparación con la estrategia adhesiva de SE empleados en el tratamiento de NCCLs con resinas compuestas a excepción de la sensibilidad postoperatoria, en donde la estrategia de SE mostró mejores resultados que la estrategia de SEE y ER. Por lo tanto, en vista que no existe una estrategia efectiva para los 4 puntos estudiados la elección de la estrategia adhesiva debe realizarse en base a las preferencias del operador según las necesidades clínicas del paciente.

Palabras clave: Adhesión dental, agentes adhesivos dentinarios, resinas compuestas, cérvix dental, adhesivo universal, lesión cervical no cariosa.

Abstract

Introduction: To determine, through a literature review, whether the clinical behavior of universal adhesives is influenced by the adhesive strategy of self-etching (SE), etch and rinse (ER) or selective enamel etching (SEE), in the restoration of non-cervical lesions. caries (NCCLs) with composite resins.

Material and methods: A literature search was carried out during the period 2014 to 2024, in the PubMed database. Studies were included that compared at least two of the three adhesive strategies, reported clinical results in terms of retention, marginal discoloration, marginal adaptation and postoperative sensitivity with a minimum follow-up time of 6 months and impact factor Q1, Q2 or Q3 of the magazine in the JCR.

Results: 11 articles were included. The study of the data reported that the retention, discoloration and marginal adaptation of universal adhesives under the SE strategy has an inferior clinical performance than the ER or SEE strategy. But in terms of postoperative sensitivity, the SE strategy gives better results.

Conclusion: The reviewed literature suggests that the adhesive strategy of SEE and ER have better results in the clinical behavior of universal adhesives compared to the adhesive strategy of SE used in the treatment of NCCLs with composite resins except for postoperative sensitivity, in where the SE strategy showed better results than the SEE and ER strategy. Therefore, given that there is no effective strategy for the 4 points studied, the choice of adhesive strategy must be made based on the operator's preferences according to the patient's clinical needs.

Key words: Dental bonding, dentin-bonding agents, composite resins, tooth cervix, universal adhesive, non - carious cervical lesion.

Cite as: Jara Nepo Y, Arroyo Bote S, Riutord Sbert P. Comportamiento Clínico de los Adhesivos Universales según la Estrategia Adhesiva en el Tratamiento de Lesiones Cervicales no Cariosas con Resinas Compuestas. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 124-131 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.124

Introducción

La odontología adhesiva ha ido evolucionando durante estos años con el desafío de proporcionar a los odontólogos, materiales de unión que sean igualmente eficaces en distintos sustratos, siendo los principales el esmalte y la dentina. Al mismo tiempo ha impulsado a los fabricantes a desarrollar sistemas adhesivos más fáciles de usar, con menos pasos y tiempo de aplicación clínica¹. En la actualidad los sistemas adhesivos se clasifican principalmente en dos tipos²: Por generación, de la primera a la octava³, y por estrategia adhesiva, con o sin grabado del esmalte y la dentina simultáneamente con ácido fosfórico o con grabado selectivo del esmalte². En el año 2011, se introduce al mercado una nueva familia de adhesivos dentales, conocidos como adhesivos universales de una sola botella, que se pueden utilizar bajo la estrategia adhesiva de SE, ER o SEE, dependiendo de la situación clínica del paciente². La mayoría de estos adhesivos contienen monómeros funcionales que favorecen la unión química con el tejido dental duro, siendo el más empleado el 10-MDP (metacrilóxido dihidrógeno fosfato)⁴.

La presentación y pasos clínicos de la aplicación de los sistemas adhesivos varía en función de la estrategia adhesiva que se emplee⁵.

El manejo adecuado de la interfaz adhesiva es de suma importancia para la colocación predecible de muchas restauraciones dentales actuales. Es por ello que debemos conocer el sistema adhesivo que utilizamos y el sustrato sobre el cual vamos a adherir nuestros materiales⁶. A diferencia de la dentina afectada por caries, en las lesiones NCCLs es muy común encontrar dentina esclerótica². Estas lesiones contienen un sustrato de dentina complejo con diferentes capas ultraestructurales, incluida una capa hipermineralizada en la superficie con colágeno desnaturalizado y bacterias que oblitera parcial o completamente los túbulos dentinarios dificultando la formación de la capa híbrida⁷.

Las restauraciones de NCCLs son comunes en el entorno clínico y representan una de las restauraciones menos duraderas. Los principales desafíos incluyen la dificultad para controlar la humedad y obtener acceso a los márgenes subgingivales, así como seleccionar la mejor estrategia adhesiva⁸.

Recientemente se publicaron tres revisiones sistemáticas respecto al tema^{9,10,11} demostrando un mejor comportamiento clínico de los adhesivos universales mediante las estrategias adhesivas de ER y SEE frente a las de SE.

Las NCCLs afectan al 46,7 % de la población mundial y suelen incrementarse con la edad¹². Implican la pérdida de tejido duro de las zonas cervicales dentales producto de cambios en el estilo de vida, la dieta y la combinación de factores como la biocorrosión (erosión), la fricción (abrasión) y posiblemente el estrés oclusal (abfracción). La apariencia clínica de las NCCLs puede variar según el tipo y la gravedad de los factores etiológicos involucrados. La mayoría se sitúan en las superficies vestibulares de los dientes¹³ y pueden variar desde surcos planos poco profundos, con márgenes mal definidos o redondeados, hasta defectos amplios en forma de cuña con ángulos lineales agudos¹⁴.

El tratamiento debe gestionarse de forma conservadora mediante una intervención preventiva y retrasar el tratamiento restaurador hasta que sea necesario debido a factores como la progresión de la lesión, el impacto en la calidad de vida del paciente, la sensibilidad, la mala estética y la recolección de alimentos que pueden requerir una restauración¹⁵.

Debido a sus excelentes propiedades estéticas y buen desempeño clínico, existe una indicación general para colocar restauraciones compuestas para las NCCLs¹³. Los adhesivos universales fueron desarrollados para simplificar los procedimientos clínicos¹⁶, permitiendo al dentista manejar la técnica adhesiva y adaptarla a la situación clínica. Hasta la fecha se han publicado diversos estudios evaluando el comportamiento clínico de estos adhesivos en el tratamiento de las NCCLs, sin embargo, no existe un consenso sobre cuál es la mejor estrategia adhesiva a emplear.

Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en base a la metodología PICO (Tabla I).

Tabla I: Metodología PICO

Metodología PICO	
Componentes	Datos incluidos
P (paciente/población)	Paciente con indicación de restauración de lesiones cervicales no cariosas (NCCLs)
I (intervención)	Restauraciones con resinas compuestas empleando adhesivos universales
C (comparación)	Según estrategia adhesiva de autograbado (SE) grabado y enjuague (ER) o grabado selectivo de esmalte (SEE)
O (resultados, outcomes)	Comportamiento clínico (pérdida de retención, decoloración marginal, adaptación marginal y sensibilidad postoperatoria)
Pregunta PICO	
¿Está el comportamiento clínico (pérdida de retención, decoloración marginal, adaptación marginal y sensibilidad postoperatoria) de los adhesivos universales influenciado por la estrategia adhesiva de autograbado (SE) en comparación al grabado y enjuague (ER) o grabado selectivo de esmalte (SEE), en la restauración de lesiones cervicales no cariosas (NCCLs) con resinas compuestas?	

Fuentes y estrategia de búsqueda

La búsqueda se realizó en la base de datos electrónica PubMed empleando el uso de los siguientes términos MeSH:

- Dental bonding.
- Dentin-bonding agents.
- Composite resins.
- Tooth cervix.

La última búsqueda fue realizada el 10 de marzo de 2024. La estrategia aplicada fue la siguiente:
((("Dental Bonding"[Mesh]) OR "Dentin-Bonding Agents"[Mesh]) OR "Composite Resins"[Mesh]) AND "Tooth Cervix"[Mesh]

Se limitó la búsqueda a publicaciones realizadas entre los años 2014 y 2024.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos que compararan por los menos dos de las 3 estrategias adhesivas (ER, SE, SEE) en el tratamiento de lesiones cervicales no cariadas con adhesivos universales y resinas compuestas.

Los estudios debían tener como mínimo seis meses de seguimiento e informar acerca de los resultados clínicos en cuanto a la pérdida de retención, decoloración marginal, adaptación marginal y sensibilidad postoperatoria.

No se impusieron limitaciones en cuanto a idioma, pero si se excluyeron artículos con antigüedad mayor a 10 años,

los que realizaban comparaciones entre el adhesivo universal con otros sistemas adhesivos, materiales de restauración diferentes a las resinas compuestas y estudios in vitro.

Selección de artículos

Los artículos fueron seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión mediante la lectura de los títulos y resúmenes. A demás se realizó una búsqueda manual adicional en las referencias de los artículos seleccionados a los cuales se aplicó los mismos criterios de inclusión y exclusión.

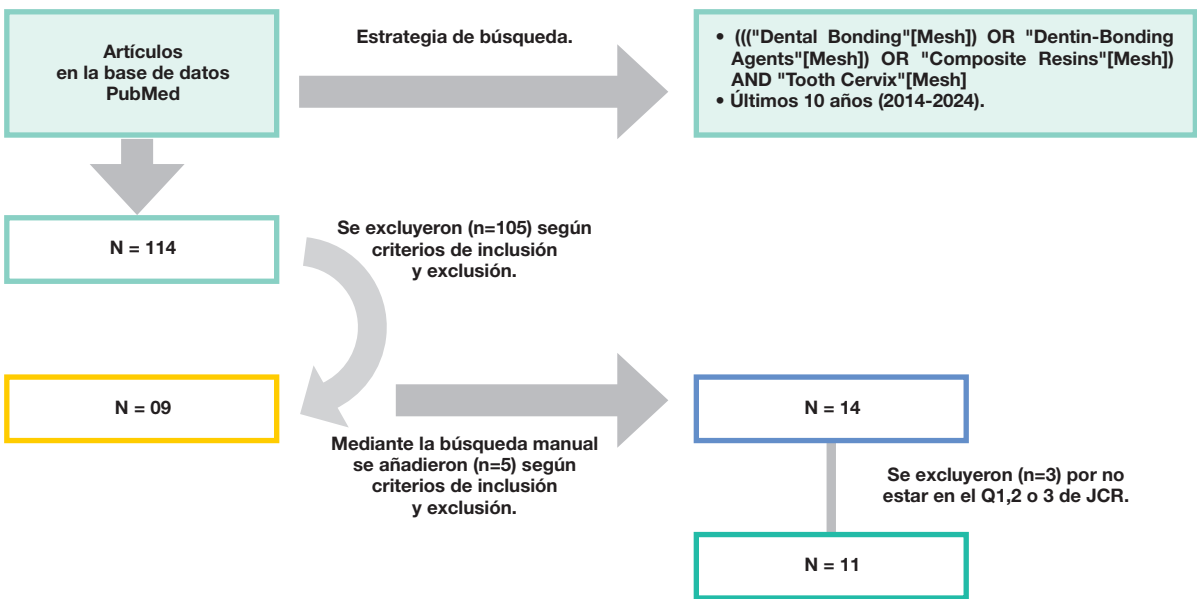
De los artículos seleccionados solo se incluyeron los que se encontraban dentro del ranking Journal Citation Reports (JCR) Q1, Q2 o Q3.

Cuando se trató de dos o más publicaciones relativas a una misma muestra, con ampliación del periodo de seguimiento, fue incluido solo el estudio más reciente (con mayor seguimiento). Los estudios duplicados se eliminaron.

Resultados

La estrategia de búsqueda en PubMed proporcionó 114 resultados iniciales, los cuales fueron evaluados y sometidos a los criterios de inclusión y exclusión, siendo seleccionados para esta revisión bibliográfica 11 artículos. El diagrama de flujo de los resultados de búsqueda se detalla en la (Figura 1).

Figura 1: Diagrama de flujo de resultados de búsqueda.



De los 11 artículos seleccionados para el estudio 9 pertenecen al Q1, mientras que los 2 restantes, pertenece 1 al Q2 y 1 al Q3.

En todos los estudios^{9,10,11,17,18,19,20,21,22,23,24} los tratamientos restauradores de las lesiones cervicales no cariosas (NCCLs) se realizaron con resinas compuestas mediante el uso de adhesivos universales con alguna de las estrategias adhesivas de ER, SE o SEE. Adicionalmente en algunos ensayos se menciona también la estrategia adhesiva de ER + dentina húmeda o dentina seca^{17,18,20,23,24} y la dentina rugosa (RO) + SE y ER²².

La información recabada con respecto al comportamiento clínico (retención, decoloración marginal, adaptación marginal y sensibilidad postoperatoria) se ha basado en los criterios de evaluación clínica de la Federación Dental Mundial (FDI), el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (USPHS) modificado, y el test de Cochran-Mantel-Haenszel.

El tiempo en el que se realizó el seguimiento de las restauraciones oscila entre los 2 y 5 años, con excepción de dos estudios cuyo tiempo fue de 1,5 años²² y 6 meses²³.

Otro hecho que salta a la vista es el uso del adhesivo Scotchbond Universal en la mayoría de los artículos seleccionados, lo que lo convierte en el adhesivo universal de mayor uso y mayor tiempo de evaluación clínica en los años.

Con respecto al tipo de diseño de los estudios se han incluido 3 revisiones sistemáticas con metaanálisis y 8 ensayos clínicos, por lo que se ha decidido agrupar los resultados en dos apartados diferenciados:

Resultados de revisiones sistemáticas

Dentro de las revisiones sistemáticas con metaanálisis, la primera⁹ incluyó 20 ECA (Ensayo clínico aleatorizado) y analizó las estrategias adhesivas de ER y SE. La segunda¹⁰ y tercera revisión sistemática¹¹ son de los mismos autores y presentan características metodológicas similares, sin embargo, se han incluido ambas ya que la última solo compara dos estrategias adhesivas y es la más actualizada. En la segunda¹⁰ se incluyeron 15 ECA y se analizó las estrategias adhesivas de SE y SEE, y en la tercera¹¹ se incluyeron 20 ECA y se analizó las estrategias adhesivas de ER, SE. Los parámetros estudiados se detallan en la (Tabla II).

Resultados de ensayos clínicos

De Los ensayos clínicos seleccionados¹⁷⁻²⁴, la mayoría emplearon los criterios del USPHS modificado, a excepción de 1 que empleó el test de Cochran-Mantel-Haenszel²², sin embargo, los criterios de evaluación de este último son parecidos a los del primero, es por ello que se decidió tomar ambos como referencia para la valoración de los resultados clínicos de nuestro

estudio y más específicamente los descritos dentro de la (Tabla III).

Ñaupari-Villasante et al.¹⁷ mencionan en su estudio que después de cinco años, el comportamiento clínico de las restauraciones de composite colocadas con el adhesivo Futurabond U en NCCLs no se vio influenciado por ninguna de las estrategias adhesivas. Sin embargo, de Paris Matos et al.²⁰ que realizaron un estudio similar de 5 años, pero con el adhesivo Scotchbond Universal, determinaron que el comportamiento clínico de dicho adhesivo fue mejor en el proceso de grabado y enjuague en comparación con la estrategia de autograbado. Por lo tanto, recomiendan que de usarse la estrategia de autograbado se emplee también el uso de grabado selectivo del esmalte. Algo que no ocurre en el estudio de Loguercio et al.²⁴ que también evaluaron el adhesivo Scotchbond Universal, pero en un período de 3 años, sugiriendo que el comportamiento clínico del adhesivo no dependió de la estrategia empleada.

Siguiendo en la misma línea, de Albuquerque et al.¹⁸ manifiestan que el rendimiento clínico del Futurabond U no dependió de la estrategia adhesiva empleada, y se consideró confiable después de 3 años de evaluación clínica. Sin embargo, una mayor discrepancia marginal se observó en el grupo de autograbado. Resultado similar al estudio de Atalay et al.¹⁹ con el adhesivo Single Bond Universal que mostró tasas de retención similares entre las diferentes estrategias pero que en modo de autograbado mostró un desempeño menos satisfactorio en términos de tinción marginal y adaptación marginal.

Para Rouse et al.²¹ el adhesivo Adhese Universal tuvo una tasa de retención del 97% a los 2 años de estudio, además se demostró que el grabado selectivo del esmalte puede mostrar superioridad en la prevención de la decoloración marginal.

Por su parte Loguercio et al.²² mostraron tasas de retención similares en el autograbado y en el de grabado y enjuague del adhesivo universal Tetric N-Bond Universal al año y medio de estudio independientemente de la preparación del esmalte/dentina antes de su aplicación. Sin embargo, sugieren que las restauraciones deben reevaluarse después de 4 a 5 años para confirmar los resultados.

Finalmente, Lopes et al.²³ evaluaron el comportamiento clínico del adhesivo universal Xeno Select durante 6 meses, dejando establecido que la adhesión depende de la estrategia de unión utilizada y que este adhesivo no cumple con los criterios para la aprobación total cuando se utiliza en el modo de autograbado.

Los parámetros estudiados y los datos obtenidos en los ensayos clínicos se muestran en la (Tabla IV).

Tabla II: Parámetros estudiados en las revisiones sistemáticas.

Autores	Año	Tipo de estudio	Muestra	EA de estudio	Conclusiones
Assis et al. (9)	2023	Revisión sistemática y metaanálisis	20 ECA	ER / SE	La aplicación de sistemas adhesivos universales en la estrategia de ER presenta una mejor retención a mediano plazo (>12 a 36 meses), porcentajes más bajos de decoloración y adaptación marginal que las realizadas con la estrategia de autograbado. Sin embargo, el uso de una estrategia de autograbado puede contribuir a una menor sensibilidad postoperatoria.
Josic et al. (10)	2022	Revisión sistemática y metaanálisis	15 ECA	SE / SEE	Al restaurar una NCCLs, se podría considerar la aplicación de adhesivos universales en modo SEE, ya que lograría conducir a una retención más predecible en comparación con el enfoque SE hasta 2 años de seguimiento.
Josic et al. (11)	2021	Revisión sistemática y metaanálisis	20 ECA	ER / SE / SEE	El uso de adhesivos universales en modo ER o SEE proporciona una retención más predecible, mientras que la estrategia SE reduce el riesgo de que se produzca sensibilidad postoperatoria. A demás no hubo diferencias significativas entre las 3 estrategias con la decoloración y adaptación marginal.

Leyenda: ECA: Ensayo clínico aleatorizado; EA: Estrategia adhesiva; NCCLs: Lesión cervical no cariosa; ER: Grabado y enjuague; SE: Autograbado; SEE: Grabado selectivo del esmalte.

Tabla III: Descripción de los criterios de evaluación en los ensayos clínicos.

Descripción de los criterios de evaluación en los ensayos clínicos				
Criterios de evaluación	Retención	Decoloración Marginal	Adaptación Marginal	Sensibilidad postoperatoria
USPHS modificado (criterio Alfa)	Retenido	Sin decoloración en los márgenes	Indetectable	Ausente
Test Cochran-Mantel-Haenszel (criterio A)	Presente	No hay decoloración entre el diente y la restauración	Excelente continuidad entre la interfaz resina-esmalte	Escala 0= Ausente

Tabla IV: Parámetros estudiados en los ensayos clínicos.

Autores	Año	Tipo de estudio	N° de pacientes	N° de restauraciones por grupo	Tiempo de seguimiento	Adhesivo universal empleado	Criterios de evaluación clínica	EA de estudio	Comportamiento clínico			
									R	DM	AM	SP
Ñaupari-Villasante et al. (17)	2023	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado	50	50	5 años	Futurabond U	FDI+USPHS Modificado	SE	37	35	35	37
								SEE + SE	39	39	37	39
								ER + dentina seca	38	38	37	38
								ER + dentina húmeda	38	36	36	38
de Albuquerque et al. (18)	2022	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado	50	50	3 años	Futurabond U	FDI+USPHS Modificado	SE	40	40	36	40
								SEE	43	43	38	43
								ER + dentina seca	42	42	39	42
								ER + dentina húmeda	42	42	39	42
Atalay et al. (19)	2020	Ensayo clínico	35	55	3 años	Single Bond Universal	USPHS modificado	SE	53	36	36	53
								SEE	54	47	53	54
								ER	52	45	47	52
de Paris Matos et al. (20)	2020	Ensayo aleatorizado doble ciego	39	50	5 años	Scotchbond Universal	FDI+USPHS modificado	SE	35	29	25	35
								SEE	38	32	31	38
								ER + dentina seca	40	37	34	40
								ER + dentina húmeda	40	37	32	40
Rouse et al. (21)	2020	Ensayo clínico	33	33	2 años	Adhese Universal	Cochran-Mantel-Haenszel test	SE	32	28	28	30
								SEE	32	31	24	29
Loguercio et al. (22)	2018	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	48	48	1,5 años	Tetric N-Bond Universal	FDI+USPHS modificado	SE	45	43	43	45
								ER	46	45	44	46
								SE+RO	43	42	40	43
								ER+RO	43	42	38	43
Lopes et al. (23)	2016	Ensayo clínico aleatorizado	31	31	6 meses	Xeno Select	FDI+USPHS modificado	SE	25	23	25	25
								SEE	26	26	26	26
								ER + dentina seca	31	31	30	29
								ER + dentina húmeda	28	27	28	28
Loguercio et al. (24)	2015	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	39	50	3 años	Scotchbond Universal	FDI+USPHS modificado	SE	40	33	30	40
								SEE	44	41	38	44
								ER + dentina seca	44	41	39	44
								ER + dentina húmeda	44	41	37	44

Leyenda: EA: Estrategia adhesiva; SE: Autograbado; ER: Grabado y enjuague; SEE: Grabado selectivo del esmalte; RO: Dentina rugosa; R: Retención; DM: Decoloración/tinción marginal; AM: Adaptación marginal; P: Sensibilidad postoperatoria; FDI: Federación dental mundial; USPHS: Servicio de salud pública de los Estados Unidos.

Discusión

La introducción de sistemas adhesivos universales nos hace cuestionarnos si son realmente efectivos bajo cualquier estrategia adhesiva empleada en el tratamiento de NCCLs que representan todo un desafío a la hora de tratarlas, principalmente porque muchas de ellas tienen una superficie contaminada con presencia de dentina esclerótica que oblitera parcial o completamente los túbulos dentinarios dificultando la formación de la capa híbrida. Los estudios que hemos analizado han demostrado que existe una relación entre la estrategia

adhesiva y el comportamiento clínico del adhesivo universal en el tratamiento de las NCCLs con resinas compuestas. Siendo la estrategia adhesiva de SE la que presenta mayor deficiencia en cuanto a la retención, decoloración y adaptación marginal, en comparación con la de ER y SEE. Situación que se ve invertida cuando se valora la sensibilidad postoperatoria.

No existe una estrategia adhesiva que tenga un mejor comportamiento clínico en los 4 puntos descritos por

el estudio (retención, decoloración marginal adaptación marginal y sensibilidad postoperatoria) por lo que su uso debe emplearse de acuerdo a la situación clínica en la que nos encontremos, así pues, si estamos ante lesiones cercanas a pulpa sería prudente emplear la estrategia SE o SEE, mientras que si estamos alejados de ella o tenemos mayor sustrato de esmalte podríamos aprovechar los beneficios de la estrategia ER.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que aparte de la estrategia adhesiva existen otros factores que también influyen en el comportamiento clínico de estas restauraciones adhesivas como es el caso del aislamiento absoluto y la preparación de la superficie del diente. Se ha establecido que el uso del dique de goma influye de forma positiva en el comportamiento clínico de las restauraciones adhesivas de las NCCLs, dando lugar a una menor pérdida de retención y a una mayor adaptación marginal²⁵. Por lo tanto, se recomienda realizar un aislamiento relativo con la inserción de un hilo de retracción gingival y algún agente hemostático¹³.

Con respecto a la preparación de la superficie del diente, se ha establecido que favorecer un área de superficie disponible para la adhesión, por lo que se recomienda seguir los siguientes pasos:

1. Preparar un bisel corto en esmalte de 1 a 2 mm con una fresa diamantada microfina para remover el esmalte aprismático e incrementar la resistencia de la unión adhesiva al esmalte²⁶ además de dar lugar a una transición más gradual entre la restauración de composite y la superficie dental, con lo que mejora el resultado estético final¹³.
2. Generar rugosidades en la dentina superficial esclerosada con una fresa diamantada para remover la capa contaminada e incrementar el área de superficie disponible para la adhesión¹³.
3. Limpiar las superficies del diente mediante la abrasión por aire con partículas de polvo de óxido de aluminio (Al₂O₃ 27 o 50 µm), para incrementar el área de superficie disponible para la adhesión, mejora la adaptación de la resina y favorece la formación de los tags (prolongaciones de resina que se insinúan al interior de la dentina)^{27,28}.

Como hemos descrito, al restaurar una NCCLs existen varios factores a tener en cuenta, siendo el sistema adhesivo uno de los principales, ya que la adhesión del material restaurador al diente la dará el adhesivo.

Conclusiones

La literatura revisada sugiere que existe influencia entre la estrategia adhesiva y el comportamiento clínico de los adhesivos universales empleados en el tratamiento de lesiones cervicales no cariosas con resinas compuestas.

Por lo tanto, se concluye que:

1. La estrategia adhesiva de SEE (grabado selectivo del esmalte) y ER (grabado y enjuague) producen un mejor comportamiento clínico en cuanto a retención, decoloración y adaptación marginal de la obturación, en comparación con la estrategia adhesiva de SE (autograbado).
2. La estrategia de SE (autograbado) tiene mejor comportamiento clínico en la ausencia de sensibilidad postoperatoria en comparación con la estrategia de SEE (grabado selectivo del esmalte) y ER (grabado y enjuague).
3. No existe una estrategia adhesiva que reporte mejor comportamiento clínico en los 4 puntos descritos por el estudio (retención, decoloración marginal adaptación marginal y sensibilidad postoperatoria) por lo tanto es labor del odontólogo decidir en qué situación emplear una u otra estrategia según las necesidades clínicas del tratamiento y paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses en relación con el contenido de este trabajo.

Referencias bibliográficas

1. Van Meerbeek B, Yoshihara K, Yoshida Y, Mine A, De Munck J, Van Landuyt KL. State of the art of self-etch adhesives. *Dent Mater.* 2011;27(1):17-28.
2. Perdigão J. Current perspectives on dental adhesion: (1) Dentin adhesion - not there yet. *Jpn Dent Sci Rev.* 2020;56(1):190-207.
3. Van Meerbeek B, Yoshihara K, Van Landuyt K, Yoshida Y, Peumans M. From Buonocore's Pioneering Acid-Etch Technique to Self-Adhering Restoratives. A Status Perspective of Rapidly Advancing Dental Adhesive Technology. *J Adhes Dent.* 2020;22(1):7-34.
4. Yoshihara K, Hayakawa S, Nagaoka N, Okihara T, Yoshida Y, Van Meerbeek B. Etching Efficacy of Self-Etching Functional Monomers. *J Dent Res.* 2018;97(9):1010-1016.
5. Cardoso M, Coelho A, Marto CM, Gonçalves AC, Paula A, Ribeiro ABS, et al. Effects of Adper™ Scotchbond™ 1 XT, Clearfil™ SE Bond 2 and Scotchbond™ Universal in Odontoblasts. *Materials (Basel).* 2021 Oct 27;14(21):6435.
6. Alex G. Universal adhesives: the next evolution in adhesive dentistry?. *Compend Contin Educ Dent.* 2015;36(1):15-40.
7. Tay FR, Pashley DH. Resin bonding to cervical sclerotic dentin: a review. *J Dent.* 2004;32(3):173-196.
8. Peumans M, De Munck J, Mine A, Van Meerbeek B. Clinical effectiveness of contemporary adhesives for the restoration of non-cariou cervical lesions. A systematic review. *Dent Mater.* 2014 Oct;30(10):1089-103.
9. Assis P, Silva C, Nascimento A, Annibal H, Júnior S, Soares N, et al. Does Acid Etching Influence the Adhesion of Universal Adhesive Systems in Noncariou Cervical Lesions? A Systematic Review and Meta-analysis. *Oper Dent.* 2023;48(4):373-390.
10. Josic U, Mazzitelli C, Maravic T, Radovic I, Jacimovic J, Mancuso E, et al. The influence of selective enamel etch and self-etch mode of universal adhesives' application on clinical behavior of composite restorations placed on non-cariou cervical lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dent Mater.* 2022;38(3):472-488.
11. Josic U, Maravic T, Mazzitelli C, Radovic I, Jacimovic J, Del Bianco F, et al. Is clinical behavior of composite restorations placed in noncariou cervical lesions influenced by the application mode of universal adhesives? A systematic review and meta-analysis. *Dent Mater.* 2021;37(11): e503-e521.
12. Husseinzadeh Z. The relationship between saliva and the prevalence of tooth decay: A mini review. *Academic Journal of Health Sciences.* 2022;37(3):436-50 doi: 10.3306/AJHS.2022.37.03.46.
13. Peumans M, Politano G, Van Meerbeek B. Treatment of noncariou cervical lesions: when, why, and how. *Int J Esthet Dent.* 2020;15(1):16-42.
14. Levitch LC, Bader JD, Shugars DA, Heymann HO. Non-cariou cervical lesions. *J Dent.* 1994;22(4):195-207.
15. Goodacre CJ, Eugene Roberts W, Munoz CA. Noncariou cervical lesions: Morphology and progression, prevalence, etiology, pathophysiology, and clinical guidelines for restoration. *J Prosthodont.* 2023; 32(2): e1-e18.
16. de Almeida RAM, Lima SNL, Nassif MV, Mattos NHR, de Matos TP, de Jesus Tavares RR, et al. Eighteen-month clinical evaluation of a new universal adhesive applied in the "no-waiting" technique: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2023;27(1):151-163.
17. Naupari-Villasante R, Matos TP, de Albuquerque EG, Warol F, Tardem C, Calazans FS, et al. Five-year clinical evaluation of universal adhesive applied following different bonding techniques: A randomized multicenter clinical trial. *Dent Mater.* 2023 Jun;39(6):586-594.
18. de Albuquerque EG, Warol F, Tardem C, Calazans FS, Poubel LA, Matos TP, et al. Universal Simplified Adhesive applied under different bonding technique's: 36-month Randomized Multicentre Clinical Trial. *J Dent.* 2022 Jul;122:104120.
19. Atalay C, Ozgunaltay G, Yazici AR. Thirty-six-month clinical evaluation of different adhesive strategies of a universal adhesive. *Clin Oral Invest.* 2020;24(4):1569-1578.
20. de Paris Matos T, Perdigão J, de Paula E, Coppla F, Hass V, Scheffer RF, et al. Five-year clinical evaluation of a universal adhesive: A randomized double-blind trial. *Dent Mater.* 2020 Nov;36(11):1474-1485.
21. Rouse MA, May JT, Platt JA, Cook NB, Capin OR, Adams BN, et al. Clinical evaluation of a universal adhesive in non-cariou cervical lesions. *J Esthet Restor Dent.* 2020 Oct;32(7):691-698.
22. Loguercio AD, Luque-Martinez IV, Fuentes S, Reis A, Muñoz MA. Effect of dentin roughness on the adhesive performance in non-cariou cervical lesions: A double-blind randomized clinical trial. *J Dent.* 2018;69:60-69.
23. Lopes LS, Calazans FS, Hidalgo R, Buitrago LL, Gutierrez F, Reis A, et al. Six-month Follow-up of Cervical Composite Restorations Placed With a New Universal Adhesive System: A Randomized Clinical Trial. *Oper Dent.* 2016 Sep-Oct;41(5):465-480.
24. Loguercio AD, de Paula EA, Hass V, Luque-Martinez I, Reis A, Perdigão J. A new universal simplified adhesive: 36-Month randomized double-blind clinical trial. *J Dent.* 2015;43(9):1083-1092.
25. Mahn E, Rousson V, Heintze S. Meta-Analysis of the Influence of Bonding Parameters on the Clinical Outcome of Tooth-colored Cervical Restorations. *J Adhes Dent.* 2015;17(5):391-403.
26. Brännström M, Nordenvall KJ, Malmgren O. The effect of various pretreatment methods of the enamel in bonding procedures. *Am J Orthod.* 1978;74(5):522-530.
27. Freeman R, Varanasi S, Meyers IA, Symons AL. Effect of air abrasion and thermocycling on resin adaptation and shear bond strength to dentin for an etch-and-rinse and self-etch resin adhesive. *Dent Mater J.* 2012;31(2):180-188.
28. Manhart J, Mehl A, Schroeter R, Obster B, Hickel R. Bond strength of composite to dentin treated by air abrasion. *Oper Dent.* 1999;24(4):223-232.

ORIGINAL

Relationship between alcohol consumption and other variables with the values of different cardiovascular risk factors in 139634 Spanish workers

Relación entre el consumo de alcohol y otras variables con los valores de diferentes factores de riesgo cardiovascular en 139.634 trabajadores españoles

Joan Obrador de Hevia¹ , Ángel Arturo López-González¹ ,
José Ignacio Ramírez-Manent^{1,2} , Hernán Paublini Oliveira¹ ,
Pedro Juan Tárraga López³ , Pere Riutord-Sbert¹ 

1. ADEMA-Health Group of IUNICS. Balearic Islands. Spain

2. Primary Care in Mallorca. Spain

3. Professor of Medicine University of Castilla la Mancha. Spain

Corresponding author

Pedro Juan Tárraga López

E-mail: pjtrrarga@sescam.jccm.es

Received: 18 - VII - 2024

Accepted: 15 - VIII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.132

Abstract

Introduction and objectives: Alcohol is a toxic substance widely consumed in the world and is responsible for a multitude of pathologies of different organs and body systems. The aim of this study is to determine the effect of alcohol consumption on arterial hypertension, dyslipidaemia and hyperglycaemia.

Methodology: A double study was carried out, on the one hand a descriptive and transversal study in 139634 workers and on the other hand a retrospective longitudinal study in 40431 workers. The effect of alcohol consumption and other variables and healthy habits on three cardiovascular risk factors such as arterial hypertension, dyslipidaemia and hyperglycaemia was assessed.

Results: All the variables analysed have an influence on the cardiovascular risk factors studied, with alcohol consumption being one of the most influential.

Conclusions: Alcohol consumption and other variables favour the appearance of arterial hypertension, dyslipidaemia and hyperglycaemia in our sample.

Key words: Alcohol consumption, cardiovascular risk, arterial hypertension, dyslipidemia, hyperglycaemia.

Resumen

Introducción y objetivos: El alcohol es un tóxico muy consumido en el mundo y es responsable de multitud de patologías de diferentes órganos y sistemas corporales. El objetivo de este estudio es conocer el efecto del consumo de alcohol sobre la hipertensión arterial, dislipemia e hiperglucemia.

Metodología: Se realiza un doble estudio, por una parte un estudio descriptivo y transversal en 139634 trabajadores y por otra un estudio longitudinal retrospectivo en 40431 trabajadores. Se valora el efecto del consumo de alcohol y de otras variables y hábitos saludables en tres factores de riesgo cardiovascular como son la hipertensión arterial, la dislipemia y la hiperglucemia.

Resultados: Todas las variables analizadas influyen sobre los factores de riesgo cardiovascular estudiados, el consumo de alcohol es uno de los que más influyen.

Conclusiones: El consumo de alcohol y otras variables favorecen la aparición de hipertensión arterial, dislipemia e hiperglucemia en nuestra muestra.

Palabras clave: Consumo de alcohol, riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, dislipemia, hiperglucemia.

Cite as: Obrador de Hevia J, López-González AA, Ramírez-Manent JI, Paublini Oliveira H, Tárraga López PJ, Riutord-Sbert P. Relationship between alcohol consumption and other variables with the values of different cardiovascular risk factors in 139634 Spanish workers. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 132-141 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.132

Introduction

Alcohol consumption is a complex and multifaceted phenomenon that has been the subject of intense scientific and public health scrutiny due to its varied effects on human health¹. While moderate alcohol consumption has been associated with certain health benefits, such as a reduced risk of coronary heart disease^{2,3}, prolonged heavy drinking can have serious adverse consequences⁴. Among the most critical conditions that can be exacerbated or induced by alcohol consumption are various cardiometabolic pathologies⁵.

Hypertension is one of the most common and potentially fatal conditions related to excessive alcohol consumption⁶. Epidemiological studies have shown a consistent relationship between alcohol consumption and an increase in blood pressure^{7,8}. Alcohol-induced hypertension is a well-documented phenomenon, where the consumption of significant amounts of alcohol, especially on a chronic basis, is associated with substantial increases in systolic and diastolic blood pressure levels. The mechanism behind alcohol-induced hypertension involves several physiological and biochemical factors. Alcohol can increase the activity of the sympathetic nervous system, resulting in vasoconstriction and an increase in blood pressure⁹⁻¹². In addition, alcohol influences electrolyte balance, especially sodium and potassium, which may further contribute to elevated blood pressure^{13,14}.

In addition, the pattern of alcohol consumption has been found to play a crucial role. Episodic heavy episodic drinking (binge drinking)¹⁵ has a more pronounced impact on blood pressure compared to moderate and regular drinking. This is because episodes of binge drinking can cause acute fluctuations in blood pressure, as well as endothelial damage and oxidative stress, contributing to the development of long-term hypertension¹⁶.

Dyslipidaemia, which refers to altered blood lipid levels, is another condition that can be significantly influenced by alcohol consumption¹⁷. Dyslipidaemia is characterised by elevated levels of triglycerides and LDL (low-density lipoprotein) cholesterol, as well as low levels of HDL (high-density lipoprotein) cholesterol, which increases the risk of cardiovascular disease.

Alcohol has complex effects on lipid metabolism. On the one hand, moderate alcohol consumption has been associated with elevated levels of HDL-cholesterol, which is considered cardioprotective^{18,19}. However, excessive alcohol consumption has detrimental effects on the lipid profile²⁰. Alcohol increases hepatic triglyceride synthesis and can cause alcoholic fatty liver disease, a condition that contributes to elevated triglyceride levels in the blood^{21,22}.

In addition, alcohol can affect apolipoprotein B (apoB), an essential protein in the formation of very low density

lipoprotein (VLDL) and LDL²³. The alcohol-induced increase in VLDL production by the liver results in increased levels of LDL in the circulation²⁴. This process can be exacerbated by the presence of other risk factors, such as a diet rich in saturated fat and a sedentary lifestyle.

Hyperglycaemia is a metabolic condition that can be directly influenced by alcohol consumption. The relationship between alcohol and blood glucose is complex, as alcohol can affect glucose homeostasis in several ways, depending on the amount consumed, the frequency and the presence of other metabolic conditions.

Chronic alcohol consumption can lead to insulin resistance, a state in which the body's cells do not respond adequately to insulin, the hormone responsible for regulating blood glucose levels. Insulin resistance is a major risk factor for the development of type 2 diabetes. Studies have shown that excessive alcohol consumption can decrease insulin sensitivity and disrupt insulin signalling, leading to elevated blood glucose levels²⁶.

In addition, alcohol can interfere with hepatic gluconeogenesis²⁷, the process by which the liver produces glucose from non-carbohydrate precursors. Acute alcohol consumption can inhibit this process, resulting in hypoglycaemia in the short term. However, chronic alcohol consumption can lead to hyperglycaemia due to impaired liver function and inadequate glucose production²⁸.

The influence of alcohol on hyperglycaemia also depends on the pattern of consumption. Moderate and regular alcohol consumption may have less detrimental effects compared to episodic and heavy drinking. Excessive alcohol consumption can cause rapid and extreme fluctuations in glucose levels, increasing the risk of metabolic complications²⁹.

Although it is well known that alcohol consumption favours the appearance of cardiometabolic diseases, the quantification of this effect has been less studied, so the aim of this study is to find out how much alcohol consumption affects, among other variables, the appearance of high values of different cardiometabolic risk factors in a group of Spanish workers.

Material and methods

A double study was carried out, firstly a descriptive and cross-sectional study on 139634 workers from different Spanish regions and belonging to almost all employment sectors (56352 women and 83282 men) selected from those who attended the periodic medical check-ups carried out in the different participating companies.

A second, retrospective longitudinal study was carried out on a sample selected from the previous one and which included 40431 workers (24229 men and 16202 women) and covered the period 2009-2019.

All variables, analytical, anthropometric and clinical, were obtained by the health professionals of the different companies once the protocols were homogenised to avoid inter-observer bias.

The following inclusion criteria were established:

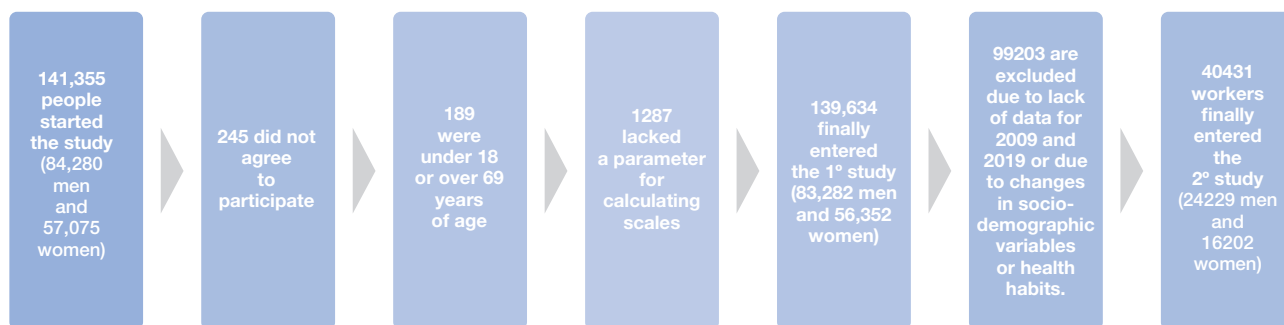
- Being between 18 and 69 years of age (working age).
- Be employed by one of the participating companies

and not be in a situation of temporary incapacity at the time of data collection.

- Have all the variables to calculate the different cardiovascular risk scales.
- Agree to participate in the study and to cede the data for epidemiological studies.
- To have data from 2009 and 2019 and that the socio-demographic variables and healthy habits had not changed in that period (only for the retrospective longitudinal study).

The selection of participants in both studies is presented in the flow chart (**Figure 1**).

Figure 1: Flow chart of the participants.



Determination of variables

The various companies' health specialists were in charge of gathering all the clinical, analytical, and anthropometric data required to determine an individual's heart age. The measurements were standardized to reduce interobserver bias. With the subject standing and their abdomen relaxed, the waist circumference was measured using a tape measure at the level of the last rib. After the patient had rested for ten minutes, blood pressure was taken using an OMRON M3 sphygmomanometer while the patient was seated. The mean was found after three measurements were made. Following a 12-hour fast, the study was carried out utilizing precipitation techniques for HDL cholesterol and enzymatic procedures for blood glucose, triglycerides, and cholesterol. The Friedewald formula was used to indirectly calculate LDL cholesterol. All analytical parameters were expressed in mg/dL.

The Joint National Committee (JNC-8) criteria³⁰, which classify hypertension as values of arterial tensile stress above 140 mmHg and/or arterial diastolic stress above 90 mmHg and/or be using antihypertensive therapy, are applied to classify arterial tensile stress values.

If there are high total cholesterol, low HDL cholesterol, low LDL cholesterol, or triglicéridos cholesterol values, or if treatment is being received, then dislipemia is considered³¹.

The American Diabetes Association's recommendations were followed in classifying the baseline blood

glucose results. The person was classified as having hyperglycemia if the values were ≥ 100 mg/dl in two separate determinations, if the person also had a HbA1c $\geq 6.0\%$, or if the person was on hypoglycemic medication³².

A person was classified as a smoker if, within the previous thirty days, they had consumed one or more cigarettes each day, or the equivalent in other consumption modalities, or had given up smoking less than a year prior.

The PREDIMED study's "Mediterranean diet adherence questionnaire" was used to evaluate the heart-healthy diet. There are 14 questions total, using a 0-1 point system. A heart-healthy diet is indicated by values of 9 or higher, which also imply strong adherence³³.

The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), which evaluates physical activity throughout the previous week, is used to measure physical activity³⁴.

Units of alcohol (UA) are used to measure alcohol intake. One UA is equivalent to ten grams of pure ethanol in Spain. High consumption was defined as consuming 14 UA or more per week for women and 21 UA for males³⁵.

The workers were categorized into three social classes using the 2011 National Classification of Occupations (CNO-11) and the Spanish Society of Epidemiology's standards³⁶. I. University professionals and managers. II.

Skilled independent contractors and intermediate jobs. III. Workers lacking skill.

The educational level was divided into three categories: elementary school, high school, and university.

Ethical considerations.

The 2013 Declaration of Helsinki and the institutional research committee's ethical guidelines were upheld throughout the investigation. The confidentiality and anonymity of the information gathered may always be ensured. The Research Ethics Committee of the Balearic Islands (CEI-IB) approved the study (IB 4383/20).

Every worker's data that was part of the study was coded, so only the person in charge of the study could determine who was who. The study participants will be able to exercise their rights to access, rectification, cancellation, and opposition of the collected data, as guaranteed by the research team's strict adherence to the Organic Law 3/2018, of December 5, on the protection of personal data and guarantee of digital rights.

Statistical analysis.

The Student's t-test was employed to ascertain the mean and standard deviation for quantitative data. The chi-square test was used to find prevalences for qualitative variables. Multinomial logistic regression was used to carry out the multivariate analysis. To perform the

statistical analysis, SPSS 28.0 was employed. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The anthropometric and clinical details of the study participants are displayed in **table I**. The analyses comprised 139.634 individuals, of which 83.282 men (59.6%) and 56.352 women (40.4%) were included. The sample's average age was just over 40, with the majority of the group being in the 30- to 49-year-old age range. Men had more negative anthropometric, clinical, and analytical findings. With only an elementary education, the majority of the labor force belonged to social class III. The majority of men did not follow a balanced diet or engage in regular physical activity (the situation was better for women). Approximately one-third of the employees smoked.

Table II shows the mean values of the different clinical and analytical parameters analysed according to the different socio-demographic variables and healthy habits. We observe that all of them increase in value as age increases, as the socioeconomic level (social class and education) decreases and when healthy habits are not present, i.e. in smokers, regular alcohol consumers, sedentary people and those with low adherence to the Mediterranean diet. This situation is repeated in both sexes, although the mean values are always higher in men.

Table I: Characteristics of the population.

	Men n=83,282	Women n=56,352	p-value
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age (years)	41.4 (10.7)	40.1 (10.4)	<0.001
Height (cm)	173.8 (7.1)	161.2 (6.5)	<0.001
Weight (kg)	83.2 (14.6)	66.3 (13.9)	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	126.2 (15.9)	115.6 (15.7)	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.6 (10.9)	71.1 (10.7)	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	199.6 (38.6)	194.6 (36.9)	<0.001
HDL-cholesterol (mg/dL)	50.0 (7.7)	54.7 (9.2)	<0.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	122.6 (37.4)	121.5 (37.1)	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	133.8 (95.6)	90.8 (49.7)	<0.001
Glucose (mg/dL)	93.0 (25.4)	86.8 (18.1)	<0.001
	%	%	p-value
< 30 years	15.1	18.0	<0.001
30-39 years	29.6	31.0	
40-49 years	30.2	30.3	
50-59 years	20.9	17.7	
60-69 years	4.2	3.0	
Social class I	7.5	13.6	<0.001
Social class II	23.8	32.1	
Social class III	68.7	54.1	
Elementary school	66.4	48.1	<0.001
High school	26.9	40.0	
University	6.7	11.9	
Non-smokers	66.8	67.9	<0.001
Smokers	33.2	32.1	
Non physical activity	62.4	51.4	<0.001
Yes physical activity	37.6	48.6	
Non Mediterranean diet	65.8	52.8	<0.001
Yes Mediterranean diet	34.2	47.2	
Non alcohol consumption	67.3	84.4	<0.001
Yes alcohol consumption	32.7	15.6	

LDL- Low density lipoprotein-cholesterol. HDL-c high density lipoprotein-cholesterol. SD Standard deviation.

Table II: Mean values of different cardiovascular risk parameters according sociodemographic variables and healthy habits by gender.

Men	n	SBP	DBP	TC	LDL-c	TG	Glucose
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
< 30 years	12558	120.3 (12.9)	70.6 (9.4)	171.7 (32.9)	98.6 (32.0)	97.1 (62.5)	84.4 (14.5)
30-39 years	24648	122.0 (13.2)	74.2 (10.0)	193.8 (36.0)	118.1 (34.8)	123.0 (92.6)	88.3 (18.3)
40-49 years	25178	126.9 (15.0)	78.5 (10.5)	208.8 (38.3)	124.4 (36.8)	145.7 (103.2)	93.8 (26.4)
50-59 years	17370	133.3 (18.0)	80.3 (10.1)	212.0 (35.6)	130.3 (36.5)	153.4 (73.6)	101.5 (31.7)
60-69 years	3528	137.0 (18.4)	80.9 (10.8)	212.2 (31.9)	133.6 (36.9)	154.3 (102.4)	107.4 (34.9)
Social class I	6234	124.1 (14.1)	75.8 (10.2)	192.2 (34.6)	121.6 (38.3)	123.2 (79.9)	91.2 (22.0)
Social class II	19856	126.0 (15.9)	76.4 (10.8)	198.7 (39.3)	123.8 (33.8)	133.2 (89.7)	92.2 (24.7)
Social class III	57192	127.5 (16.4)	77.6 (11.0)	202.5 (37.5)	125.2 (35.8)	135.1 (99.1)	93.4 (26.0)
Elementary school	55306	127.3 (16.4)	77.5 (11.0)	201.4 (37.4)	125.0 (38.1)	138.4 (100.0)	100.5 (38.8)
High school	22408	126.0 (15.8)	76.6 (10.9)	199.8 (34.2)	123.4 (36.7)	132.7 (95.2)	92.4 (23.0)
University	5568	124.4 (14.1)	76.2 (10.1)	198.8 (39.4)	122.0 (38.1)	125.1 (80.1)	90.0 (16.6)
Non-smokers	55618	125.5 (16.1)	75.8 (11.1)	198.4 (40.6)	120.9 (39.1)	129.6 (88.3)	92.7 (26.6)
Smokers	27664	126.6 (15.8)	77.0 (10.7)	200.2 (37.5)	123.5 (36.6)	142.1 (108.5)	93.1 (24.8)
Non physical activity	51984	129.4 (16.3)	79.1 (10.7)	211.4 (39.0)	130.4 (39.9)	163.9 (108.4)	96.2 (27.2)
Yes physical activity	31298	120.9 (13.7)	72.5 (9.7)	179.9 (28.6)	109.8 (28.6)	83.6 (28.4)	87.6 (21.0)
Non Mediterranean diet	54792	129.0 (16.3)	78.9 (10.7)	211.5 (38.4)	130.7 (39.5)	159.8 (107.1)	95.7 (26.9)
Yes Mediterranean diet	28490	120.9 (13.7)	72.3 (9.7)	176.7 (26.7)	107.2 (27.1)	83.8 (30.1)	87.7 (21.4)
Non alcohol consumption	56022	124.1 (15.3)	75.1 (10.8)	194.6 (38.1)	120.5 (36.9)	115.0 (75.4)	87.2 (11.8)
Yes alcohol consumption	27260	130.7 (16.2)	79.8 (10.4)	209.7 (37.5)	127.0 (38.1)	172.3 (118.6)	104.9 (38.4)
Women	n	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
< 30 years	10110	109.3 (11.6)	66.6 (8.7)	175.2 (32.1)	101.7 (32.5)	80.5 (38.7)	81.5 (12.1)
30-39 years	17460	110.9 (12.9)	68.5 (9.7)	184.9 (33.1)	112.9 (34.0)	83.0 (43.2)	84.0 (14.5)
40-49 years	17094	117.3 (15.4)	72.6 (10.7)	199.4 (34.0)	126.9 (34.3)	92.2 (52.4)	88.1 (19.3)
50-59 years	9984	124.7 (17.3)	76.3 (10.9)	218.2 (35.6)	143.7 (35.8)	108.0 (58.8)	93.1 (21.5)
60-69 years	1704	129.7 (18.1)	77.3 (10.9)	222.9 (34.2)	144.7 (36.4)	115.5 (54.7)	98.3 (26.4)
Social class I	7632	109.9 (12.5)	68.4 (9.3)	185.8 (34.4)	111.2 (35.8)	83.4 (41.2)	84.7 (13.6)
Social class II	18112	114.8 (15.5)	70.3 (10.8)	194.7 (35.5)	121.9 (35.5)	88.4 (49.6)	85.9 (16.2)
Social class III	30608	117.4 (16.2)	72.2 (10.8)	196.8 (37.9)	123.9 (38.0)	94.0 (51.3)	88.0 (19.9)
Elementary school	27086	118.3 (16.4)	72.3 (10.9)	197.9 (37.8)	125.3 (37.4)	93.6 (51.8)	87.4 (17.7)
High school	22574	114.0 (15.0)	70.3 (10.7)	193.6 (36.0)	120.4 (36.6)	89.7 (49.1)	86.8 (19.5)
University	6692	109.6 (12.5)	68.6 (9.3)	184.9 (33.9)	110.2 (35.4)	83.0 (40.7)	85.1 (14.1)
Non-smokers	38252	114.4 (15.1)	70.2 (10.4)	193.2 (37.6)	120.4 (36.9)	89.6 (48.9)	85.9 (17.8)
Smokers	18100	116.1 (15.9)	71.4 (10.8)	195.3 (36.5)	122.1 (37.2)	93.1 (51.2)	87.3 (18.2)
Non physical activity	28962	120.5 (16.5)	74.4 (11.0)	210.5 (38.5)	136.0 (39.0)	109.6 (60.0)	90.5 (20.7)
Yes physical activity	27390	110.3 (12.8)	67.5 (9.0)	177.8 (26.2)	106.3 (27.8)	70.8 (22.1)	83.0 (13.8)
Non Mediterranean diet	29764	120.2 (16.5)	74.3 (11.0)	210.9 (38.1)	136.1 (38.7)	107.4 (59.7)	90.1 (20.4)
Yes Mediterranean diet	26588	110.4 (12.9)	67.4 (9.1)	176.3 (24.9)	105.3 (27.3)	72.2 (24.1)	83.2 (14.1)
Non alcohol consumption	47536	113.4 (14.3)	69.7 (10.0)	191.4 (35.8)	119.2 (36.6)	84.5 (40.8)	83.3 (10.2)
Yes alcohol consumption	8816	127.1 (17.8)	78.4 (11.4)	211.9 (37.9)	134.1 (37.5)	124.7 (73.5)	106.1 (33.0)

SBP Systolic blood pressure DBP Diastolic blood pressure. TC Total cholesterol. LDL- Low density lipoprotein-cholesterol. HDL-c high density lipoprotein-cholesterol. TG Triglycerides. SD Standard deviation

Table III, which displays the prevalence of the cardiovascular risk factors that have been examined, shows a trend that is comparable to the median values, that is, an influence from advanced age, lower socioeconomic class, and unhealthy habits. In this instance, the prevalences in varones are also higher.

The multivariate analysis (**Table IV**) shows us how all of the variables examined in this study affect the appearance of the three cardiometabolic risk factors (hypertension, dyslipemia, and hyperglycemia), with age being the factor that influences it the most. However, both alcohol consumption and sedentarism as well as poor adherence to the Mediterranean diet have a notable impact.

In the long-term retrospective study covering the years 2009 to 2019, we find that the disparity in the prevalence of the three cardiovascular risk factors examined in this study during that time increases with age, declines in socioeconomic status, and continued use of unhealthy habits (alcohol, tobacco, sedentarism, and poor adherence to Mediterranean diet). The biggest differences in both sexes are associated with alcohol use, sedentary lifestyles, and diets. In every instance, the differences found are smaller in women. The complete set of data may be viewed in **table V**.

Table III: Prevalence of high values of different cardiovascular risk parameters according sociodemographic variables and healthy habits by gender.

Men	n	Hypertension	Dislipidemia	Hyperglycaemia
		%	%	%
< 30 years	12558	10.5	29.9	8.2
30-39 years	24648	15.4	52.4	13.1
40-49 years	25178	26.7	70.1	23.0
50-59 years	17370	39.9	76.6	35.8
60-69 years	3528	49.1	80.8	47.4
Social class I	6234	18.5	56.0	16.9
Social class II	19856	24.8	60.1	19.1
Social class III	57192	26.1	63.6	22.9
Elementary school	55306	26.8	62.9	22.8
High school	22408	24.3	59.9	18.9
University	5568	19.0	58.1	18.1
Non-smokers	55618	23.5	59.7	21.3
Smokers	27664	25.1	61.0	21.9
Non physical activity	51984	31.8	78.7	26.3
Yes physical activity	31298	12.5	30.6	12.7
Non Mediterranean diet	54792	30.8	77.5	26.0
Yes Mediterranean diet	28490	12.7	28.2	12.9
Non alcohol consumption	56022	20.3	53.0	14.1
Yes alcohol consumption	27260	33.4	76.2	36.8
Women	n	%	%	%
< 30 years	10110	2.3	26.1	4.0
30-39 years	17460	4.5	36.7	6.9
40-49 years	17094	12.0	54.1	13.4
50-59 years	9984	24.3	75.8	23.3
60-69 years	1704	30.9	80.5	34.5
Social class I	7632	3.5	37.1	7.4
Social class II	18112	9.4	48.3	9.7
Social class III	30608	13.3	51.1	14.6
Elementary school	27086	13.8	52.8	14.1
High school	22574	3.5	46.5	10.9
University	6692	3.1	36.3	7.9
Non-smokers	38252	9.2	46.5	11.5
Smokers	18100	11.4	49.2	12.4
Non physical activity	28962	17.2	68.7	18.5
Yes physical activity	27390	3.8	26.8	5.2
Non Mediterranean diet	29764	17.0	68.4	13.6
Yes Mediterranean diet	26588	3.9	27.8	5.5
Non alcohol consumption	47536	7.3	44.5	4.6
Yes alcohol consumption	8816	28.8	68.9	52.6

Table IV: Multinomial logistic regression.

	Hypertension	Dyslipidemia	Hyperglycaemia
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Women	1	1	1
Men	2.42 (2.34-2.50)	1.45 (1.41-1.48)	1.36 (1.27-1.46)
< 30 years	1	1	1
30-39 years	1.39 (1.31-1.47)	1.25 (1.16-1.34)	1.41 (1.28-1.54)
40-49 years	2.43 (2.28-2.58)	1.96 (1.82-2.11)	2.38 (2.14-2.63)
50-59 years	4.50 (4.21-4.79)	3.35 (3.10-3.61)	3.28 (2.91-3.65)
60-69 years	6.27 (5.79-6.76)	6.03 (5.56-6.51)	3.89 (3.28-4.49)
Social class I	1	1	1
Social class II	1.15 (1.10-1.21)	1.19 (1.13-1.25)	1.21 (1.15-1.27)
Social class III	1.52 (1.42-1.62)	1.68 (1.52-1.82)	1.72 (1.58-1.86)
University	1	1	1
High school	1.12 (1.08-1.17)	1.20 (1.14-1.26)	1.23 (1.17-1.30)
Elementary school	1.48 (1.40-1.57)	1.60 (1.48-1.73)	1.70 (1.60-1.81)
Non-smokers	1	1	1
Smokers	1.14 (1.09-1.20)	1.12 (1.08-1.16)	1.19 (1.15-1.24)
Yes physical activity	1	1	1
Non physical activity	1.98 (1.85-2.11)	2.61 (2.50-2.73)	2.48 (2.01-2.96)
Yes Mediterranean diet	1	1	1
Non Mediterranean diet	1.30 (1.22-1.39)	2.18 (1.98-2.39)	2.12 (1.89-2.27)
Non alcohol consumption	1	1	1
Yes alcohol consumption	1.19 (1.15-1.23)	1.35 (1.26-1.45)	2.33 (2.02-2.64)

OR Odds ratio. In all cases $p < 0.001$

Table V: Longitudinal retrospective study by gender.

Men	n	Hypertension		Dyslipidemia		Hyperglycaemia	
		%PRE-%POST	Difference	%PRE-%POST	Difference	%PRE-%POST	Difference
30-39 years	8477	13.7-15.4	12.8	47.2-52.3	10.8	11.1-13.2	18.5
40-49 years	8583	22.1-26.4	19.3	54.5-63.2	15.9	19.2-23.6	22.9
50-59 years	5908	32.7-40.2	22.8	58.5-70.1	19.8	28.1-36.1	28.3
60-69 years	1261	39.6-51.3	29.7	64.1-78.4	22.4	34.9-46.3	32.5
Social class I	1900	15.9-17.9	12.5	48.7-54.9	12.8	12.0-14.4	20.3
Social class II	5769	21.5-25.0	16.5	52.3-60.1	14.9	14.0-17.5	24.8
Social class III	16560	21.5-26.0	20.9	54.5-63.6	16.7	18.3-23.2	26.9
University	1706	16.2-18.3	12.8	49.9-56.2	12.6	25.3-30.4	20.0
High school	6501	21.0-24.4	16.3	52.0-59.7	14.8	15.5-19.3	24.9
Elementary school	16022	22.5-27.1	20.7	54.4-63.6	17.0	14.6-18.5	27.0
Non-smokers	16244	20.6-24.3	17.9	52.3-60.0	14.8	17.3-21.4	23.8
Smokers	7985	20.5-24.9	21.3	52.1-60.7	16.5	18.0-22.7	26.3
Yes physical activity	9184	11.6-12.6	8.9	28.5-30.8	7.9	11.5-13.0	12.8
Non physical activity	15045	25.2-32.1	27.4	63.3-78.6	24.2	19.8-27.2	37.3
Yes Mediterranean diet	8363	11.7-12.8	9.2	26.1-28.5	8.2	11.5-13.0	13.0
Non Mediterranean diet	15866	24.4-31.0	26.8	62.4-77.3	23.9	19.3-26.5	37.0
Non alcohol consumption	16258	17.8-20.2	13.5	47.9-52.8	10.3	12.5-14.4	15.2
Yes alcohol consumption	7971	26.2-33.9	29.5	60.3-76.2	26.4	26.6-37.0	39.3
Global	24229	20.8-24.7	18.9	52.2-60.5	15.9	17.5-21.8	24.6
Women	n	%PRE-%POST	Difference	%PRE-%POST	Difference	%PRE-%POST	Difference
30-39 years	6169	3.6-4.0	9.8	33.6-36.1	7.3	5.9-6.7	13.1
40-49 years	5954	10.9-12.3	12.8	48.7-54.5	11.8	11.5-13.4	16.8
50-59 years	3494	21.1-24.7	17.2	66.6-76.3	14.6	18.6-22.4	20.3
60-69 years	585	25.0-30.8	23.4	66.7-79.8	19.6	27.3-34.2	25.4
Social class I	2128	2.7-3.0	9.8	34.4-37.6	9.3	6.1-7.0	14.5
Social class II	5290	7.9-8.8	11.2	42.0-47.1	12.2	6.7-7.8	15.9
Social class III	8784	11.7-13.5	15.3	45.0-51.5	14.4	12.0-14.3	19.6
University	1848	2.5-2.8	9.7	33.9-37.0	9.2	6.0-6.9	14.3
High school	6518	7.7-8.6	11.3	40.6-45.5	12.0	6.8-7.9	15.8
Elementary school	7836	12.3-14.2	15.2	46.4-53.2	14.7	12.0-14.4	19.9
Non-smokers	10992	8.1-9.1	12.8	41.3-46.2	12.0	7.7-9.0	16.8
Smokers	5210	10.0-11.4	14.3	43.2-49.2	13.8	10.1-12.1	19.6
Yes physical activity	7875	3.2-3.4	5.2	25.1-26.6	5.8	5.0-5.4	8.5
Non physical activity	8227	14.2-17.2	21.4	57.5-68.7	19.5	13.9-17.7	26.9
Yes Mediterranean diet	7570	3.5-3.7	5.5	24.0-25.5	6.3	5.1-5.6	8.9
Non Mediterranean diet	8632	13.8-16.7	20.6	57.3-68.2	19.1	13.6-17.1	26.1
Non alcohol consumption	13707	6.7-7.2	6.8	40.5-44.6	10.2	4.0-4.5	11.9
Yes alcohol consumption	2495	23.0-29.4	27.9	53.3-68.5	28.4	39.9-51.5	29.2
Global	16202	9.4-10.6	13.2	42.9-48.2	12.4	10.0-11.8	17.8

PRE year 2009. POST year 2019

Discussion

In our study alcohol consumption, in addition to physical activity, Mediterranean diet, tobacco consumption, age, socioeconomic status and gender influence the occurrence of hypertension, dyslipidaemia and hyperglycaemia.

A study that selected large prospective cohort studies in the Japanese population³⁷ assessed the effect of alcohol consumption on hypertension and other cardiovascular diseases and concluded, as we do, that irrespective of age and gender, alcohol consumption was positively associated with an increased risk of hypertension. Somewhat different data were found in a review from 2020 where in the case of women, alcohol consumption had a J-shaped relationship with hypertension. About 1 to 2 standard drinks per day were associated with a lower risk of developing hypertension, while for men, the relationship was relatively linear³⁸.

Another cross-sectional study in 12,285 people aged 37-66 years³⁹ using, as in our investigation, multiple logistic regression models and including several potential confounders such as age, education, marital status, body mass index (BMI), physical activity, smoking, coffee consumption and statin use concluded that consumption of 0.1-15.0 g/day was associated with a lower risk of hypertension in women ($p < 0.05$). In men, in the adjusted model, there were no associations between alcohol consumption and the presence of hypertension.

A systematic review and meta-analysis with 2865 participants (2464 men and 401 women) in 36 trials⁴⁰ found that in people who drank two drinks or less per day, a decrease in alcohol intake did not correlate with a significant decrease in blood pressure; however, in people who drank more than two drinks per day, a decrease in alcohol intake correlated with a more significant decrease

in blood pressure. People who drank six or more drinks per day experienced a more significant reduction in systolic blood pressure (mean difference -5.50 mm Hg, 95% CI -6.70 to -4.30) and diastolic blood pressure (-3.97, -4.70 to -3.25).

We can highlight as strengths of the study the large size of the two samples analysed and the wide range of variables studied, as well as the fact that the influence of these variables has been assessed over a long period of time (10 years).

As a major problem, we found that people younger than 18 years and older than 69 years did not participate in the study because they were not of working age. As a result, our findings may not be generalisable to the whole population.

According to epidemiological evidence, moderate consumption of red wine reduces cardiovascular mortality and the incidence of diabetes. It is not yet known whether these effects are the result of ethanol or the non-alcoholic components of red wine. A randomised crossover trial examined 67 men at high cardiovascular risk⁴¹. After a preparation period, each received red wine (30 g alcohol per day) and the equivalent amount of de-alcoholised red wine and gin (30 g alcohol per day), in a randomised order for four weeks. Fasting plasma glucose and insulin, plasma lipoproteins, apolipoproteins and adipokines were measured at baseline and after each intervention, as well as the homeostasis model of insulin resistance (HOMA-IR). Adjusted mean plasma insulin and HOMA-IR decreased after red wine and de-alcoholised red wine, while fasting glucose remained constant throughout the study. Red wine and gin increased HDL-cholesterol and apolipoprotein A-I and A-II. The red wine intervention reduced lipoprotein(a). These findings support the positive effect of the non-alcoholic fraction of red wine (mainly polyphenols) on insulin resistance. Red wine is more protective against cardiovascular disease than other alcoholic beverages.

These same authors conducted a systematic review of human clinical studies and meta-analyses⁴² on moderate alcohol consumption and cardiovascular disease between 2000 and 2012 and concluded that heavy alcohol consumption increases morbidity and mortality. However, moderate alcohol consumption, particularly of polyphenol-rich alcoholic beverages such as wine and beer, appears to have cardiovascular health benefits in healthy subjects and even in patients with documented cardiovascular disease.

An article⁴³ examines the connection between alcohol intake and the elements of the metabolic syndrome, as well as the epidemiological data supporting alcohol's potential vascular preventive benefits and the likely molecular processes that underlie them. The protective, harmful, or J-shaped relationships between alcohol

intake and metabolic syndrome are discussed in this article. The intricate mechanical link between alcohol intake and each metabolic syndrome component may be the cause of this debate, and practically all studies have distinct flaws and limits. In light of this, he draws the conclusion that further research is required to verify the link between alcohol use and the prevalence of metabolic syndrome as well as to evaluate the impact of drinking habits and other potential risk factors like smoking, physical activity, socioeconomic status, education, employment, diet, and exercise.

Alcohol consumption has a significant influence on high blood pressure, dyslipidaemia and hyperglycaemia. These adverse effects underline the importance of moderating alcohol consumption and considering its potential impacts on metabolic and cardiovascular health. Scientific evidence suggests that while moderate alcohol consumption may have some benefits, prolonged heavy drinking has considerable negative effects that may increase the risk of cardiovascular and metabolic diseases.

It is essential that health professionals educate their patients about the risks associated with heavy drinking and encourage responsible drinking habits. The implementation of public health policies that reduce excessive alcohol consumption and promote a healthy lifestyle is also crucial to mitigate the risks associated with these conditions.

Conclusion

The profile of the person at greatest risk of developing arterial hypertension, dyslipidaemia and hyperglycaemia will be a male, older, regular alcohol consumer, smoker, sedentary, with low adherence to the Mediterranean diet and with a low socioeconomic level.

Conflict of interest

None

Funding

None

References

- Hendriks HFJ. Alcohol and Human Health: What Is the Evidence? *Annu Rev Food Sci Technol*. 2020 Mar 25;11:1-21. doi: 10.1146/annurev-food-032519-051827.
- Masip J, Germà Lluch JR. Alcohol, health and cardiovascular disease. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021 Jun-Jul;221(6):359-368. doi: 10.1016/j.rceng.2019.07.001
- Brailon A, Wilson M. Does moderate alcohol consumption really have health benefits? *BMJ*. 2018 Sep 17;362:k3888. doi: 10.1136/bmj.k3888.
- Anderson P. Lower-Strength Alcohol Products and Public Health. *Nutrients*. 2023 May 9;15(10):2240. doi: 10.3390/nu15102240.
- Rosoff DB, Davey Smith G, Mehta N, Clarke TK, Lohoff FW. Evaluating the relationship between alcohol consumption, tobacco use, and cardiovascular disease: A multivariable Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2020 Dec 4;17(12):e1003410. doi: 10.1371/journal.pmed.1003410.
- Roerecke M. Alcohol's Impact on the Cardiovascular System. *Nutrients*. 2021 Sep 28;13(10):3419. doi: 10.3390/nu13103419.
- Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today?. *Journal of Internal Medicine* 2015;278(3):238-50.
- Vacca A, Bulfone L, Cicco S, Brosolo G, Da Porto A, Soardo G, et al. Alcohol Intake and Arterial Hypertension: Retelling of a Multifaceted Story. *Nutrients*. 2023 Feb 15;15(4):958. doi: 10.3390/nu15040958.
- DeLalio LJ, Sved AF, Stocker SD. Sympathetic Nervous System Contributions to Hypertension: Updates and Therapeutic Relevance. *Can J Cardiol*. 2020 May;36(5):712-720. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.003.
- Seravalle G, Mancia G, Grassi G. Sympathetic Nervous System, Sleep, and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Jul 6;20(9):74. doi: 10.1007/s11906-018-0874-y.
- da Silva AA, do Carmo JM, Wang Z, Hall JE. Melanocortin-4 Receptors and Sympathetic Nervous System Activation in Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019 Apr 26;21(6):46. doi: 10.1007/s11906-019-0951-x.
- Greenlund IM, Cunningham HA, Tikkanen AL, Bigalke JA, Smoot CA, Durocher JJ, et al. Morning sympathetic activity after evening binge alcohol consumption. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021 Jan 1;320(1):H305-H315. doi: 10.1152/ajpheart.00743.2020.
- Kawano Y. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension Research* 2010 33(3), 193-202.
- Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*. 2019 Aug 21;11(9):1970. doi: 10.3390/nu11091970.
- Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 13;68(23):2567-2576. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.074.
- Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Medicine* 2017;12:182.
- Klop B, do Rego AT, Cabezas MC. Alcohol and plasma triglycerides. *Curr Opin Lipidol*. 2013 Aug;24(4):321-6. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283606845.
- Mukamal KJ. Alcohol consumption and lipids: one more challenge to the cardiologist?. *Heart* 2012; 98(11):823-24.
- Kovář J, Zemánková K. Moderate alcohol consumption and triglyceridemia. *Physiol Res*. 2015;64(Suppl 3):S371-5. doi: 10.33549/physiolres.933178.
- Zhou JY, Park S. Regular exercise, alcohol consumption, and smoking interact with the polygenic risk scores involved in insulin sensitivity and secretion for the risk of concurrent hyperglycemia, hypertension, and dyslipidemia. *Nutrition*. 2021 Nov-Dec;91-92:111422. doi: 10.1016/j.nut.2021.111422.
- Brinton EA. Effects of ethanol intake on lipoproteins. *Current Atherosclerosis Reports* 2010;12(3):166-71.
- Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, Kitazono T, Iseki K, Iseki C, et al. Association of Hypertriglyceridemia With the Incidence and Progression of Chronic Kidney Disease and Modification of the Association by Daily Alcohol Consumption. *J Ren Nutr*. 2017 Nov;27(6):381-394. doi: 10.1053/j.jrn.2017.05.002
- Chen Z, Tao T, Huang G, Tong X, Li Q, Su G. Analysis of the association between serum antiaging humoral factor klotho and cardiovascular disease potential risk factor apolipoprotein B in general population. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 23;102(25):e34056. doi: 10.1097/MD.00000000000034056.
- Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 2000; 332(15):1085-9.
- Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005;28(3):719-25.
- Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32(11):2123-32.
- Srinivasan MP, Shawky NM, Kaphalia BS, Thangaraju M, Segar L. Alcohol-induced ketonemia is associated with lowering of blood glucose, downregulation of gluconeogenic genes, and depletion of hepatic glycogen in type 2 diabetic db/db mice. *Biochem Pharmacol*. 2019 Feb;160:46-61. doi: 10.1016/j.bcp.2018.12.005.
- Tappy L, Jequier E. Alcohol and glucose metabolism. In *Metabolic effects of alcohol* 2010 (pp. 15-30). CRC Press.
- Tolstrup JS, Grønbaek M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Alcohol intake, alcohol dehydrogenase genotypes, and risk of diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2008; 32(4):655-66.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427. Erratum in: *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1809.
- Martínez Jover A, López-González AA, Tomás Gil P, Coll Villalonga JLL, Martí Lliteras P, Ramírez-Manent JL. Association between different cardiometabolic risk scales and metabolic syndrome scales in 418,343 Spanish workers. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(4):152-7 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.04.152

32. Ikechi IS, Ejike-Odeh EJ, Ifeanyichukwu OE, Ogbu CH, Agwu UU, Obeagu IF. Prevalence of prediabetes among first degree relatives of type 2 diabetes individuals in Abakaliki, Ebonyi State Nigeria. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(2):85-8. doi: 10.3306/AJHS.2023.38.02.85
33. Celada-Roldana C, López Díez J, Cerezuela MA, Rider F, Tárraga-Marcos A, Tárraga-López PJ, et al. Efectos cardiovasculares de una intervención educativa nutricional en pacientes diabéticos con mal control. *Academic Journal of Health Sciences* 2023; 38 (6):57-65 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.06.57
34. Manzanero RZ, López-González AA, Tomás-Gil P, Paublini H, Martínez-Jover A, Ramírez-Manent JL. Estimation of cardiometabolic risk in 25.030 Spanish kitchen workers. *Academic Journal of Health Sciences* 2023; 38 (6):101-110 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.06.101
35. Li Y, Schoufour J, Wang DD, Dhana K, Pan A, Liu X, et al. Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 Jan 8;368:l6669. doi: 10.1136/bmj.l6669.
36. Domingo-Salvany A, Bacigalupe A, Carrasco JM, Espelt A, Ferrando J, Borrell C; et al. Propuestas de clase social neoweberiana y neomarxista a partir de la Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011. *Gac Sanit*. 2013 May-Jun;27(3):263-72. Spanish. doi: 10.1016/j.gaceta.2012.12.009.
37. Ikehara S, Iso H. Alcohol consumption and risks of hypertension and cardiovascular disease in Japanese men and women. *Hypertens Res*. 2020 Jun;43(6):477-481. doi: 10.1038/s41440-020-0417-1.
38. Piano MR, Thur LA, Hwang CL, Phillips SA. Effects of Alcohol on the Cardiovascular System in Women. *Alcohol Res*. 2020 Jul 30;40(2):12. doi: 10.35946/arcr.v40.2.12.
39. Suliga E, Kozieł D, Ciesla E, Rebak D, Głuszek-Osuch M, Naszydłowska E, et al. The Consumption of Alcoholic Beverages and the Prevalence of Cardiovascular Diseases in Men and Women: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2019 Jun 12;11(6):1318. doi: 10.3390/nu11061318.
40. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017 Feb;2(2):e108-e120. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30003-8.
41. Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, Valderas-Martinez P, Casas R, Arranz S, et al. Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2013 Apr;32(2):200-6. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.022.
42. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol*. 2013 May-Jun;48(3):270-7. doi: 10.1093/alcalc/agt007.
43. Fujita N, Takei Y. Alcohol consumption and metabolic syndrome. *Hepatol Res*. 2011 Apr;41(4):287-95. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00787.x.

Percutaneous cryodenervation in 87 patients with lumbar facet joint syndrome: comparison of medial branch blocks and pericapsular blocks

Criodenervación percutánea en 87 pacientes con síndrome de la articulación facetaria lumbar: comparación de bloqueos de rama medial y bloqueos pericapsulares

Özgür Akşan 

1. İstanbul Aydın University, Department of Neurosurgery, İstanbul, Türkiye

Corresponding author

Özgür Akşan

E-mail: ozguraksan@gmail.com

Received: 22 - VII - 2024

Accepted: 20 - VIII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.142

Abstract

Background and Objectives: The study focuses on lumbar facet joint syndrome (FJS), a significant contributor to chronic low back pain (LBP). The objective is to assess the effectiveness of medial branch blocks (MBB) compared to pericapsular blocks (PCB) in identifying suitable candidates for lumbar facet joint cryodenervation.

Methods: The history, magnetic resonance imaging, and physical examination were used to select patients. Diagnostic blocks (DB) were performed using MBB or PCB. A percutaneous medial branch cryodenervation procedure was carried out using the CRYO-S Electric II (Metrum Cryoflex) device. At the first assessment, as well as at 1 month, 6 months, and 1 year after undergoing percutaneous cryodenervation (PCCD), every patient filled out a questionnaire that consisted of a visual analog scale (VAS) and the Back Pain Functional Scale (BPFS). We entered 87 patients (19 male and 68 female). The MBB group consisted of 44 patients, while the PCB group consisted of 43 patients.

Results: The study enrolled 87 patients and performed a total of 260 cryodenervation procedures on facet joints. It assessed the effectiveness of cryodenervation through pre- and post-treatment evaluations using VAS and BPFS scores. The study found no significant differences in terms of MBB and PCB's ability to reduce pain and increase function.

Conclusion: The study concludes that both MBB and PCB are equally effective in treating lumbar FJS. It suggests that clinicians can confidently use either method based on patient responses and preferences.

Key words: cryodenervation; facet joint syndrome; low back pain.

Resumen

Antecedentes y objetivos: El estudio se centra en el síndrome de la articulación facetaria lumbar (SJF), un importante factor que contribuye al dolor lumbar crónico (DL). El objetivo es evaluar la eficacia de los bloqueos de rama medial (MBB) en comparación con los bloqueos pericapsulares (PCB) para identificar candidatos adecuados para la criodenervación de la articulación facetaria lumbar.

Métodos: Se utilizaron la historia clínica, la resonancia magnética y la exploración física para seleccionar a los pacientes. Se realizaron bloqueos diagnósticos (BD) mediante MBB o BPC. Se llevó a cabo un procedimiento de criodenervación percutánea de la rama medial con el dispositivo CRYO-S Electric II (Metrum Cryoflex). En la primera evaluación, así como 1 mes, 6 meses y 1 año después de someterse a la criodenervación percutánea, todos los pacientes rellenaron un cuestionario compuesto por una escala analógica visual (EAV) y la Escala Funcional del Dolor de Espalda (BPFS). Se incluyeron 87 pacientes (19 varones y 68 mujeres). El grupo MBB estaba formado por 44 pacientes, mientras que el grupo PCB estaba formado por 43 pacientes.

Resultados: El estudio incluyó 87 pacientes y realizó un total de 260 procedimientos de criodenervación en las articulaciones facetarias. Se evaluó la eficacia de la criodenervación mediante evaluaciones previas y posteriores al tratamiento utilizando puntuaciones de la EAV y la BPFS. El estudio no halló diferencias significativas en cuanto a la capacidad de MBB y PCB para reducir el dolor y aumentar la función.

Conclusiones: El estudio concluye que tanto la MBB como la PCB son igualmente eficaces en el tratamiento de la FJS lumbar. Sugiere que los clínicos pueden utilizar con confianza cualquiera de los dos métodos en función de las respuestas y preferencias de los pacientes.

Palabras clave: criodenervación; síndrome de la articulación facetaria; lumbalgia.

Cite as: Akşan Ö. Percutaneous cryodenervation in 87 patients with lumbar facet joint syndrome: comparison of medial branch blocks and pericapsular blocks. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 142-149 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.142

Introduction

Multiple variables contribute to the occurrence of LBP. Facet joint pain (FJP) can be a symptom of lumbar spine degeneration disease, in addition to various forms of pain. FJP, identified in 15% to 52% of individuals with chronic LBP, is characterized by discomfort originating from the facet joints. This condition, known as FJS, not only contributes to localized lower back pain but also results in pseudo-radicular pain radiating to adjacent structures. The complex presentation of symptoms often complicates the diagnosis, necessitating the use of DB for accurate identification^{1,2}. At the beginning of the epidemic, a recommendation was made to use anticoagulants in high-risk hospitalized patients. Spontaneous hematoma formation, or with extensive active bleeding, we present a 63-year-old female patient with covid-19 with a large retroperitoneal hematoma and spontaneous injury of the inferior epigastric artery^{3,4}. Spinal anesthesia is safe and seems to be more effective. Some advantages of SA include a lower pain severity score and the use of analgesics, reduced amount of blood loss during the surgery, and fewer postoperative complications^{5,6}. In the clinical experience, it seems to the authors that patients who underwent lumbar spine surgery with SA has more satisfaction with lower adverse effects compared with those with GA. This is in accordance with the most previous studies but is opposite to Sadrolsadat et al study. For more clarification on this important topic, we designed to run the present study to evaluate both intraoperative and postoperative outcomes after SA or GA techniques, when employed in patients undergoing lumbar spine surgery^{7,8}. Surgery on the lower thoracic and lumbar spine can be safely performed under general or regional anesthesia. Patients' satisfaction and the ability to carry out prolonged operations in the prone position without airway compromise are advantages of using general anesthesia (GA)⁹. In the clinical experience, it seems to the authors that patients who underwent lumbar spine surgery with SA have more satisfaction with lower adverse effects compared with those with GA¹⁰. This is in accordance with the most previous studies but is opposite to Sadrolsadat et al study. For more clarification of this important topic, we designed to run the present study to evaluate both intraoperative and postoperative outcomes after SA or GA techniques, when employed in patients undergoing lumbar spine surgery^{7,11,12}. A regional anesthesia approach is more reliable in elderly patients with high comorbidities and is therefore preferred by anesthesiologists and patients. Among these applications, spinal anesthesia (SA) is more frequently used due to its low postoperative pain, short hospital stay, and less anesthetic use. Another advantage of SA is that it costs much less than GA. Our experience in ureterorenoscopy using SA has led us to consider that successful operation using flexible instruments can be undertaken efficiently and reliably using RIRS in cases of proximal ureteral stone migration into the kidney^{13,14}.

Alternatively, the most important benefits of regional anesthesia are the decrease in intraoperative blood loss and consequently improving operating conditions, the decrease in perioperative cardiac ischemic incidents, postoperative hypoxic episodes, arterial and venous thrombosis, and the provision of proper postoperative pain control¹⁵⁻¹⁸. This study presents the results of PCCD treatment for lumbar facet joint disease in a sample of 87 patients. More precisely, we assess the efficacy of MBB in comparison to PCB using fluoroscopy. Preoperative status, surgical technique, postoperative status, and follow-up for this disease are also discussed.

Methods

The Ethics Institution Committee of Tepecik Research and Training Hospital in İzmir granted approval for this study (approval number: 2022/12-13), which was conducted in accordance with the principles of the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent modifications. Every participant in the study willingly gave their written consent to participate. The study was set up as a prospective, randomized trial. A comparison was made between patients who underwent MBB and those who underwent PCB.

In our study, a total of 87 patients were included, consisting of 19 males and 68 females. The data collection period spanned from May 2014 to April 2019. Based on a computer-generated randomization list, patients were allocated to receive either PCB or MBB. When a positive response was noted, the patients were then placed in the appropriate study groups. A total of 44 patients were included in the MBB group, while the PCB group consisted of 43 patients.

The study participants completed a questionnaire that consisted of a VAS and the BPFS at the beginning, as well as after 1 month, 6 months, and 1 year following PCCD. VAS has a standard measurement of 100 mm, which results in a scale of 101 points. This scale is measured with a precision of 1 mm and goes from 0 to 100. VAS used in this investigation ranged from 0 to 100, with measurements reported in millimeters. Patients indicated the intensity of their discomfort by marking a line that ranged from the left side (representing no pain) to the right side (representing the most severe pain).

The BPFS is a self-administered questionnaire comprising 12 items that assess the patient's capacity to perform physical activities. This encompasses activities related to work, school, domestic tasks, personal habits, bending over, putting on shoes or socks, picking up an item from the floor, sitting, standing, walking, ascending stairs, and driving. For those who do not drive, the last question can be answered by envisioning travel scenarios. Completing the BPFS takes anywhere from 30 seconds to 5 minutes.

The evaluation of each activity is conducted using a six-point Likert scale that spans from 0 to 5. On the scale, a score of 0 means that the activity cannot be done due to back discomfort, while a score of 5 means that there is no difficulty in performing the activity.

The total possible score varies from 0 to 60, where lower scores signify reduced functional capacity. Initially, the BPFS was developed and validated in English. Only the Turkish translation and changes to fit Turkish culture were made. Since this study was done with people from Turkey, the results can be used for the Turkish version of the questionnaire¹¹.

Magnetic resonance imaging (MRI) was utilized for the diagnosis, and every single patient had undergone conservative treatment, such as the use of NSAIDs, back braces, and physical therapy. The study only included patients with LBP without sciatica, and LBP despite at least >6 weeks of treatment.

Exclusion criteria for participation included cauda equina syndrome, peripheral neuropathy, arterial vascular disease, infections, tumors, pregnancy, and pain persisting for less than 6 weeks. Prior to the initial PCCD, all patients were assessed. They were then contacted at the outpatient clinic or by phone one month, six months, and one year after the PCCD. Patients who underwent surgery after the PCCD or were lost to follow-up were not included in the study.

Diagnostic Blocks:

Local anesthetic injections can be used to perform controlled diagnostic facet joint blocks (FJB)(19). It's used to figure out what's wrong because lumbar facet joints can cause pain and are connected to nerves^{20,21}.

The patient was in the prone position, and the author used a mono-planar fluoroscope (MPF) to perform each diagnostic block in the operating room (OR). The Dreyfuss method was used to perform a diagnostic

block with 1.0ml of bupivacaine (Marcaine® %0,5 flacon, Eczacıbaşı, Turkey)^{22,23} Patients exhibiting potential pain in either one or both lumbar facet joints were selected according to the aforementioned criteria, and they provided consent for DB²¹. When the patient's LBP improved by more than half in at least one block, those blocks were considered successful.

Percutaneous Cryodenervation Procedure (PCCD)

The patient was lying face down, and the author used a MPF to perform each PCCD in the OR. 1.0 cc Midazolam (Dormicum 15 mg/3 ml, Deva Holding A.Ş., Turkey) and 1.0 cc fentanyl (Talinat 0.5mg/10ml VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş., Turkey) were given intravenously as needed to induce sedation. One gram of cefazolin was intravenously injected prior to the cryodenervation. Pulse oximetry, blood pressure measurement, and electrocardiography (ECG) were used to monitor all patients during and after PCCD. The CRYO-S Electric II (Metrum Cryoflex) device and a 1.3-mm round-type cryoprobe with an uninsulated trocar tip were utilized for neurostimulation.

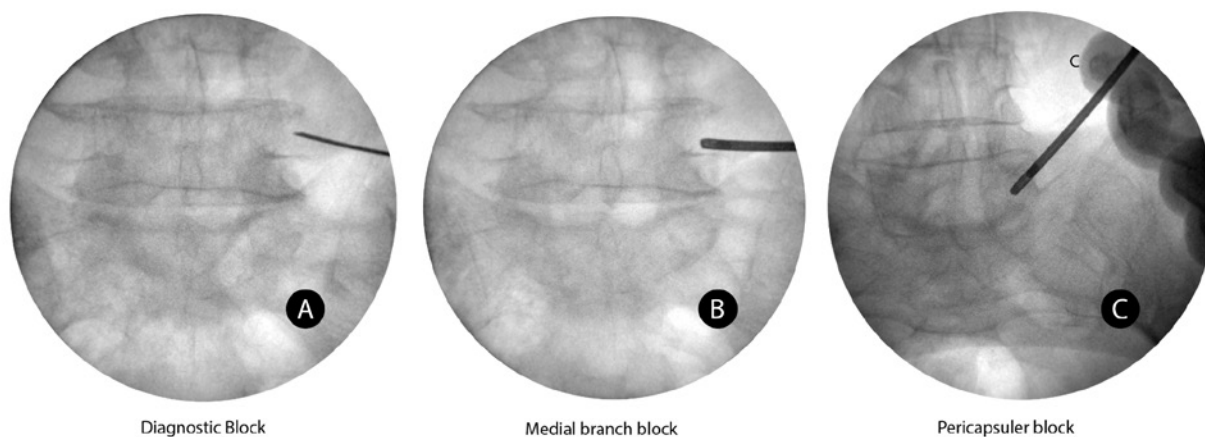
• Medial branch blocks (MBB)

Using the scope to guide the probe's placement on the skin, a minor incision was created on the joint's lateral aspect, directed towards the facet joint. The PCCD probe was sent to the lateral facet joint after the skin was passed under the skin. The cryoprobe was inserted beneath the transverse process (TP), then into the angle formed by the superior articular and TP for MBB. At each site, cryodenervation was done for 2 minutes, and after the probe was taken out, the cuts were closed. In order to perform cryodenervation, 2 minutes of freezing time was applied for each region, and then the probe was removed. On the same day, the patient was discharged from the hospital.

• Pericapsular blocks (PCB)

PCB is applied around the lumbar facet joint capsule. The cryodenervation and operation procedure in the MBB is the same. Its location is different (**Figure 1**).

Figure 1: Fluoroscopy images of PCCD procedures. A: DB, B: MBB and C: PCB.



Statistical Methods:

For the analysis of variables, the SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) and PAST 3 (Hammer, Ø., Harper, D.A.T., Ryan, P.D. 2001. Paleontological Statistics) operating systems are used. Univariate wings are normally distributed, ending with the Shapiro-Wilk Francia test, while homogeneity of variance was evaluated with the Levene test. For Mardia, multivariate ventilations are normally distributed; Box-M test temperature for variable homogeneity when using the (Dornik and Hansen omnibus) test. Ventilation with Mann-Whitney U test Monte Carlo results in the comparison of two independent groups according to quantitative variables. Friedman's Two-Way test is used with Monte Carlo results for comparison of

measurements of dependent quantitative variables with more than two replicates, while Stepwise step-down Compares test is generally used for pairwise comparisons. When comparing categorical variables, we used the Pearson Chi-Square and Fisher Exact tests with the Monte Carlo Simulation technique. The column ratios were then compared using the Benjamini-Hochberg corrected p value results. Quantitative variables are expressed as Median (Minimum/Maximum) in their tables, while categorical variables are shown as n (%). The administrators' confidence level of 95% was examined, and ten small assessments with a p value of 0.05 were accepted.

Table I: Demographic Information and Distribution Across Treated Spinal Levels.

Age (15.9)	Mean (SD) 63.4	Total (n=77)	Median branch (n=44)	Pericapsular block (n=43)	p
	Age	Median (min-max) 65 (30/89) N (%)	Median (min-max) 66 (30/87) N (%)	Median (min-max) 65 (43/89) N (%)	0.349 ^u
	Gender Female Male	68 (78.2) 19 (21.8)	33 (75.0) 11 (25.0)	35 (81.4) 8 (18.6)	0.605 ^c
	L5-S1 1 2	17 (36.2) 30 (63.8)	15 (62.5) 9 (37.5)	2 (8.7) 21 (91.3)	<0.001 ^c
	L4-5 1 2 4	25 (32.5) 51 (66.2) 1 (1.3)	22 (61.1) 13 (36.1) 1 (2.8)	3 (7.3) 38 (92.7) 0 (0.0)	<0.001 ^f
	L3-4 1 2	8 (28.7) 22 (73.3) Median (min-max)	6 (54.5) 5 (45.5) Median (min-max)	2 (10.5) 17 (89.5) Median (min-max)	<0.028 ^f
	L5-S1	2(1.2)	1(1.2)	2(1.2)	<0.001 ^u
	L4-5	2(1.4)	1(1.4)	2(1.2)	<0.001 ^u
	L3-4	2(1.2)	1(1.2)	2(1.2)	<0.015 ^u

C Pearson Chi Square Test (Monte Carlo), F Fisher Exact Test (Monte Carlo); Post Hoc Test: Benjamini-Hochberg Correction, u Mann-Whitney U Test (Monte Carlo):

Table II: Comparative Analysis of Changes in VAS and BPFS Scores Over Time.

Time	VAS			VAS		
	Median branch (N=44)	Pericapsular Block (N=43)	p	Median branch (N=44)	Pericapsular Block (N=43)	P
	Median (min/max)	Median (min/max)		Median (min/max)	Median (min/max)	
0. month	80 (80/100)	80 (80/100)	0.700 ^u	22 (14/25)	21 (14/25)	0.676 ^u
1. month	20 (20/50)	20 (20/50)	0.567 ^u	47 (16/53)	47 (15/53)	0.944 ^u
6. month	40 (10/50)	40 (10/50)	0.265 ^u	46.5 (23/59)	49 (16/57)	0.408 ^u
12. month	35 (10/70)	30 (10/60)	0.540 ^u	30 (16/59)	40 (16/57)	0.436 ^u
p value for intra groups	<0.001 ^{fr}	<0.001 ^{fr}		<0.001 ^{fr}	<0.001 ^{fr}	
p (0 vs 1) month	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	
p (0 vs 6) month	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	
p (0 vs 12) month	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	
p (0 vs 6) month	0.018	0.031		0.823	0.999	
p (0 vs 12) month	0.018	0.042		0.644	0.999	
p (0 vs 12) month	0.999	0.999		0.012	0.734	
Difference						
(1-0) month	-60 (-80/-40)	-60 (-90/-40)	0.515 ^u	25 (-6/34)	25 (-1/39)	0.851 ^u
(6-0) month	-50 (-90/-30)	-50 (-90/-30)	0.651 ^u	25 (2/37)	26 (-1/41)	0.574 ^u
(12-0) month	-50 (-90/-20)	-50 (-90/-20)	0.714 ^u	8.5 (-3/37)	15 (-3/41)	0.430 ^u
(6-1) month	10 (-20/-30)	10 (-25/-30)	0.376 ^u	1 (-19/33)	1 (-29/38)	0.884 ^u
(12-1) month	10 (-20/-40)	10 (-25/-50)	0.642 ^u	-1 (-33/33)	0 (-29/38)	0.664 ^u
(12-6) month	0 (-30/40)	0 (-30/50)	0.925 ^u	0 (-30/2)	1 (-34/3)	0.221 ^u

u Mann-Whitney U Test (Monte Carlo); f r Friedman test (Monte Carlo); post hoc test: stepwise step-down comparisons

Results

The study included a total of 87 patients, with 260 cryodenervation procedures conducted on the facet joints. The number of cryodenervation procedures performed on the lumbar spine facet joints was: L5/S1 facet joints: 77; L4/L5 facet joints: 131; and L3/L4 facet joints: 52. The average age was 63.60 years (range: 30 to 89). Of the patients, 19 are male and 68 are female. PCB was applied to 40 patients and the medial branch block to 47 patients.

Our study found no statistically significant differences between age and gender, suggesting that our analyses have achieved a balanced demographic representation. Significant improvements in VAS and BPFS scores were noted both pre-treatment and post-treatment within the MBB and PCB groups, as demonstrated in (Table I). These improvements were maintained over time, and no significant differences were detected between the two treatment methods regarding VAS and BPFS scores at the one-year mark, as presented in (Table II). These results suggest that both treatment approaches have similar efficacy in the management of lumbar FJS and yield comparable long-term outcomes.

Discussion

LBP is one of our civilization's most common complaints, and it has become a major social and health issue⁵.

The spine's bones connect to each other with intervertebral discs in the front and pairs of joints in the back. The more formal and precise name for these posterior, paired joints is "zygapophysial joints," but they are more commonly known as "facet joints." These joints may produce pain. In 1933, Ghormely documented the occurrence of lumbar discomfort that originates specifically from the facet joint²⁴. Facet joint radiofrequency denervation was described by Shealy in 1975²⁵. Individuals often characterize the discomfort they feel in their facet joints as a persistent, penetrating throb that can be difficult to pinpoint. Extended periods of standing and sitting can exacerbate discomfort. The lumbar facet joints have a significant number of nociceptors in their capsule and synovium. Cryodenervation is one of the treatment methods used for the pain of patients with FJS.

Although most cases of FJS do not present with neurological symptoms like muscle weakness, 37% of individuals with this condition experience a neuropathic pain component. This pain is mostly characterized by radicular-like leg discomfort¹⁵. The diagnosis of FJS is often challenging due to the unreliability of clinical symptoms and radiological findings specifically related to the syndrome. Therefore, the diagnosis is typically made clinically by excluding other causes of LBP^{26,27}. The current treatment options for LBP caused by FJS

include conservative therapy, medicinal management, and procedural procedures such as neurotomy, facet joint injections, and spinal fusion surgery²⁸. Customized fitness routines also have a substantial impact on reducing pain²⁹.

Furthermore, managing pain in the facet joints typically includes non-operative methods like steroid injections into the facet joints, MBB, neurolysis, and radiofrequency ablation. Among these strategies, steroid injections into the facet joint are not only crucial for treatment but also play a significant role in diagnosing FJS, experiencing an increase in utilization within contemporary medical practices^{16,30}. While exercise programs are often recommended for FJS, some patients may find these exacerbate their pain, possibly due to the biomechanical nature of the condition, which worsens with movement. In addition, there may be significant myofascial spasms in the paravertebral region that could worsen the problem. Various factors contribute to the long-term nature of low-back pain from FJS. These include intense pain, pain that is felt throughout the body, having a low socio-economic status, lacking strong social connections, taking time off work due to illness, having other health conditions, being afraid to move, and not having effective ways to cope with the pain. These factors underscore the complexity of the condition. However, the use of intra-articular facet joint steroids in managing chronic LBP is controversial. Systematic reviews offer mixed conclusions, with some indicating limited evidence for their effectiveness and others suggesting moderate evidence of success. Studies have shown that while these injections may be effective in the short term, their overall long-term efficacy, even under fluoroscopic guidance, is questionable^{12,31}.

Cryoanalgesia, the technique of using cold temperatures to alleviate pain, is far from a novel idea, with its roots tracing back to ancient Egyptian and Hippocratic practices^{18,32}. Although its rudimentary form was utilized by a French military surgeon in Napoleon's army, who applied ice and snow for regional anesthesia on limbs before amputation, the development of cryoanalgesia saw a significant advancement with the description of the first closed cryoprobe device in 1961^{33,34}. The extent of injury and the ultimate impact on tissues are predominantly determined by the temperature of the tissue³⁵. Neuropraxia occurs at temperatures ranging from +10°C to -20°C, with minimal to no damage to anatomical structures, and variable neural recovery times ranging from minutes to a few weeks. In contrast, temperatures between -20°C and -100°C induce Wallerian degeneration occurs distal to the lesion, resulting in the interruption of signal transmission for a significant period while the axon regenerates³⁶. It is worth mentioning that even at temperatures below -100°C, the endoneurium, perineurium, and epineurium maintain their structural integrity, which greatly aids in the successful regeneration of the axon from the site of treatment. Nevertheless, when exposed to temperatures below

-100°C, the endoneurium can experience permanent damage, hindering the possibility of axon regrowth. As a result, cryoneurolysis requires the target temperature to be kept within the range of -20°C to -100°C. That is why nitrous oxide or carbon dioxide are often utilized in cryoneurolysis, as opposed to "cryoablation" which aims for permanent tissue destruction, such as tumor ablation^{37,38}. The solidification of these gases below their boiling points of -88° and -78°C inherently restricts the cooling process to a range that is safe and therapeutic^{12,33}. Considerable effort has been devoted to determining which diagnostic injection approach best predicts subsequent successful denervation of lumbar facet joints. Some writers believe that intra-articular blocks may be as beneficial as MBB in diagnosing lumbar facet joint discomfort^{39,40}. So, controlled MBB has been proposed as the benchmark for identifying FJP^{13,41}. The pain-management technique known as cryoanalgesia, which involves using low temperatures to produce analgesia, can be used to treat a range of painful conditions^{12,23}. Cooper et al. created a system in 1961 that used liquid nitrogen in a hollow tube with insulation at the tip to produce a temperature of -190 degrees Celsius. This invention is credited with giving rise to modern cryoanalgesia. According to Lloyd et al., cryoanalgesia is preferable to other techniques for killing peripheral nerves, including alcohol neurolysis, phenol neurolysis, or surgical lesions⁴². A conduction block is produced when cold is applied to tissues, which is comparable to the result of local anesthetics. Ice crystals can lead to vascular damage in the vasa nervorum, resulting in significant endoneurial edema. This, in turn, can effectively freeze the nerves and provide lasting relief from pain. When pain originates from sensory nerves, there is a type of pain relief that involves freezing the afflicted nerve branches that are connected to the conduction of the painful impulses. The myelin coating and endoneurium are unaffected by cryoanalgesia; however, it causes wallerian degeneration and damages the nerve structure¹².

Wallerian degeneration is brought on by alcohol and phenol, which harm nerve axons and Schwann cells and disrupt the myelin sheath as a result. Deafferentation discomfort and neuritis could develop.

The selection of patients for the medial branch block in the investigations conducted by Birkenmaier C et al. was based on their medical history and a physical examination. The procedure of medial branch PCCD was carried out with a Lloyd Neurostat 2000 device. The specified parameters for evaluation included the intensity of LBP measured using the VAS, the extent of activity limitation assessed using the McNab scale, and the overall level of satisfaction. The patient's follow-up lasted for one year. After 6 weeks, a significant majority of 33 patients (72%) experienced either complete relief from pain or a substantial improvement. There was no noticeable improvement in pain reduction among 13 patients, which

accounted for 28% of the total. The average intensity of LBP, including cases of failure, showed a significant decrease from 7.7 before the operation to 3.2 at 6 weeks, 3.3 at 3 months, 3.0 at 6 months, and 4.2 at 12 months ($P<0.0001$)⁴³. Clinical criteria purported to increase the likelihood of a positive (intra-articular) FJB in patients with LBP were published by Revel et al⁴⁴.

Our study encompasses a total of 87 patients and has conducted 260 cryodenervation procedures. Various methods such as the Shapiro-Wilk Francia test, Levene test, Box-M test, Mann-Whitney U test, Friedman's Two-Way test, Pearson Chi-Square, and Fisher's Exact test have been employed in our statistical analyses. The effectiveness of cryodenervation has been assessed using VAS and BPFS. No significant difference has been found between MBB and PCB, indicating that both methods are equally effective in treating lumbar FJS. No significant differences have been detected between age and gender, suggesting that our analyses are demographically balanced. Significant improvements in VAS and BPFS scores were observed both pre-treatment and post-treatment. These improvements have been maintained over time, and no significant differences were detected between the two treatment methods in terms of VAS and BPFS scores at the one-year mark. In their study, Truong and colleagues looked into how cryoneurolysis affected patients with lumbar FJP. This study revealed a 50% decrease in pain intensity as measured by the NRS-11 scale following an anesthetic block. This emphasizes the potential efficacy of cryoneurolysis in the management of FJP and demonstrates similarities with our own study findings⁴⁴. Another study led by Ruihuan Du and colleagues addresses the pathophysiology, diagnosis, and treatment of facet joint osteoarthritis and FJS^{7,17}. This study emphasizes the ongoing debate and need for more information regarding the diagnosis and treatment of FJS, contributing to the knowledge in this area and offering alternative approaches to the treatment, as reflected in our study results^{34,45}. Finally, a study by Kočan and colleagues examines lumbar zygapophysial (facet) joint radiofrequency denervation and cryoablation. Significant enhancements in the patients' clinical condition were noted at the first and third months following the procedure in this study. Nonetheless, a resurgence of pain and a gradual decline in quality of life were observed at the 6-month follow-up, corroborating the findings of our study and highlighting the transient efficacy and potential need for repeated treatment⁴⁶. This literature review showcases the alignment between our study's findings and current research, offering valuable insights into alternative approaches for treating lumbar FJS.

Conclusion

Our research substantiates the effectiveness and safety of PCCD for lumbar FJS. This study observed significant enhancements in functional back pain and scores on

both the VAS and the BPFS for patients treated with MBB and PCB. It is worth noting that there was no notable distinction discovered between these two approaches when it comes to alleviating pain, suggesting that they are equally effective. This finding enables clinicians to consider PCB as a viable alternative to MBB, broadening the therapeutic options for this condition.

Complications

Instances of complications arising from cryodenervation of the lumbar area are exceedingly uncommon and primarily revolve around issues related to needle placement and drug administration⁴⁷. The most frequently observed complications were temporary and resolved on their own,

including swelling in a specific area, discomfort at the needle insertion site, and lower back pain. Furthermore, intravascular penetration and epidural leakage are recognized as frequent complications associated with facet joint injections^{25,31,42}. In this study, no complications were observed except for redness on the skin and a feeling of coldness in the patient.

Aknoedgment

Dr. Çağlar Türk from Tepecik Research and Training Hospital, University of Health Sciences, Department of Neurosurgery, İzmir, who did not spare his support in writing the clinical data. Thank you very much Dr. Çağlar Türk.

Conflict of interest

None

References

- Binder DS, Nampiaparampil DE. The provocative lumbar facet joint. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2009;2:15-24.
- Manchikanti L, Singh V, Pampati V, Damron KS, Barnhill RC, Beyer C, et al. Evaluation of the relative contributions of various structures in chronic low back pain. *Pain physician*. 2001;4(4):308.
- Abrashev H, Ananiev J, Georgieva E. Case Report: Spontaneous Left Inferior Epigastric Artery Injury in a COVID-19 Female Patient Undergoing Anticoagulation Therapy. *J Clin Med*. 2023;12(5).
- Jaafarpour M, Hatefi M, Vasigh A, Khani A, Njafi F, Shafiei E. Comparison between General and Spinal Anesthesia for Lumbar Disc Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Academic Journal of Health Sciences: Medicina Balear*. 2023;38(4):41-6 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.04.41
- Lewinnek GE, Warfield CA. Facet joint degeneration as a cause of low back pain. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1986;213:216-22.
- Abrashev H, Ananiev J, Georgieva E. Case Report: Spontaneous Left Inferior Epigastric Artery Injury in a COVID-19 Female Patient Undergoing Anticoagulation Therapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(5):1842.
- Shih C, Lin GY, Yueh KC, Lin JJ. Lumbar zygapophyseal joint injections in patients with chronic lower back pain. *J Chin Med Assoc*. 2005;68(2):59-64.
- Memini S, Abazaj E, Ali E. Complications of Total Joint Arthroplasty: An Epidemiological and Clinical Observations Outcomes Data. *Academic Journal of Health Sciences: Medicina Balear*. 2023;38(5):48-54. doi: 10.3306/AJHS.2023.38.05.48
- Jarazadeh MH, Mirjalili M. Analgesic Effect of Bupivacaine – Dexmedetomidine versus Bupivacaine– Sufentanil in Spinal Anesthesia during Cesarean Section. *Academic Journal of Health Sciences* 2023; 38 (6):38-42 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.06.38
- Taleb H, Ghodratiadeh M, Hassanzadeh S. The effect of intraoperative subcutaneous heparin on prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) in surgical treatment of acetabular fractures. *Academic Journal of Health Sciences: Medicina Balear*. 2022;37(3):80-4 doi: 10.3306/AJHS.2022.37.03.80.
- Stratford PW, Binkley JM, Riddle DL. Development and initial validation of the back pain functional scale. *Spine*. 2000;25(16):2095-102.
- Trescot AM. Cryoanalgesia in interventional pain management. *Pain physician*. 2003;6(3):345.
- Wittenberg RH, Steffen R, Ludwig J. Injection treatment of non-radicular lumbalgia. *Der Orthopade*. 1997;26(6):544-52.
- Osorio W, Ceballos C, Moyano J. Effectiveness of acute post-operative pain management by the acute pain service. *Cirugía y cirujanos*. 2022;90(2):197-201.
- Schwarzer AC, Wang S-c, O'Driscoll D, Harrington T, Bogduk N, Laurent R. The ability of computed tomography to identify a painful zygapophysial joint in patients with chronic low back pain. *Spine*. 1995;20(8):907-12.
- Sehgal N, Dunbar EE, Shah RV, Colson J. Systematic review of diagnostic utility of facet (zygapophysial) joint injections in chronic spinal pain: an update. *Pain physician*. 2007;10(1):213.
- Shafshak TS, Elnemr R. The Visual Analogue Scale Versus Numerical Rating Scale in Measuring Pain Severity and Predicting Disability in Low Back Pain. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(7):282-5.
- Wang H, Olivero W, Wang D, Lanzino G. Cold as a therapeutic agent. *Acta neurochirurgica*. 2006;148:565-70.
- Lord SM, Bamsley L, Bogduk N. The utility of comparative local anesthetic blocks versus placebo-controlled blocks for the diagnosis

- of cervical zygapophysial joint pain. *The Clinical journal of pain*. 1995;11(3):208-73.
20. Bamsley L, Lord S, Bogduk N. Comparative local anaesthetic blocks in the diagnosis of cervical zygapophysial joint pain. *Pain*. 1993;55(1):99-106.
21. Kaplan M, Dreyfuss P, Halbrook B, Bogduk N. The ability of lumbar medial branch blocks to anesthetize the zygapophysial joint: a physiologic challenge. *Spine*. 1998;23(17):1847-52.
22. Dreyfuss PH, Dreyer SJ, Vaccaro A. Lumbar zygapophysial (facet) joint injections. *The Spine Journal*. 2003;3(3):50-9.
23. Dreyfuss P, Schwarzer AC, Lau P, Bogduk N. Specificity of lumbar medial branch and L5 dorsal ramus blocks: a computed tomography study. *Spine*. 1997;22(8):895-902.
24. Ghormley RK. Low back pain: with special reference to the articular facets, with presentation of an operative procedure. *Journal of the American Medical Association*. 1933;101(23):1773-7.
25. Shealy CN. Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets: treatment for chronic back pain and sciatica. *Journal of neurosurgery*. 1975;43(4):448-51.
26. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current medical research and opinion*. 2006;22(10):1911-20.
27. Schmidt CO, Schweikert B, Wenig CM, Schmidt U, Gockel U, Freynhagen R, et al. Modelling the prevalence and cost of back pain with neuropathic components in the general population. *European Journal of Pain*. 2009;13(10):1030-5.
28. Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2007;106(3):591-614.
29. Datta S, Lee M, Falco FJ, Bryce DA, Hayek SM. Systematic assessment of diagnostic accuracy and therapeutic utility of lumbar facet joint interventions. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. 2009.
30. Friedly J, Chan L, Deyo R. Increases in lumbosacral injections in the Medicare population: 1994 to 2001. *Spine*. 2007;32(16):1754-60.
31. Schulte TL, Pietilä TA, Heidenreich J, Brock M, Stendel R. Injection therapy of lumbar facet syndrome: a prospective study. *Acta neurochirurgica*. 2006;148:1165-72.
32. Lloyd JW, Barnard JDW, Glynn CJ. Cryoanalgesia: a new approach to pain relief. *The Lancet*. 1976;308(7992):932-4.
33. Cooper SM, Dawber RPR. The history of cryosurgery. *Journal of the royal society of medicine*. 2001;94(4):196-201.
34. Gage AA, editor *History of cryosurgery* 1998: Wiley Online Library.
35. Trojaborg W. Rate of recovery in motor and sensory fibres of the radial nerve: clinical and electrophysiological aspects. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1970;33(5):625-38.
36. Zhou L, Kambin P, Casey KF, Bonner FJ, O'Brien E, Shao Z, et al. Mechanism research of cryoanalgesia. *Neurological research*. 1995;17(4):307-11.
37. North RB, Kidd DH, Zahurak M, Piantadosi S. Specificity of diagnostic nerve blocks: a prospective, randomized study of sciatica due to lumbosacral spine disease. *Pain*. 1996;65(1):77-85.
38. Taguchi T, Kawai S, Oda H, Kaneko K. Anatomic basis for selective nervi-spinales infiltration in the treatment of articular back pain. *Journal of Neuroradiology= Journal de Neuroradiologie*. 2000;27(1):25-9.
39. Hildebrandt J. Relevance of nerve blocks in treating and diagnosing low back pain—is the quality decisive? Ist die Qualität entscheidend? *Der Schmerz*. 2001;15:474-83.
40. Hooten WM, Martin DP, Huntoon MA. Radiofrequency neurotomy for low back pain: evidence-based procedural guidelines. *Pain Medicine*. 2005;6(2):129-38.
41. Won H-S, Yang M, Kim Y-D. Facet joint injections for management of low back pain: a clinically focused review. *Anesthesia & Pain Medicine*. 2020;15(1):8-18.
42. Kim S, Lee JW, Chai JW, Lee GY, You JY, Kang HS, et al. Fluoroscopy-guided intra-articular facet joint steroid injection for the management of low back pain: therapeutic effectiveness and arthrographic pattern. *Journal of the Korean Society of Radiology*. 2015;73(3):172-80.
43. Birkenmaier C, Veihelmann A, Trouillier H, Hausdorf J, Devens C, Wegener B, et al. Percutaneous cryodenervation of lumbar facet joints: a prospective clinical trial. *International orthopaedics*. 2007;31:525-30.
44. Revel M, Poiraudau S, Auleley GR, Payan C, Denke A, Nguyen M, et al. Capacity of the clinical picture to characterize low back pain relieved by facet joint anesthesia: Proposed criteria to identify patients with painful facet joints. *Spine*. 1998;23(18):1972-6.
45. Stratford PW, Binkley JM, Riddle DL. Development and initial validation of the back pain functional scale. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(16):2095-102.
46. Kočan L, Rapčan R, Sudžina R, Rapčanová S, Rybár D, Mláka J, et al. Radiofrequency denervation and cryoablation of the lumbar zygapophysial joints in the treatment of positive lumbar facet joint syndrome - a report of three cases. *Radiol Case Rep*. 2022;17(12):4515-20.
47. Manchikanti L, Kaye AD, Boswell MV, Bakshi S, Gharibo CG, Grami V, et al. A Systematic Review and Best Evidence Synthesis of the Effectiveness of Therapeutic Facet Joint Interventions in Managing Chronic Spinal Pain. *Pain Physician*. 2015;18(4):E535-82.

ORIGINAL

Consecuencias psicológicas de la maternidad

*Psychological consequences of motherhood***Esther Sanguiao Olivares¹, Pedro Juan Tarraga López²⁻³ ,
José Valeriano Moncho-Bogani² **

1. Psicóloga Albacete. Spain

2. Universidad de Castilla-La Mancha. Spain

3. Atención Primaria de Albacete, Centro de Salud 5. Spain

Corresponding author

Pedro Juan Tarraga López

E-mail: pjtarraga@secam.jccm.es**Received:** 23 - VII - 2024**Accepted:** 22 - VIII - 2024**doi:** 10.3306/AJHS.2024.39.06.150**Resumen**

Introducción: La modificación del cerebro femenino debida a la maternidad se ha centrado en la investigación neurobiológica, pero mantiene abierto el análisis de unas consecuencias psicológicas que trascienden la depresión postparto o la ansiedad. Nuestros objetivos han consistido en investigar qué consecuencias psicológicas tiene; si existen diferencias entre la primera maternidad y las siguientes; y si estas se mantienen en el tiempo.

Metodología: Para ello hemos valorado pérdida de memoria, inestabilidad emocional, pérdida de identidad, ansiedad, y sentimiento de estar deprimida, entre mujeres que han sido madres a lo largo del tiempo, agrupadas en función de este y de si eran primerizas o no. Como método estadístico Kruskal-Wallis, post hoc test de Dunn's.

Resultados: Los resultados indican que todas ellas han mostrado afectación psicológica, más acusada cuanto más cercanas en el tiempo, y significativamente distintos entre madres con y sin experiencia ($H=33,25$, $p<0,0001$).

Conclusiones: 1ª. La maternidad afecta al estado psicológico de todas las mujeres, en particular a las madres primerizas, que manifiestan un daño mayor que las madres con experiencia, seguramente debido a los cambios que se producen en los cerebros de las primeras, que las segundas ya han adaptado. Esta cuestión debe tenerse en cuenta cuando acuden a una consulta clínica. 2ª. El recuerdo de este proceso permanece vivo en el tiempo.

Palabras clave: Pérdida de memoria, inestabilidad emocional, pérdida de identidad.

Abstract

Introduction. The modification of the female brain due to motherhood has focused on neurobiological research, but it remains open to the analysis of psychological consequences that transcend postpartum depression or anxiety. Our objectives have been to investigate what psychological consequences it has; if there are differences between the first maternity and the following ones: and if these are maintained over time.

Methods. To do this, we have assessed memory loss, emotional instability, loss of identity, anxiety, and feeling of being depressed, among women who have been mothers over time, grouped according to this and whether they were first-time mothers, or not. As a Kruskal-Wallis statistical method, Dunn's post hoc test.

Results. The results indicate that all of them have shown psychological affectation, more pronounced the closer they are in time, and significantly different between mothers with and without experience ($H=33.25$, $p<0.0001$).

Conclusions. 1st. Motherhood affects the psychological state of all women, particularly first-time mothers, who show greater damage than mothers with experience, surely due to the changes that occur in the brains of the former, which the latter have already adapted. This issue must be considered when attending a clinical consultation. 2nd. The memory of this process remains vivid over time.

Key words: Memory loss, emotional instability, Loss of identity.

Cite as: Sanguiao Olivares E, Tarraga López Pedro J, Moncho-Bogani JV. Consecuencias psicológicas de la maternidad. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 150-154 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.150

Introducción

La maternidad supone un cambio radical en la vida de las mujeres, una circunstancia que no solo condiciona sus biografías, sino que implica modificaciones fisiológicas y morfológicas, con el cerebro como protagonista, únicamente homologables a la adolescencia. Es una especie de transición hacia un nuevo estado del desarrollo, lo que dio lugar al término "Matrescencia", acuñado por primera vez por la antropóloga norteamericana Dana Raphael en 1973, quien llamó la atención sobre el hecho de que la cultura occidental no estaba en sintonía con dicha transición, sino que después del nacimiento centraba toda la atención en el bebé, olvidando la relevancia del proceso por el que atraviesan las mujeres. Es Dana Raphael quien acuña el término, pero es rescatado y aplicado a la salud mental de las mujeres de la mano de la psicóloga Aurelia Athan y de la psiquiatra Alexandra Sacks, abriendo la puerta a una serie de investigaciones dirigidas a saber qué ocurre durante el proceso de ser madre.

Los cambios hormonales coordinan la neuroplasticidad durante los periodos más sensibles, como son los primeros años de vida y la adolescencia, y algo parecido ocurre durante el embarazo, viéndose afectado el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal¹ con unos niveles de estrógenos y progesterona elevados que caen drásticamente tras el parto, y muy significativamente el cerebro durante el periparto, la fase más plástica neuro-conductualmente hablando en la vida de una mujer².

Estos cambios están bien descritos en artículos recientes, tanto durante el embarazo como en el periparto³, y específicamente en las madres primigestas⁴. En ellos se desvela que la amígdala, pequeña estructura subcortical clave en el sistema emocional, sufre cierta inactivación durante el postparto que podría desembocar en una sintomatología depresiva, como indican Silverman y colaboradores en su estudio del 2011⁵. Asimismo en el hipocampo, crucial para la memoria, se produce una reestructuración dramática, mientras que la corteza cerebral se aplan, algo similar a lo que tiene lugar en la adolescencia, que persiste tras el parto. Y para redondear el escenario, el volumen de la materia gris disminuye. En realidad todo ello no supone exactamente una merma, sino que más bien tiene lugar una adaptación en la que la materia gris se reacomoda para responder a las necesidades del bebé y asegurar su supervivencia y bienestar. En síntesis, fruto de estos cambios neurales, esta nueva vida pasa a ser el centro principal del interés de la mujer. El primer mandato evolutivo, la propia supervivencia, pasa a un segundo plano en favor del nuevo ser⁶.

Pero como resultado, al margen de la utilidad adaptativa de los cambios, en ocasiones hay consecuencias indeseables, patológicas, que pueden alterar el bienestar psicológico de las nuevas madres. La más conocida de estas patologías asociadas a la maternidad

es la Depresión Postparto (PPD por sus siglas en inglés), también llamada perinatal o periparto según la clasificación de trastornos mentales DSM-V de la *American Psychiatric Association*. Es un tipo de depresión que puede ser leve o grave y que puede darse en las mujeres entre el embarazo y las cuatro semanas siguientes al parto, si bien los especialistas amplían este plazo hasta un año después. La relevancia de dicha patología viene dada por el porcentaje de mujeres que la padecen, entre un 10 y un 15%, y es común a todas las razas y culturas con pequeñas variaciones, según el *National Institute of Health* norteamericano. Influyen sin duda las expectativas y capacidades sobre la maternidad, juicios de culpa por no ser buena madre y/o preocupación excesiva por la salud del bebé, pero en todo caso debemos distinguir esta sintomatología depresiva de la reacción emocional que padecen alrededor del 80% de las madres a los pocos días de alumbrar al bebé. Esta última está influenciada por factores hormonales, falta de sueño de estos primeros días, y las exigencias propias del cuidado del recién nacido. Estos síntomas suelen remitir a los pocos días con el apoyo adecuado, ya que si existe una red asistencial de apoyo psicológico puede mitigarse el impacto de estos primeros días. Así, esta sintomatología se diferenciaría de la depresión postparto en intensidad y duración de los síntomas.

Sin embargo, comprobamos que apenas encontramos trabajos que aborden las consecuencias psicológicas de la maternidad desde una perspectiva amplia, es decir considerando no solo la PPD como tal, sino también otros estados que hasta ahora, de ser considerados, se han escondido tras el concepto de depresión postparto. Nos referimos a la pérdida de memoria, inestabilidad emocional, pérdida de identidad, ansiedad, y sentimiento de estar deprimida. La remodelación del cerebro materno es un proceso adaptativo mayormente enfocado al cuidado del recién nacido, evolutivamente útil, como describe Michael Numan en su obra de 2020 sobre el cerebro parental⁷, pero que sin duda supone un coste. ¿Qué incidencia tiene este coste? Si tal como apunta la literatura científica la remodelación del cerebro se produce la primera vez que se es madre ¿el coste psicológico es mayor en esta ocasión que en siguientes maternidades? ¿Se mantiene en el tiempo?

Mujeres y método

Se ha diseñado un cuestionario que, al margen de los datos biográficos: Edad, estudios, patología psíquica diagnosticada, enfermedad crónica, hijos y período en que fueron madres, con preguntas sobre las posibles consecuencias psicológicas negativas de la maternidad apuntadas antes: pérdida de memoria, inestabilidad emocional, pérdida de identidad, ansiedad, y sentimiento de estar deprimida, todas ellas evaluadas con cinco respuestas posibles (0 es nada, 1 es poco, 2 es a veces, 3 es bastante, y 4 es mucho).

Los cuestionarios, cuyos criterios de inclusión fueron únicamente haber sido madres, se han cumplimentado de dos formas una vez obtenido el correspondiente visto bueno por parte de la Comisión de Ética e Investigación del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Una con el objetivo de encuestar a madres recién paridas, con indicación del motivo y la forma de proceder, entregado a las matronas del Área Sanitaria de Albacete dispuestas a colaborar, para que se las entregaran a las mujeres atendidas, les invitaran a cumplimentarlos en sus casas, y nos las devolvieran en el sobre franqueado que se les ha proporcionado. En total 500 encuestas, de las que únicamente fueron respondidas el 12%, todas correspondientes a mujeres primíparas y madres con experiencia que han vuelto a dar a luz en los últimos cuatro años. Y otro mediante encuestas a madres de algunas escuelas públicas de Albacete, mediante un enlace por medio de sus smartphones, para que respondieran vía internet. Estas correspondientes a las madres que lo fueron hace más de cuatro años, y alguna con experiencia pero que dio a luz también posteriormente.

Las respuestas se han dividido a su vez en cuatro grupos, ordenados por el período temporal en que las encuestadas fueron madres, con los siguientes criterios: Un primer grupo con mujeres cuyo hijo menor tuviera 4 años o más ($n = 56$) agrupado con independencia del número de hijos - comprobado que no existían diferencias entre haber tenido un hijo ($n = 23$) o haber tenido más ($n = 33$) ($t = 0,61$) tras 4 años -, grupo al que llamamos Ma (Madres antiguas). Un segundo grupo ($n = 21$) compuesto por madres que lo fueron por primera vez hace menos de 4 años y más de 2, llamado Pi (Primíparas intermedias). Un tercer grupo ($n = 21$) formado por mujeres que dieron a luz durante ese mismo período, pero que ya habían sido madres con anterioridad, denominado Ei (Experiencia intermedias). Y un cuarto grupo ($n = 18$) con madres primíparas hace menos de 2 años, Pr (Primíparas recientes). En principio quisimos evaluar a las madres más recientes con experiencia, pero respondieron muy pocas y dada su variabilidad se descartaron (Varianza = 23,64).

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa GraphPad Prism V10.1, y como método para comparación entre grupos Kruskal-Wallis, post hoc test de Dunn's. Para la aritmética análisis de datos de Excel V18.0.

Resultados

Sobre los datos biográficos propios de las mujeres de la muestra, se ha observado que el nivel de estudios es elevado, un 2,3, siendo 2 equivalente a Bachiller o FP de grado medio, y 3 a estudios universitarios o FP de grado superior. En cuanto a la edad en la que las mujeres de la muestra fueron madres por primera vez, vemos que es relativamente alta, en torno a las 36 años, cifra ajustada a lo que ocurre en las sociedades occidentales: las mujeres tardan cada vez más en decidirse a ser madres.

Centrándonos en el apartado de consecuencias psicológicas y su evaluación, para hacerse una idea de la incidencia del malestar atribuible a la misma se parte de la base de que si una mujer no tuviera absolutamente ningún síntoma obtendría un 0 global, mientras que si se sintiera absolutamente mal obtendría un 20, con los cinco ítems evaluados puntuados con un 4. Los datos muestran que, en conjunto, el grupo Ma obtiene una media de 7,58/20 (un 38 % de afectación); el Pi una de 11,29/20 (56,5 %); el Ei una de 8,65/20 (43,25 %); y el Pr una de 12,22/20 (61 %).

Respecto a cada una de las sensaciones, resulta llamativa la incidencia de la pérdida de memoria, por encima del valor medio que sería 2, incluso en el grupo Ma, mujeres que fueron madres hacía cuatro años o más y que siguen recordándolo claramente. El recuerdo de esta pérdida de memoria fue significativamente mayor en las madres primerizas, tanto del grupo Pi como del Pr, aún más destacado en las más recientes. Además esta pérdida de memoria es el factor que obtiene la nota más alta de todos los grupos analizados. En cambio la depresión es el factor con menor incidencia.

En la **tabla I** se detallan los resultados obtenidos en cada grupo para cada una de las sensaciones evaluadas.

Vemos ahora la comparación estadística entre grupos.

Figura 1: Comparación entre grupos.

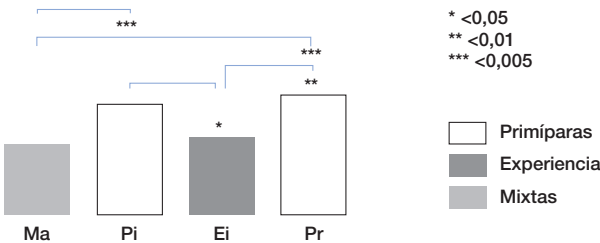


Tabla I: Resultados obtenidos en cada grupo para cada una de las sensaciones evaluadas.

GRUPO	P. de memoria	Inestabilidad E.	P. de identidad	Ansiedad	Depresión
Ma	2,13	1,43	1,45	1,48	1,09
Pi	2,57	2,24	2,19	2,43	1,86
Ei	2,29	1,55	1,63	1,65	1,53
Pr	2,67	2,44	2,28	2,83	2,00
PROMEDIO	2,36	1,92	1,91	2,02	1,57

Como se aprecia (**Figura 1**), no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos pertenecientes a las madres primerizas, pero sí entre estos y los demás.

Discusión

Según estos resultados la maternidad provoca una serie de trastornos psicológicos en todas las mujeres, no solo en un porcentaje en torno al 10-15% como ocurre con la PPD. No cabe duda de que se deben a los procesos neurobiológicos que tienen lugar, como los desvelados en los trabajos de Hendrick y colaboradores en el ya lejano 1998⁸; los de Brän y colaboradores de 2017⁹, los de Pawluski y los suyos de ese mismo año^{10,11}, los de Dickens y Pawluski de 2018¹², o el ya citado del grupo de Susana Carmona. Estos procesos conllevan, por citar algún ejemplo, que la secreción de neurotransmisores como la serotonina o la dopamina sufran déficits, como demostraron los trabajos de Rahman y colaboradores de 2008¹³, Pawluski y colaboradores de 2019¹⁴, y los de Sacher y los suyos de 2020¹⁵. O que los centros amigdalinos, los centros emocionales por excelencia, incrementen su tamaño tras el parto, como demuestran las publicaciones encabezadas por Moses-Kolko en 2010¹⁶, Silverman en 2011¹⁷, Wonch en 2016¹⁸ y Luders en 2021¹⁹, transformaciones cuyas consecuencias afectan lógicamente a las mujeres, y que, cuando van unidas a disfunciones en los mecanismos responsables de mantener el equilibrio, se convierten en patologías como la Depresión Postparto. Pero no solo esta, sino que las transformaciones que tienen lugar también dan razón de los estados mentales que se han evaluado, como la ansiedad¹⁰, las alteraciones en la propia identidad o los cambios cognitivos^{20,21}, y en especial la pérdida de memoria. Esta obtiene la puntuación más negativa en todos los grupos, destacando las madres primerizas, quienes debían percibir dicha pérdida con mayor intensidad porque era nueva, activaba su sistema emocional y la vivían en presente. Un efecto por cierto que quienes fueron madres hace tiempo seguían manifestando como el factor más llamativo. Según Laura Glynn²², la memoria de recuerdo verbal disminuye durante el embarazo debido a las alteraciones producidas en los glucocorticoides y los estrógenos prenatales, y esta disminución persiste después del parto. Más aún, tras el parto las mujeres muestran una disminución en el rendimiento de la memoria predictiva, un mayor número de despertares nocturnos y un nivel más bajo de estradiol, acompañado por una conectividad funcional ciertamente disminuida en el hipocampo derecho y en las redes frontoparietales ventrales, todo lo cual contribuye al bajo rendimiento de la memoria predictiva en las mujeres durante el postparto, según el trabajo de Shin y colaboradores de 2018²³.

Fijándonos ahora en las diferencias entre madres primíparas y madres con experiencia, nuestros datos muestran que los grupos Pi y Pr, los correspondientes a las mujeres primerizas, son significativamente distintos a los otros, aquellos cuyas mujeres habían sido madres con

anterioridad. Con independencia de los condicionantes propios de la novedad, en las mujeres primíparas ocurre algo más, y esto no puede ser más que el debido a los cambios que tienen lugar en sus cerebros. En cuanto al grupo Ma, madres que tienen más que asumida la maternidad y sus consecuencias al margen del número de hijos, recuerdan que sufrieron problemas psicológicos, pero la memoria del dolor se atenúa con el paso del tiempo, quizá de ahí que no muestren diferencias entre sus primeros hijos y los siguientes, y cuando se les pregunta por ello deben de responder con su memoria declarativa. Es en las madres que lo fueron hace menos tiempo, que conservan la memoria emocional mucho más nítida, donde aparecen las divergencias. Hemos de fijarnos una vez más en la neurobiología, que proporciona una explicación a las diferencias entre primíparas y no primíparas. En principio, una vez transformado durante la primera maternidad, el cerebro no debe de volver a cambiar - ni desde luego "volver hacia atrás" - y, por tanto, las mujeres no deben de volver a padecer los mismos problemas. De hecho, la literatura muestra que las transformaciones permanecen en el tiempo, sea con los trabajos de Hoekzema y colaboradores de 2017²⁴ sobre cambios estructurales a largo plazo; sea con los de Lange y colaboradores de 2020²⁵ donde desvelan que permanecen décadas; o los de Martínez-García y colaboradores de 2021²⁶ donde demuestran que, como mínimo, se mantienen seis años después del parto. Si nos remitimos de nuevo a la sensación de pérdida de memoria, que esto ocurra en poco tiempo, en torno al parto y el período inmediatamente posterior, es tan llamativo como para que quien lo ha vivido lo recuerde siempre, pero tal como muestran nuestros resultados esta sensación se atenúa en maternidades sucesivas, seguramente porque por entonces el cerebro ya está adaptado.

Conclusiones

1ª. La maternidad afecta al estado psicológico de todas las mujeres, en particular a las madres primerizas, que manifiestan un daño mayor que las madres con experiencia, seguramente debido a los cambios que se producen en los cerebros de las primeras, que las segundas ya han adaptado. Esta cuestión debe tenerse en cuenta cuando acuden a una consulta clínica.

2ª. El recuerdo de este proceso permanece vívido en el tiempo.

Agradecimientos

A las matronas del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha en Albacete que contribuyeron a la realización de esta investigación, en particular a D^a Marca Lorenzo y a D^a Benedicta Cutanda. A todas las mujeres que han participado desinteresadamente en el estudio. Al profesor Martínez-Galán por su colaboración y sus consejos.

Conflicto de intereses

Ninguno

Bibliografía

- Dickens MJ, Pawlusi JL. The HPA Axis During the Perinatal Period: Implications for Perinatal Depression. *Endocrinology*. 2018 Nov 1;159(11):3737-3746. doi: 10.1210/en.2018-00677. PMID: 30256957.
- Leuner B, Sabini S. The birth of new neurons in the maternal brain: Hormonal regulation and functional implications. *Front Neuroendocrinol*. 2016 Apr;41:99-113. doi:10.1016/j.ynme.2016.02.004. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26969795; PMCID: PMC4942360.
- Luders E, Kurth F, Sundström Poromaa I. The neuroanatomy of pregnancy and postpartum. *Neuroimage*. 2022 Nov; 263:119646. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022. 119646. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36155243.
- Martínez-García M, Patemina-Die M, Desco M, Vilarroya O, Carmona S. Characterizing the Brain Structural Adaptations Across the Motherhood Transition. *Front Glob Womens Health*. 2021 Oct 7; 2:742775. doi: 10.3389/fgwh.2021.742775. PMID: 34816246; PMCID: PMC8593951.
- Silverman ME, Loudon H, Liu X, Mauro C, Leiter G, Goldstein MA. The neural processing of negative emotion postpartum: a preliminary study of amygdala function in postpartum depression. *Arch Womens Ment Health*. 2011 Aug;14(4):355-9. doi: 10.1007/s00737-011-0226-2. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21713456.
- Bourne PA, Forbes Ch, Hayles K, Young K, Bailey S-L, Walch S. Maternal Mortality in Jamaica: A Quantitative Analysis using time-series data, 2002-2021. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(2):110-5 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.02.110
- Numan M. The Parental Brain: Mechanisms, Development, and Evolution. Oxford University Press. 2020 Jun 2. ISBN-10: 0190848677; ISBN-13: 978-0190848675.
- Hendrick V, Altschuler LL, Suri R. Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. *Psychosomatics*. 1998 Mar-Apr;39(2):93-101. doi: 10.1016/s0033-3182(98)71355-6. pmid: 9584534.
- Bränn E, Papadopoulos F, Fransson E, White R, Edvinsson Å, Hellgren C, Kamali-Moghaddam M, Boström A, Schiöth HB, Sundström-Poromaa I, Skalkidou A. Inflammatory markers in late pregnancy in association with postpartum depression-A nested case-control study. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 May;79:146-159. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.029. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28285186.
- Pawlusi JL, Lonstein JS, Fleming AS. The Neurobiology of Postpartum Anxiety and Depression. *Trends Neurosci*. 2017; 40(2):106-120. doi: 10.1016/j.tins.2016.11.009. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28129895.
- Bränn E, Papadopoulos F, Fransson E, White R, Edvinsson Å, Hellgren C, Kamali-Moghaddam M, Boström A, Schiöth HB, Sundström-Poromaa I, Skalkidou A. Inflammatory markers in late pregnancy in association with postpartum depression-A nested case-control study. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 May; 79:146-159. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.029. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28285186.
- Dickens MJ, Pawlusi JL. The HPA Axis During the Perinatal Period: Implications for Perinatal Depression. *Endocrinology*. 2018 Nov 1;159(11):3737-3746. doi:10.1210/en.2018-00677. PMID:30256957.
- Rahman A, Malik A, Sikander S, Roberts C, Creed F. Cognitive behaviour therapy-based intervention by community health workers for mothers with depression and their infants in rural Pakistan: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 13;372(9642):902-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61400-2. PMID: 18790313; PMCID: PMC2603063.
- Pawlusi JL, Li M, Lonstein JS. Serotonin and motherhood: From molecules to mood. *Front Neuroendocrinol*. 2019; 53:100742. doi: 10.1016/j.ynme.2019.03.001. Epub 2019 Mar 13. PMID:30878665; PMCID: PMC6541513.
- Sacher J, Chechko N, Dannowski U, Walter M, Derntl B. The peripartum human brain: Current understanding and future perspectives. *Front Neuroendocrinol*. 2020 Oct; 59:100859. doi: 10.1016/j.ynme.2020.100859. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32771399.
- Moses-Kolko EL, Perlman SB, Wisner KL, James J, Saul AT, Phillips ML. Abnormally reduced dorsomedial prefrontal cortical activity and effective connectivity with amygdala in response to negative emotional faces in postpartum depression. *Am J Psychiatry*. 2010 Nov;167(11):1373-80. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09081235. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20843875; PMCID: PMC3293151.
- Silverman ME, Loudon H, Liu X, Mauro C, Leiter G, Goldstein MA. The neural processing of negative emotion postpartum: a preliminary study of amygdala function in postpartum depression. *Arch Womens Ment Health*. 2011 Aug;14(4):355-9. doi:10.1007/s00737-011-0226-2. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21713456.
- Wonch KE, de Medeiros CB, Barrett JA, Dudin A, Cunningham WA, Hall GB, Steiner M, Fleming AS. Postpartum depression and brain response to infants: Differential amygdala response and connectivity. *Soc Neurosci*. 2016 Dec;11(6):600-17. doi: 10.1080/17470919.2015.1131193. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26680151.
- Luders E, Kurth F, Sundström Poromaa I. The neuroanatomy of pregnancy and postpartum. *Neuroimage*. 2022 Nov;263:119646. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022. 119646. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36155243.
- Ziomkiewicz A, Wichary S, Jasienska G. Cognitive costs of reproduction: life-history trade-offs explain cognitive decline during pregnancy in women. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2019 Jun;94(3):1105-1115. doi: 10.1111/brv.12494. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30588733.
- Orchard ER, Rutherford HJV, Holmes AJ, Jamadar SD. Matrescence: lifetime impact of motherhood on cognition and the brain. *Trends Cogn Sci*. 2023 Mar;27(3):302-316. doi: 10.1016/j.tics.2022.12.002. Epub 2023 Jan 4. Erratum in: *Trends Cogn Sci*. 2023 Oct;27(10):974. PMID: 36609018; PMCID: PMC9957969.
- Glynn LM. Giving birth to a new brain: hormone exposures of pregnancy influence human memory. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Sep;35(8):1148-55. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.01.015. Epub 2010 Mar 21. PMID: 20304563.
- Shin NY, Bak Y, Nah Y, Han S, Kim DJ, Kim SJ, Lee JE, Lee SG, Lee SK. Disturbed retrieval network and prospective memory decline in postpartum women. *Sci Rep*. 2018 Apr 3;8(1):5476. doi: 10.1038/s41598-018-23875-5. Erratum in: *Sci Rep*. 2018 Sep 21;8(1):14437. PMID: 29615788; PMCID: PMC5882973.
- Hoekzema E, Barba-Müller E, Pozzobon C, Picado M, Lucco F, García-García D, Soliva JC, Tobeña A, Desco M, Crone EA, Ballesteros A, Carmona S, Vilarroya O. Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. *Nat Neurosci*. 2017 Feb;20(2):287-296. doi: 10.1038/nn.4458. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27991897.
- de Lange AG, Barth C, Kaufmann T, Anatórk M, Suri S, Ebmeier KP, Westlye LT. The maternal brain: Region-specific patterns of brain aging are traceable decades after childbirth. *Hum Brain Mapp*. 2020 Nov;41(16):4718-4729. doi: 10.1002/hbm.25152. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32767637; PMCID: PMC7555081.
- Martínez-García M, Patemina-Die M, Barba-Müller E, Martín de Blas D, Beumala L, Cortizo R, Pozzobon C, Marcos-Vidal L, Fernández-Pena A, Picado M, Belmonte-Padilla E, Massó-Rodríguez A, Ballesteros A, Desco M, Vilarroya Ó, Hoekzema E, Carmona S. Do Pregnancy-Induced Brain Changes Reverse? The Brain of a Mother Six Years after Parturition. *Brain Sci*. 2021 Jan 28;11(2):168. doi: 10.3390/brainsci11020168. PMID: 33525512; PMCID: PMC7912216.

ORIGINAL

Estancia intrahospitalaria en recién nacidos vivos con gastrosquisis abordados con sutura vs sin sutura

In-hospital stay in live newborns with gastroschisis treated with suture vs without suture

Manuel Gil Vargas¹ , Roy Espinoza Pérez², Estephany Pérez Morales² ,
Guadalupe Domínguez Arellano² , Diana Niño Barrios² ,
Joaquín Antonio Escanea Nava³

1. Hospital para el Niño Poblano.

2. Servicio Social en Hospital General de la Zona Norte "Bicentenario de la Independencia".

3. Residente de Pediatría. Hospital General de la Zona Norte "Bicentenario de la Independencia"

Corresponding author

Manuel Gil Vargas

E-mail: gilvm@yahoo.com

Received: 25 - VII - 2024

Accepted: 24 - VIII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.155

Resumen

Objetivo: Determinar las diferencias en el tiempo de estancia intrahospitalaria (EIH) en los recién nacidos con gastrosquisis que fueron abordados con sutura vs sin sutura.

Material y métodos: estudio de cohorte, comparativo, retrospectivo, longitudinal, observacional en 3 centros hospitalarios del estado de Puebla del 2020 a 2022. Se utilizaron medidas de frecuencia y porcentaje para el análisis de las variables cuantitativas se buscó ver la normalidad de la muestra para determinar prueba de T de muestras independientes o la U de Man Whitney. Se tomó como significancia estadística una $P < 0.05$.

Resultados: Se estudiaron 127 expedientes de recién nacidos con gastrosquisis (64 incluidos). No hubo diferencia significativa en la estancia intrahospitalaria (33.23 vs 25.38, $p=0.158$) en pacientes con manejo de cierre con y sin sutura.

Conclusiones: En nuestro estudio el cierre de gastrosquisis con o sin sutura no mostró diferencias en la estancia hospitalaria.

Palabras clave: Gastrosquisis, cierre, sutura, estancia intrahospitalaria.

Abstract

Objective: determine the differences in the length of hospital stay (EIH) in newborns with gastroschisis who were treated with suture vs. without suture.

Material and methods: cohort, comparative, retrospective, longitudinal, observational study in 3 hospital centers in the state of Puebla from 2020 to 2022. Frequency and percentage measurements were used for the analysis of quantitative variables, we sought to see the normality of the sample. to determine independent samples T test or Man Whitney U. $P < 0.05$ was taken as statistical significance.

Results: 127 records of newborns with gastroschisis were studied (64 included). There was no significant difference in hospital stay (33.23 vs 25.38, $p=0.158$) in patients with closure management with and without suture.

Conclusions: In our study, closure of gastroschisis with or without suture did not show differences in hospital stay.

Key words: Gastroschisis, closure, suture, hospital stay.

Cite as: Gil Vargas M, Espinoza Pérez R, Pérez Morales E, Domínguez Arellano G, Niño Barrios D, Antonio Escanea Nava J. Estancia intrahospitalaria en recién nacidos vivos con gastrosquisis abordados con sutura vs sin sutura. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 155-160 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.155

Introducción

La gastrosquisis forma parte de los defectos de pared abdominal más comunes, así como de muerte fetal, mortinatos e interrupciones del embarazo¹. En México, la prevalencia de gastrosquisis ha ido en aumento en el 2018 fue de 4,01 por cada 10,000 nacidos vivos, con una tendencia anual de 2,09-6,85. (8-10)².

Es una malformación congénita caracterizada por una hernia visceral, a través de un defecto de pared abdominal, usualmente del lado derecho, hasta llegar al cordón umbilical intacto, sin membrana que lo recubre^{3,4}.

La gastrosquisis se clasifica en simple y compleja⁵. Se considera simple cuando las asas intestinales tienen un ligero o escaso edema, se relaciona con una mejor evolución y pronóstico. En la compleja encontramos las asas intestinales con un marcado edema e inflamación, emplastramiento intestinal o alguna condición como atresia, estenosis intestinal, perforación intestinal, entre otras complicaciones que elevan la morbilidad y mortalidad en estos pacientes².

El manejo en estos pacientes depende de la extensión del defecto, se decidirá la resolución del defecto mediante cierre primario o cierre diferido, que podrá ser con sutura y sin sutura, tomando en cuenta la experiencia y decisión del cirujano pediatra⁵⁻⁷, situación ésta que se repite en otras patologías quirúrgicas⁸.

El presente estudio tiene como objetivo exponer las diferencias en el tiempo de la estancia intrahospitalaria (EIH) en los recién nacidos con gastrosquisis que fueron abordados con sutura vs sin sutura en tres centros hospitalarios del Estado de Puebla.

Consideraciones éticas

Se respetaron los principios por la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 con registro del estudio HGZN/CIR/19/2024 aprobado por el Comité de Ética en Investigación.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte, comparativo, retrospectivo, longitudinal, observacional en 3 centros hospitalarios del estado de Puebla del 1 enero del 2020 al 31 diciembre del 2022, el cual fue aprobado por el comité de investigación de los tres centros hospitalarios.

Se incluyeron a todos los recién nacidos diagnosticados con gastrosquisis simple que fueron abordados con sutura y sin sutura. Se excluyeron a todos los recién nacidos con gastrosquisis que fueron intervenidos en otra unidad, referidos durante el postoperatorio, expediente clínico incompleto o con diagnóstico de gastrosquisis

complicada. Posteriormente, se realizó una selección de manera aleatorizada simple de los pacientes con sutura.

Las variables utilizadas fueron: sexo, edad gestacional, gastrosquisis con y sin sutura, tipo de gastrosquisis (cierre primario o cierre secundario), tipo de cierre sin sutura (retardo inmediato, inmediato al nacimiento o separador Alexis), días de inicio de vía oral completa, estancia intrahospitalaria, complicaciones y mortalidad. Para las variables cualitativas se utilizará la JI cuadrada o la prueba exacta de Fisher cuando la primará no sea posible.

Los datos recolectados se obtuvieron mediante la revisión de los expedientes, analizando las variables en una base de datos en el programa de estadística IBM SPSS versión 29 para MAC.

Se utilizaron medidas de frecuencia y porcentaje para el análisis de las variables cuantitativas se buscó inicialmente ver la normalidad de la muestra para determinar prueba de T de muestras independientes o la U de Man Whitney. Se tomó como significancia estadística con una $P < 0.05$

Se clasificaron en cierre primario y cierre secundario. El cierre primario comprende a los pacientes manejados con cierre inmediato al nacimiento y retardo inmediato, entendiendo como cierre inmediato al nacimiento, al que ocurre en la misma unidad de nacimiento y en las primeras horas de vida del recién nacido, por otro lado, es considerado retardo inmediato cuando ocurre en las primeras horas de vida pero en una institución diferente a la del nacimiento; y el cierre secundario hace referencia al cierre que se realiza en múltiples momentos y/o intervenciones, este engloba a los pacientes abordados con separador Alexis. Sin embargo, los pacientes que ingresaron como retardo inmediato y se decidió la colocación del separador Alexis, fueron tomados como cierre secundario.

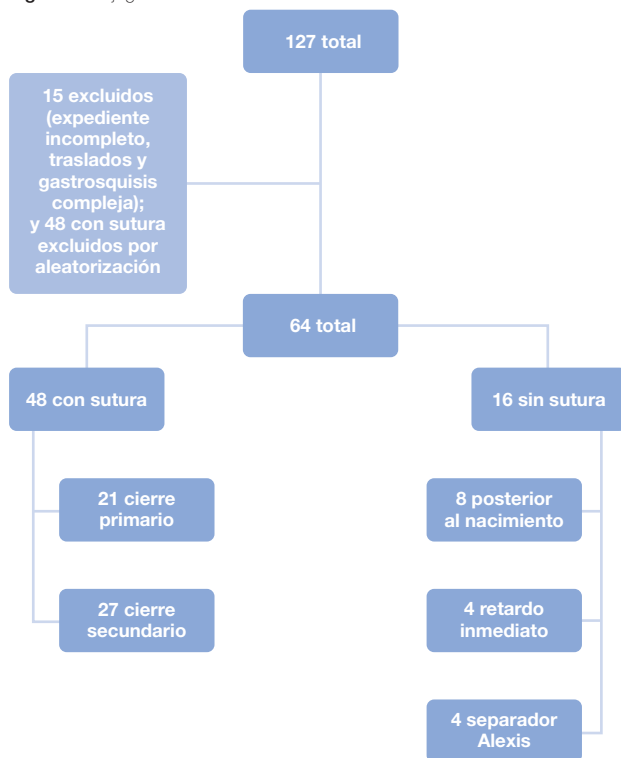
Resultados

Cohorte de estudio y datos demográficos

Durante el periodo de estudio de 3 años, se identificaron 127 recién nacidos con gastrosquisis. Se excluyeron 7 expedientes con gastrosquisis compleja, 5 expedientes de pacientes que fueron trasladados a otros centros hospitalarios y 3 expedientes incompletos. Posteriormente se realizó una selección aleatorizada simple de los pacientes con sutura con el fin de obtener una muestra más equivalente quedando un total de 64 pacientes, de los cuales 48 fueron manejados con sutura y 16 sin sutura. Los pacientes abordados con sutura se dividieron en dos grupos: donde se obtuvieron 21 con cierre primario y 27 con cierre secundario. Los pacientes con cierre sin sutura se clasificaron en 3 grupos: 8 en inmediato al nacimiento, 4 en retardo inmediato y 4 en separador Alexis. Los pacientes abordados sin sutura también se clasificaron en cierre primario y cierre

secundario. Dando un total en el cierre sin sutura de 11 con cierre primario y 5 con cierre secundario. (**Figura 1**)

Figura 1: Flujograma.



La media de edad gestacional al nacer fue de 36 semanas, la media del peso al nacer fue de 2,529.76 g y hubo 36 pacientes masculinos (56.3%) y 28 femeninos (43.8%), no hubo diferencias significativas en la edad gestacional y el peso al nacer, sin embargo, hubo una diferencia en el sexo reportando más casos en pacientes masculinos que femeninos.

Gestión operativa

Se realizó cierre de pared abdominal con sutura en 48 pacientes (75%), de los cuales 21 fueron abordados con cierre primario y 27 pacientes con cierre secundario. El cierre sin sutura se realizó en 16 pacientes, 8 fueron posterior al nacimiento, 4 con retardo inmediato y 4 por medio de separador Alexis, que posteriormente se agruparon en 2 grupos: 11 en cierre primario y 5 en cierre secundario.

Manejo postoperatorio: vía oral

En la cohorte analizada, los pacientes fueron alimentados mediante protocolo institucional. La media para inicio de vía oral fue de 396.19 horas (16.5 días) y para alcanzar el 100% de la vía oral fue de 476.48 horas (19.8 días). En los pacientes sin sutura la media para el inicio de vía oral fue de 279 horas (11.5 días) y en aquellos con sutura fue de 435.25 horas (18.1 días). Hubo diferencias significativas en el inicio de la vía oral ($p=0.03$). Los pacientes abordados sin sutura presentaron una media de 388 horas (16.1 días) para alcanzar el 100% de vía oral en los abordados con

sutura fue de 505.81 horas (21 días). Observamos diferencias significativas en el 100% de la vía oral ($p=0.04$). (**Tabla I**)

Tabla I: Cohorte abordados con sutura y sin sutura.

	Cohorte n=64	
	Media	Desviación estándar
Peso	2529.76	206.16
Edad gestacional	36	1.9
DEIH	31.27	16.75
Inicio de vía oral	396.19	267.8
100% de vía oral	476.48	281.64

DEIH: Días de estancia intrahospitalaria

Estancia intrahospitalaria

Se realizó un análisis de la cohorte, donde se reporta una media en la estancia intrahospitalaria de 31.27. (**Tabla II**) Los pacientes abordados sin sutura tuvieron una media de 25.38 días, en comparación a los pacientes abordados con sutura presentaron una media de 33.23. En donde aparentemente se observa una diferencia, sin embargo, al calcular el valor de P obtuvimos una $p=0.158$, lo que nos indica que no hay una diferencia significativa. (**Tabla II**).

Análisis de grupos

Al reconocer que el cierre sin sutura ocurre en diferentes formas se realizó un análisis de subgrupos: cierre inmediato al nacimiento, que hace referencia al cierre sin sutura justo después del nacimiento y se realiza en el mismo centro hospitalario; retardo inmediato, se entiende como el cierre sin sutura que ocurre en las primeras horas de vida extrauterina y que no se realizó inmediatamente después del nacimiento, este puede o no llevarse a cabo en el mismo centro hospitalario; separador Alexis, se coloca el separador y posteriormente se realizan funduplicaturas hasta conseguir la reinserción de la totalidad de las asas intestinales en la cavidad abdominal y finalmente realizar el cierre.

Tipo de cierre

Se analizaron 32 pacientes con cierre primario y 32 con cierre secundario. En los que se encontró diferencia significativa con un $p > 0.05$. Los datos obtenidos fueron: peso (2480.38 vs 2579.13, $p=0.06$); edad gestacional (35.56 vs 36.5, $p=0.02$); días de estancia intrahospitalaria (23.97 vs 38.56, $p=0.001$); inicio de la vía oral (281.03 vs 511.34, $p=0.02$); 100% de vía oral (371.56 vs 581.41, $p=0.04$). (**Tabla III**).

Comparación de cierre primario

Al comparar a los recién nacidos con gastrosquisis que se sometieron a un cierre primario de la pared abdominal con sutura contra los abordados sin sutura. No hubo diferencias en la edad gestacional (35.09 vs 35.81, $p=0.30$); peso (2467.45 vs 2487.14, $p=0.78$); estancia intrahospitalaria (24.36 vs 23.76, $p=0.88$); inicio de la vía oral (225.18 vs 310.29, $p=0.126$); 100% de la vía oral (312.45 vs 402.52, $p=0.151$). (**Tabla IV**).

Comparación de cierre secundario

Al analizar los subgrupos en los que se realizó cierre secundario con sutura vs sin sutura. Se observaron diferencias similares entre ambos grupos, pero ninguna mostró una diferencia significativa. El peso muestra una diferencia de 13.6g (2590.6 vs 2577, $p= 0.89$), la edad gestacional (36 vs 36.59, $p= 0.68$), estancia intrahospitalaria (27.6 vs 40.59, $p= 0.54$), inicio de la vía oral (397.4 vs 532.44, $p= 0.37$) y en el 100% de la vía oral (555.8 vs 586.15, $p= 0.85$). (Tabla V)

Complicaciones

Los pacientes abordados sin sutura presentaron menos complicaciones, reportando 10 de ellos sin ninguna

complicación, 3 pacientes con sepsis, 1 con enterocolitis necrotizante, y 1 con falla orgánica múltiple. Mientras que en los pacientes abordados con sutura se presentaron 21 con sepsis, 3 con enterocolitis necrotizante, 3 con oclusión intestinal, 2 con perforación intestinal, 1 con síndrome de intestino corto, 2 con choque séptico, 3 con neumonía, 3 con falla orgánica y sólo 10 pacientes sin ninguna complicación.

Mortalidad

En nuestro total de población de estudio que fue de 64 pacientes, se reportaron 2 pacientes abordados sin sutura que fallecieron, por otro lado, en los pacientes abordados con sutura se reportaron 6 fallecidos.

Tabla II: Comparación del cierre con sutura y sin sutura.

	Con sutura n=48		Sin sutura n=16		P Valor
	Media	DE	Media	DE	
Peso	2537.69	202.65	2505.94	221.42	0.291
Edad gestacional	36.25	1.8	35.38	2.09	0.07
DEIH	33.23	17.73	25.38	12.03	0.158
Inicio de vía oral	435.25	274.16	279	214.86	0.03
100% de vía oral	505.8	280.9	388	273.7	0.04

DEIH: Días de estancia intrahospitalaria, DE: desviación estándar.

Tabla III: Comparación del cierre primario y secundario.

	Cierre primario n= 32		Cierre secundario n=32		P Valor
	Media	DE	Media	DE	
Peso	2480.38	192.616	2579.13	210.343	0.06
Edad gestacional	35.56	1.848	36.5	1.867	0.02
DEIH	23.97	10.748	38.56	18.584	0.001
Inicio de vía oral	281.03	153.082	511.34	308.121	0.02
100% de vía oral	371.56	173.097	581.41	329.424	0.04

DEIH: Días de estancia intrahospitalaria, DE: desviación estándar.

Tabla IV: Comparación entre cierre primario sin sutura y cierre primario con sutura.

	Cierre primario sin sutura n=11 (IN y RI)		Cierre primario con sutura n=21		P Valor
	Media	DE	Media	DE	
Peso	2467.45	191.958	2487.14	197.339	0.78
Edad gestacional	35.09	1.64	35.81	1.94	0.3
DEIH	24.36	10.308	23.76	11.216	0.88
Inicio de vía oral	225.18	137.305	310.29	155.828	0.126
100% de vía oral	312.45	154.964	402.52	177.502	0.151

IN: inmediato al nacimiento; RI: retardo inmediato; *DEIH: Días de estancia intrahospitalaria DE: desviación estándar.

Tabla V: Comparación entre el cierre secundario sin sutura y cierre secundario con sutura.

	Separador Alexis n= 5		Cierre secundario con sutura n= 27		P Valor
	Media	DE	Media	DE	
Peso	2590.6	280.547	2577	201.529	0.89
Edad gestacional	36	3	36.59	1.647	0.68
DEIH	27.6	16.308	40.59	18.523	0.154
Inicio de vía oral	397.4	317.014	532.44	307.857	0.37
100% de vía oral	555.8	412.316	586.15	321.07	0.85

DEIH: Días de estancia intrahospitalaria, DE: desviación estándar.

Discusión

El manejo de cierre sin sutura en el defecto de pared tipo gastrosquisis ofrece una alternativa al cierre tradicional con sutura. Este tipo de cierre ha demostrado presiones intraabdominales más bajas después del cierre, menor tiempo de ventilación mecánica pero mayor riesgo de hernia umbilical⁹.

La técnica de cierre sin sutura se introdujo en 2004¹⁰, se han realizado estudios retrospectivos, los cuales no han demostrado suficiente evidencia sobre las ventajas de dicha técnica^{9,11}. Por otra parte, se publicó en 2017 un ensayo clínico aleatorizado prospectivo que demostró que el cierre sin sutura se relaciona con un aumento significativo en la estancia intrahospitalaria¹².

En este estudio reportamos una media para los pacientes abordados con sutura y sin sutura de (33.23 vs 25.38 días, $p=0.158$). Lo cual demuestra que no existe una diferencia significativa, al igual que lo reportado por Weinsheimer y cols. en un estudio de tipo prospectivo, en el cual analizó a 99 pacientes de los que 90 fueron manejados con sutura y 9 sin sutura, en 16 centros hospitalarios en Canadá, durante un año y medio. Ellos reportaron que un cuarto de la población tuvo una estancia intrahospitalaria mayor a 46 días y que los recién nacidos abordados con cierre primario muestran una menor estancia intrahospitalaria, sin embargo, estadísticamente no se demuestra diferencia significativa. En este estudio canadiense resalta que la muestra de los abordados sin sutura es muy pequeña en comparación con los abordados con sutura¹³.

Por otro lado, en un estudio de cohorte retrospectivo donde se realizó una regresión multivariada para correlacionar la estancia intrahospitalaria en 90 recién nacidos con gastrosquisis simple, de los que 50 fueron abordados con sutura y 40 sin sutura, en la universidad de San Francisco, California durante 10 años. Demuestran que al realizar la regresión multivariada se obtiene significancia estadística con relación a la estancia intrahospitalaria en el tiempo en que se alcanza el 100% de la vía oral y en si hay presencia de atresia intestinal, prolongando su estancia⁶. Sin embargo, en este estudio no se reporta diferencia significativa en cuanto al tipo de cierre; resultados que también obtuvieron Sosmowska y cols. en un estudio retrospectivo, donde se demuestra que no hay indicación de técnica quirúrgica superior, menciona que se debe conocer la condición clínica del paciente¹⁴. Por otro lado en nuestro estudio se reportó un inicio más temprano de la vía enteral y para alcanzar el 100% de la vía oral, lo que puede relacionarse con una estancia más corta. Ya que ellos reportan una media de 36.7 días de estancia intrahospitalaria con 23.9 días para alcanzar el 100% de la vía oral en pacientes con cierre sin sutura y en nuestro estudio obtuvimos una media de 25.38 días de estancia intrahospitalaria con 16.1 días para alcanzar el 100% de la vía. Por lo tanto, podemos inferir que si existe relación

entre el tiempo de estancia intrahospitalaria y el 100% de la vía oral. Dariel et al. realizaron un estudio retrospectivo de 5 años en los que se incluyeron a 64 pacientes abordados sin sutura que se subclasificaron 23 en cierre primario y 41 en cierre secundario, se reportó una estancia intrahospitalaria de 37 días vs 36 días respectivamente¹¹.

Coincidimos con Dariel et al¹¹, ya que tampoco encontramos diferencia significativa en la estancia intrahospitalaria en el cierre primario y secundario en los pacientes abordados sin sutura. Weinsheimer et al. reporta que "el cierre exitoso en el primer intento por cualquier técnica se traduce en mejores resultados"¹³. En nuestro estudio encontramos que no hay diferencia en el tiempo de estancia intrahospitalaria en los recién nacidos con gastrosquisis abordados sin sutura con cierre primario y secundario, pero si existe diferencia significativa en todas nuestras variables analizadas, a excepción del peso, entre el cierre primario y secundario independientemente de si es cierre con o sin sutura (media del peso 2480.38 vs 2579.13, $p=0.06$; media de la edad 35.56 vs 36.6, $p=0.02$; media de la estancia 23.97 vs 38.56, $p=0.001$; media del inicio de la vía oral 281.03 vs 511.34, $p=0.02$; media del 100% de la vía oral 371.56 vs 581.41, $p=0.04$). Riboh et al⁹. realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles, con una muestra de 19 pacientes con sutura y 24 sin sutura, en el Hospital de Lucile Packard Children's Hospital, Stanford University Medical Center, Stanford, CA. Reportando una estancia intrahospitalaria de (49.7 vs 34.8 días, $p=0.22$), por lo que coincidimos con sus resultados al no encontrar significancia estadística. Sin embargo, cabe recalcar que en nuestro estudio se obtuvo una menor estancia intrahospitalaria en comparación con Riboh y colaboradores de aproximadamente 16.47 días en los pacientes abordados con sutura y en cierre sin sutura 9.42 días.

Conclusiones

El cierre sin sutura del defecto de pared tipo gastrosquisis se encuentra en un auge que puede considerarse reciente, por lo cual no ha sido estudiado a fondo. En nuestro estudio se demostró que no existen diferencias en la duración de la estancia hospitalaria entre los recién nacidos con gastrosquisis no complicada en quienes se realizó cierre sin sutura, ya que fue similar al cierre quirúrgico convencional con sutura. Por otro lado, existe una evidente diferencia significativa entre el cierre primario y secundario independientemente si se realiza con o sin sutura.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Área de Cirugía Pediátrica y de los tres centros hospitalarios de Puebla, así como al servicio a archivo clínico, por las facilidades otorgadas para la realización de este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Martínez N, Gárriga M. Gastrosquisis. *Rev cubana Cir*, 2021;60(3).
2. Philip J. Comportamiento de la morbilidad de los pacientes con gastrosquisis en Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera de 2013-2017-TESIS. Hospital Infantil de Jesús Rivera "La Mascota" UNAN-MANAGUA. 2019 Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/14645/1/14645.pdf>
3. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report (2014). Rome, Italy; 2014 Available from: http://www.icbdsr.org/wp-content/annual_report/Report2014.pdf
4. Gil M, Gutiérrez A, Concha EP, Sardaneta M, Zepeda E, Saavedra M. Utilidad del Gastroschisis Prognostic Score (GPS) para predecir la estancia intrahospitalaria en los recién nacidos. *Revista Hospital Juárez de México*. 2021;13;88(1). <http://dx.doi.org/10.24875/RHJM.20000101>
5. Gil M, Hernández J, Saavedra M. Experiencia inicial del cierre sin sutura de la gastrosquisis. Reporte de casos en un hospital de la ciudad de Puebla, México. *Med UIS*. 2020;33(3). doi.org/10.18273/revmed.v33n3-2020005
6. Chuaire L. Nuevas pistas para comprender la gastrosquisis. Embriología, patogénesis y epidemiología. *Colomb Med*. 2021;52(3)1-12. doi.org/10.25100/cm.v52i3.4227
7. Witt R, Zobel M, Padilla B, Lee H, Mackenzie T, Vu L. Evaluation of Clinical Outcomes of Sutureless vs Sutured Closure Techniques in Gastroschisis Repair. *JAMA Surg*. 2019; 154(1):33. doi.org/10.1001/jamasurg.2018.3216
8. Karaaslan B. Could the percutaneous intracorporeal ring suturing method be the primary surgical option for the treatment of Morgagni hernia in children? *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(5):103-7 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.05.103
9. Riboh J, Abrajano C, Garber K, Hartman G, Butler M, Albanese C, et al. Outcomes of sutureless gastroschisis closure. *J Pediatr Surg*. Vol. 2009;44(10):1947–51. doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.03.027
10. Sandler A, Lawrence J, Meehan J, Phearman L, Soper R. A "plastic" sutureless abdominal wall closure in gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2004;39(5):738–41. doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.01.040
11. Dariel A, Poocharoen W, De Silva N, Pleasants H, Gerstle J. Secondary Plastic Closure of Gastroschisis Is Associated with a Lower Incidence of Mechanical Ventilation. *Eur J Pediatr Surg*. 2004;.19;25(01):34–40. doi.org/10.1055/s-0034-1395487
12. Bruzoni M, Jaramillo J, Dunlap J, Abrajano C, Stack S, Hintz, S, et al. Sutureless vs Sutured Gastroschisis Closure: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg*. 2017;224(6):1091-1096, doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.02.014
13. Weinsheimer R, Yanchar N, Bouchard S, Kim P, Laberge J, Skarsgard E, et al. Gastroschisis closure--does method really matter? *J Pediatr Surg*. 2008 May;43(5):874-8. doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.12.030
14. Sosnowska P, Bućko E, Skinder D, Mańkowski P. Surgical management of gastroschisis with the use of primary and staged closure based on the department's 20-year experience. *Polski przegląd chirurgiczny*, 2023;95(4), 1–5. doi.org/10.5604/01.3001.0016.2122

ORIGINAL

Riesgos cardiovasculares en pacientes crónicos

*Cardiovascular risks in chronic patients*Manuel Gravan Bru¹, Pedro Juan Tárraga López¹ , M^a Loreto Tárraga Marcos² 

1. Facultad de Medicina Universidad de Castilla la Mancha.

2. Master Adolescente. Facultad Derecho Universidad de Castilla la Mancha

Corresponding author

Pedro J. Tárraga López

E-mail: pedrojuan.tarraga@uclm.es

Received: 27 - VII - 2024

Accepted: 27 - VIII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.161

Resumen

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte a nivel global, estando involucrada en su patogenia la aterosclerosis. En este origen común participan los mecanismos de otras enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia.

Objetivo: El objetivo principal de esta revisión es analizar el papel de las enfermedades crónicas en el riesgo cardiovascular de los pacientes, estudiando con más detalle la hipertensión arterial, la diabetes, la enfermedad renal crónica y la hipercolesterolemia.

Resultados: Se han analizado diferentes estudios donde se examina el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedades crónicas, demostrando que puede estar aumentado. Por lo que también se destaca el papel del control de los factores de riesgo cardiovasculares en los pacientes como forma de prevención y mejora de la salud en dichos pacientes.

Conclusión: Las enfermedades crónicas estudiadas revisten un riesgo cardiovascular elevado, destacando su identificación y atención con el fin de reducirlo.

Palabras clave: Cronicidad, enfermedad cardiovascular, riesgo cardiovascular, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are the leading cause of death globally, with atherosclerosis involved in their pathogenesis. In this common origin, mechanisms of other chronic diseases such as hypertension or hypercholesterolemia are involved.

Objective: The main objective of this review is to analyse the role of chronic diseases in the cardiovascular risk of patients, focusing more closely on hypertension, diabetes, chronic kidney disease, and hypercholesterolemia.

Results: The analysis of various studies examining the risk of cardiovascular morbidity and mortality in patients with chronic diseases has been conducted, demonstrating that it may be increased. Therefore, the role of controlling cardiovascular risk factors in patients as a means of prevention and improvement of health in such patients is also highlighted.

Conclusion: The chronic diseases studied pose a high cardiovascular risk, emphasizing their identification and attention in order to reduce it.

Key words: Chronicity, cardiovascular disease, cardiovascular risk, diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, chronic kidney disease.

Cite as: Gravan Bru M, Tárraga López PJ, Tárraga Marcos M^aL. Riesgos cardiovasculares en pacientes crónicos. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (6): 161-179 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.06.161

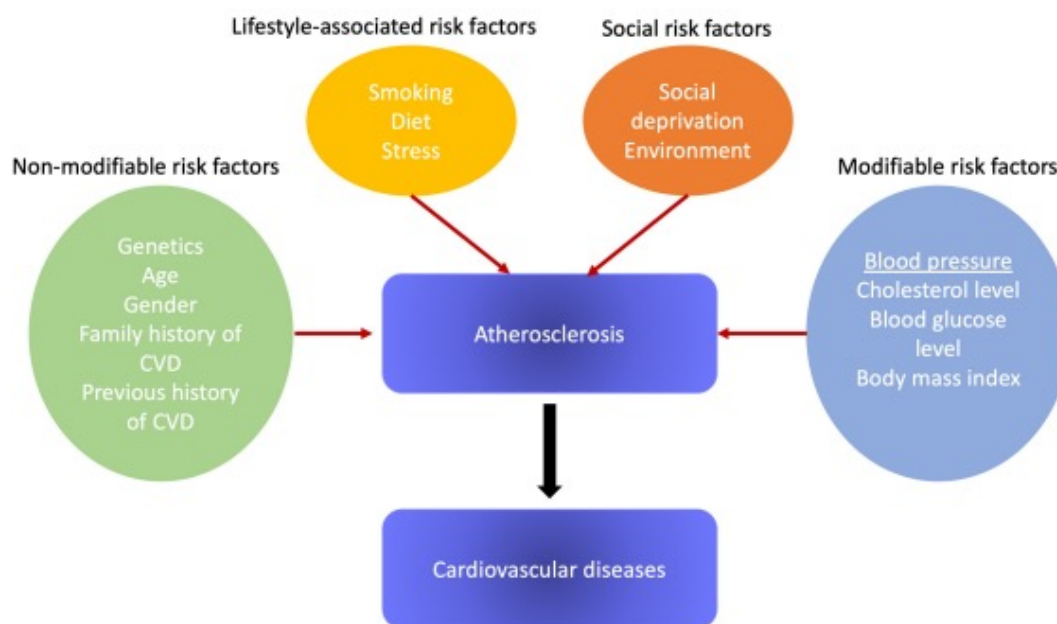
Introducción

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) engloba a un conjunto de patologías que tienen en común la afectación aterosclerótica de las paredes vasculares, conllevando una mala circulación sanguínea con efectos sistémicos. La aterosclerosis consiste en el engrosamiento y rigidez

de la pared arterial, que es causada por el acúmulo de una placa lipídica en la capa íntima de la arteria. Esta placa lipídica está conformada por diversas sustancias como ácidos grasos, colesterol, detritus celulares, calcio y fibrina¹.

Ilustración 1: Factores implicados en el desarrollo de aterosclerosis y ECV¹.



Esta patología constituye la principal causa de muerte de forma global, siendo la responsable del 49% de las muertes y que según se calcula para 2030, morirán en todo el mundo 23,6 millones de personas al año por este motivo¹. Está involucrada en una amplia variedad de enfermedades y es una materia de interés público debido a los elevados costes sanitarios que supone². Este grupo de enfermedades incluye la ECV aterosclerótica, el síndrome coronario agudo, los accidentes cerebrovasculares isquémicos, accidentes isquémicos transitorios y la enfermedad arterial periférica. Entre los desencadenantes y factores de riesgo implicados se encuentran factores modificables, como los hábitos de vida, y factores no modificables, como la genética o el sexo. A su vez, la comorbilidad de otras enfermedades crónicas favorece la situación de inflamación o disregulación endocrina que afecta al sistema cardiovascular³.

Con el objetivo de evitar estas muertes prematuras, se ha destacado la importancia de reconocer a los pacientes con alto riesgo cardiovascular y establecer un adecuado control de sus factores de riesgo⁴.

Hipertensión arterial.

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad multifactorial, silente y de especial gravedad, que constituye una de las mayores ECV en todo el mundo⁵. Se calcula que a nivel global se ven afectadas 1280 millones de personas en la edad adulta, y que más de la mitad viven en zonas geográficas con niveles socioeconómicos bajos. Además, el 46% de ellos desconocen que tienen HTA, en contraposición con el 42% que ya se encuentra en tratamiento, mientras que solo el 21% la mantienen bajo control con niveles aceptables⁵. La HTA influye de manera directa en el adelanto en la edad de mortalidad y por ello constituye uno de los principales objetivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el fin de reducir hasta un cuarto su prevalencia para 2030⁶.

Su etiopatogenia consiste en una disrupción de los mecanismos reguladores de la presión arterial, estando regulada principalmente por el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas. El primer valor al que se hace referencia corresponde a la tensión arterial (TA) sistólica, que equivale al volumen eyectado con la contracción cardíaca, y el segundo a la TA diastólica,

que equivale a la fase de relajación y a la presión arterial de dicho momento⁵.

La HTA se basa en la elevación de la presión arterial por encima de los valores de 140/90 mmHg, que con frecuencia se detecta al tomar la tensión pues es una enfermedad asintomática en muchos casos. Puede estar relacionada con los hábitos de vida no saludables, como fumar, el sedentarismo o la mala alimentación. Por ello es importante incidir en los cambios en el estilo de vida para prevenir y controlar esta patología⁶.

Diabetes

La diabetes mellitus consiste en una de las enfermedades más prevalentes en nuestro medio en pleno siglo XXI. Esto conlleva un gran gasto sanitario debido al tratamiento crónico que necesitan. La ECV es la principal causa de morbilidad en la población diabética⁷.

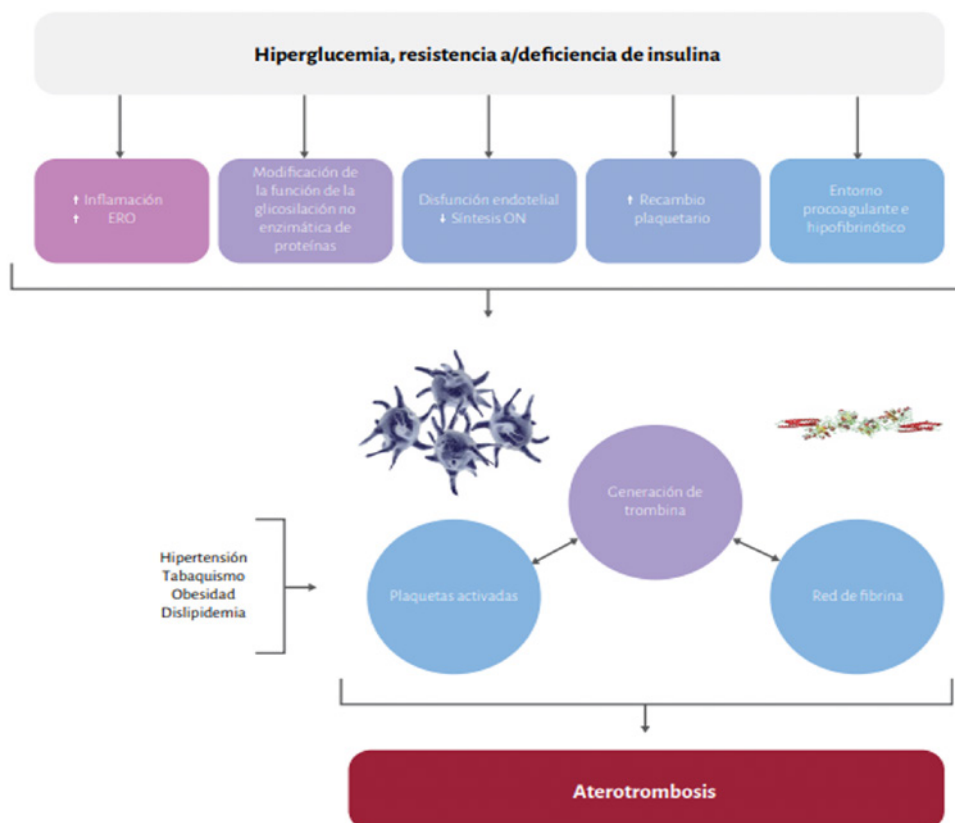
La alteración endocrina y metabólica que se produce lleva a una situación de hiperglucemia crónica. Puede estar causada principalmente por dos mecanismos que definen un tipo u otro de diabetes. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se basa en la destrucción de las células beta pancreáticas productoras de insulina, por lo que su patogenia es autoinmunitaria. Mientras que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la más frecuente, siendo el 90% de los diabéticos, se debe a una resistencia aumentada

a la acción de la insulina y a un déficit relativo de la misma. Estos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante un tiempo prologado y ser diagnosticados al presentar complicaciones^{8,9}.

Un parámetro analítico importante es la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Un objetivo para su control óptimo es mantenerla en valores cercanos a 6,5%. Aunque en pacientes crónicos este objetivo puede aumentarse hasta 7,5 - 8,5%, dependiendo de sus comorbilidades⁴. Las complicaciones que pueden aparecer son variadas, abarcando desde accidentes isquémicos, nefropatía diabética, retinopatía diabética o pie diabético^{3,10}.

El tratamiento en pacientes diabéticos debe individualizarse y priorizar en función de su edad, comorbilidades, tiempo de evolución, riesgo de hipoglucemias, reacciones adversas y adherencia al tratamiento. Para diabéticos tipo 1 se suele emplear la insulino terapia, mientras que en el tipo 2 se empieza por cambios en el estilo de vida y antidiabéticos orales, siendo de elección la metformina. En aquellos con DM2 que presenten alto riesgo cardiovascular, es de utilidad asociar inhibidores de la SGLT2 y análogos de GLP1¹¹. En estos pacientes es recomendable controlar adecuadamente los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), en concreto la colesterolemia, la presión arterial, la actividad física y la dieta⁴.

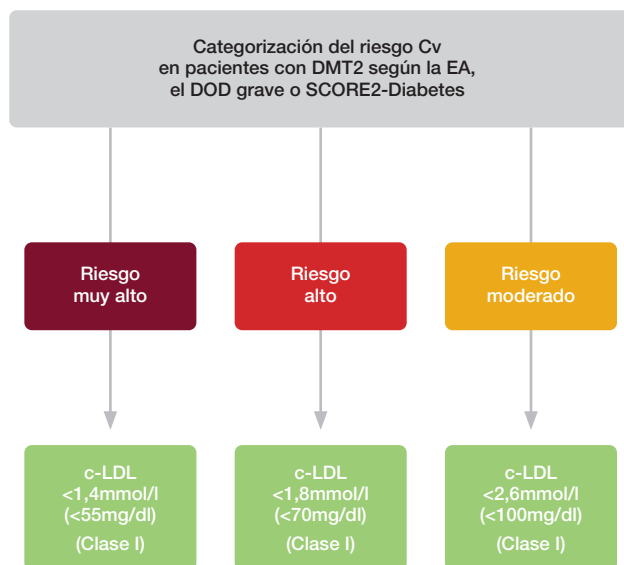
Ilustración 2: Mecanismos que participan en la alteración de la actividad plaquetaria y a la aterotrombosis en los pacientes con diabetes⁴.



Hipercolesterolemia

El colesterol es una molécula presente en nuestro organismo y necesaria para la formación de las membranas celulares que participan en la homeostasis celular. Al mismo tiempo, es necesaria para la formación de las hormonas sexuales, corticoesteroides, vitamina D, sales biliares y otras clases de lípidos. La captación de las moléculas excedentes de colesterol es la base etiopatogénica de la aterosclerosis, que provoca una disfunción endotelial y vascular¹².

Ilustración 3: Recomendaciones sobre los objetivos de colesterol LDL en función del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2⁴.



Dentro de los valores analíticos, se considera normal cuando el colesterol total no excede de los 200 mg/dL, el colesterol LDL no supera los 160 mg/dL en personas sanas, individualizando según el riesgo, y cuando los triglicéridos se mantienen por debajo de 150 mg/dL. Así como cuando el colesterol HDL se mantiene por encima de 35mg/dL en hombres y de 40mg/dL en mujeres⁴.

El aumento del colesterol, en especial de su fracción plasmática LDL, es un factor directamente relacionado con la elevación del riesgo cardiovascular en la población. Por ello, es importante incidir en el papel de una alimentación que implique reducción en la ingesta de grasas, asociado a la práctica de ejercicio físico. Según la Sociedad Europea de Cardiología, en pacientes crónicos que padezcan o hayan padecido enfermedad aterosclerótica documentada, es recomendable controlar la hipercolesterolemia con unos niveles objetivo de colesterol LDL menores de 55 mg/dL⁴.

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye la pérdida de función o elevación mantenida de urea y creatinina

plasmáticas durante un periodo superior a 3 meses. A su vez, también puede establecerse ERC cuando se produce una reducción del filtrado glomerular por debajo de los 60 ml/min/1.73m² y/o una proteinuria de más de 1.5g/24h¹¹.

Ilustración 4: Clasificación KDIGO en base a la tasa de filtrado glomerular y al cociente albúmina – creatinina urinaria, por colores con el fin de estratificar según el riesgo⁴.

Clasificación por TFGe (ml/min/1,73m ²)	Clasificación por albuminuria		
	A1 <3 mg/mmol (<30 mg/g)	A2 3-30 mg/mmol (30-300 mg/g)	A3 >30 mg/mmol (>300 mg/g)
G1 (≥90)			
G2 (60-89)			
G3a (45-59)			
G3b (30-44)			
G4 (15-29)			
G5 (<15)			

Los dos principales parámetros renales, la albuminuria y el filtrado glomerular, están estrictamente relacionados con el riesgo cardiovascular. Esto puede darse por diversas causas que llevan a la destrucción de nefronas con una hiperfiltración glomerular compensatoria. Según la guía clínica KDIGO, el riesgo en ERC se estadifica en función del nivel de albuminuria y filtrado glomerular, como muestra la ilustración superior¹³.

La ERC es un problema silente y creciente en nuestra población, ya que se ha duplicado su incidencia y prevalencia en los últimos treinta años¹⁴. Su principal causa de mortalidad es la cardiovascular. Está íntimamente relacionada con otras ECV, así como la diabetes puede provocar una nefropatía diabética, y la HTA desembocar en una nefropatía hipertensiva. Hay que destacar la importancia del control en estadios precoces para evitar su desarrollo acelerado, ya que el tratamiento en estadios avanzados conduce a la terapia renal sustitutiva⁴.

Cronicidad

Este concepto se entiende como las enfermedades crónicas en las que los pacientes llevan un tiempo superior a los 6 meses sufriendola, con una evolución lenta y donde no es posible el contagio entre los individuos. En su mayoría no tienen esperanza de curación, destacando entre ellas las cardiovasculares, las respiratorias crónicas, el cáncer y la diabetes¹⁵.

El envejecimiento está ampliamente asociado a la cronicidad, ya que se define como la acumulación de daños a nivel molecular y celular en el organismo. Esto lleva de forma progresiva hacia una discapacidad física y/o mental, implicando un riesgo aumentado de padecer enfermedades potencialmente mortales¹⁵.

Cabe diferenciar entre pluripatología y comorbilidad, puesto que es frecuente que en dichos pacientes concurren más de una enfermedad crónica. En la comorbilidad sucede

que una enfermedad primaria es acompañada de otras patologías, pudiendo estar asociadas entre sí o no, y que alteran su pronóstico y tratamiento. En la pluripatología no hay preponderancia de una enfermedad sobre otra, estando interrelacionadas y presentando alteraciones al descompensarse alguna de ellas¹⁵.

El problema de la cronicidad se está viendo destacado en las últimas décadas, al incrementarse la expectativa de vida de la población y con ello la prevalencia de enfermedades crónicas. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), para las mujeres los problemas crónicos más frecuentes son la artrosis seguido de la hipertensión arterial, y para los hombres la HTA seguido de la hipercolesterolemia¹⁶.

Objetivos

El objetivo principal de esta revisión es analizar y estudiar el riesgo cardiovascular y su morbilidad en pacientes con enfermedades crónicas.

Objetivos secundarios

1. Papel del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos.
2. Papel del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus.
3. Papel del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica.

4. Papel del riesgo cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia.

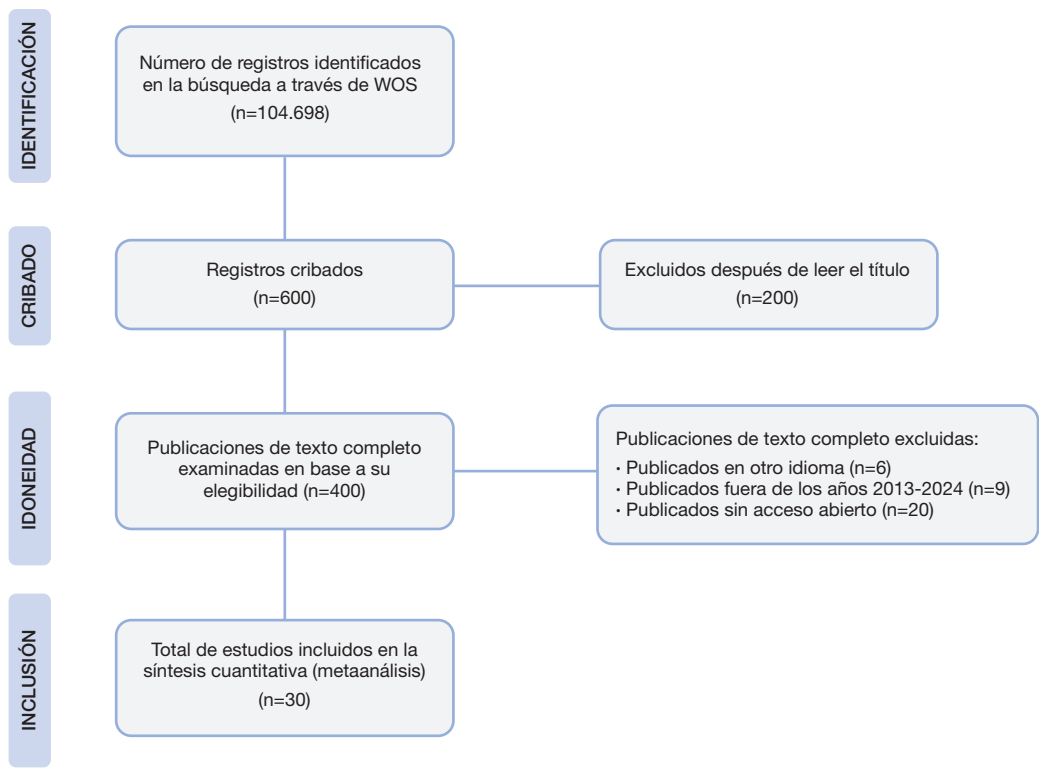
Material y métodos

En la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre las publicaciones relacionadas con el riesgo cardiovascular y pacientes con enfermedades crónicas, usando como buscador principal “Web of Science”.

Durante la búsqueda de los diferentes artículos publicados en la base de datos, se ha utilizado Cardiovascular Risk AND Chronic Disease. Y a continuación, con el fin de encontrar estudios y artículos más relacionados con cada enfermedad en concreto, se continuó implementando en la búsqueda avanzada el booleano AND para combinar ambos ítems: Cardiovascular risk AND Diabetes, Cardiovascular Risk AND Chronic Kidney Disease, Cardiovascular Risk AND Hypertension, y Cardiovascular Risk AND Hypercholesterolemia.

Como criterios de inclusión, se utilizaron artículos publicados en inglés y español, artículos publicados desde 2013 hasta 2024, y que contasen con acceso abierto en la base de datos “Web of Science”. A su vez, como criterios de exclusión, se desearon aquellos publicados en otros idiomas y aquellos que no tuvieran relación con la materia a tratar.

Diagrama de flujo PRISMA.

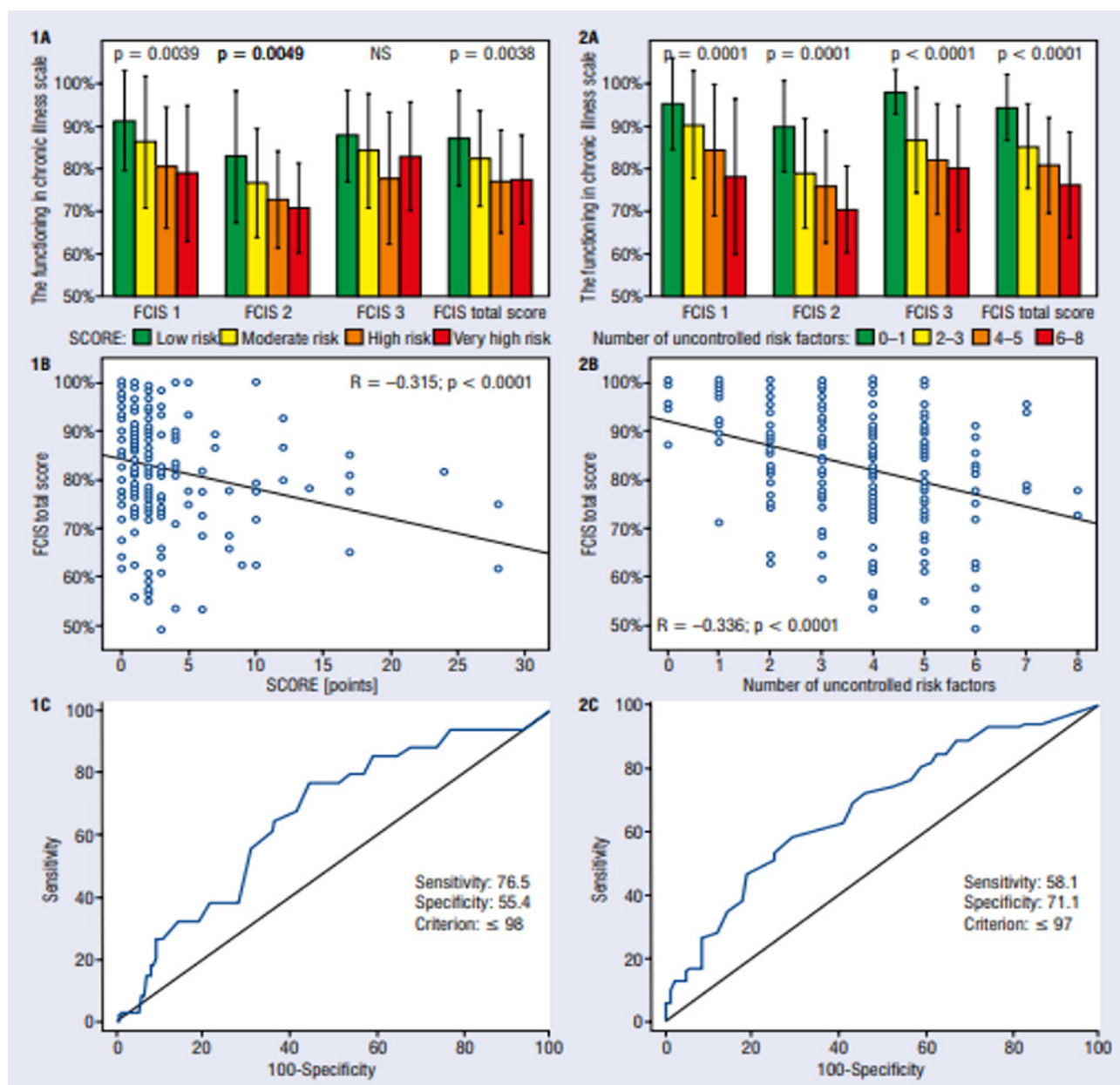


Resultados

En 2022, Kubica et Al.¹⁷ analizaron el papel de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en los pacientes crónicos polacos, en base al estudio EUROASPIRE V. Conforme plantearon el estudio, que fue de tipo observacional, transversal, prospectivo y multicéntrico, tomaron una muestra de 200 pacientes del estudio anteriormente citado. Seleccionaron a individuos con patología crónica definida como diabetes, HTA o hipercolesterolemia, con un tiempo de evolución de entre 6 y 24 meses. En cuanto a los FRCV, se analizaron la presión arterial, el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, la actividad física, el hábito tabáquico, los niveles plasmáticos de glucosa, colesterol LDL y triglicéridos. Establecieron el

riesgo de cada paciente en base al número de FRCV, y los estratificaron según la escala de riesgo SCORE y la escala de funcionamiento FCIS para pacientes crónicos. A su vez, dentro de esta última escala lo dividieron en tres subescalas, FCIS 1 que valora la calidad de vida y el estado físico, FCIS 2 y 3, que valoran la actitud del paciente en cuanto a la evolución de su enfermedad. Del volumen total de 200 personas, el 66.5% eran mujeres, y la edad media fue de 52 años. Para el análisis de los datos, utilizaron una correlación de Spearman, donde para los datos de FCIS en las subescalas 1, 2 y 3, en comparación con los valores de la escala SCORE, fue de -0.323 ($p < 0.0001$), -0.273 ($p = 0.0001$), y de

Ilustración 5: Funcionamiento de los participantes asociado a valores SCORE y FRCV¹⁷.



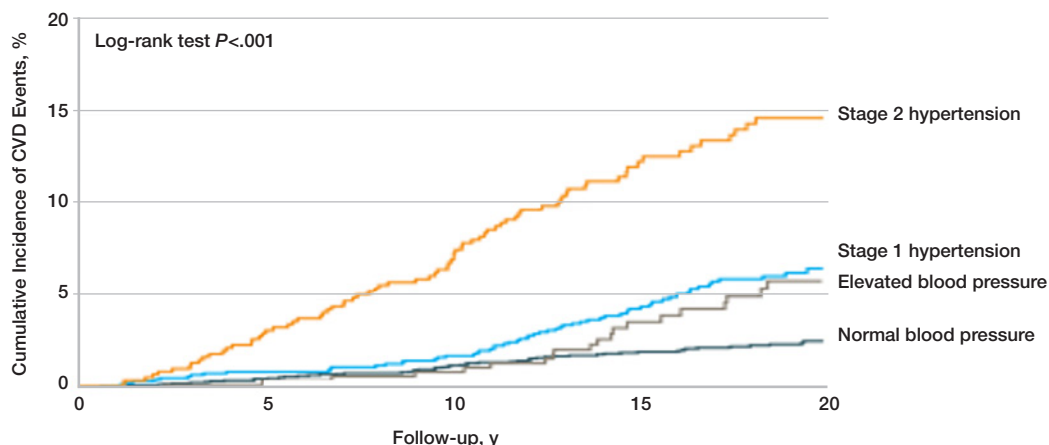
-0.197 ($p = 0.005$), respectivamente. Esta equivalencia tuvo una sensibilidad de 76.5% y una especificidad de 55.4% (área bajo la curva, AUC= 0.658, IC 95%: 0.588–0.724; $p = 0.0016$), determinando que los sujetos con valores igual o inferiores a 98 en la escala FCIS tenían un riesgo cardiovascular alto o muy alto conforme a la escala SCORE. Mientras que al comparar los distintos grados de la escala FCIS con el número de FRCV no controlados fue de -0.339 ($p < 0.0001$), -0.245 ($p < 0.0005$) y de -0.289 ($p < 0.0001$), respectivamente. A su vez, esta equivalencia tenía una sensibilidad de 58.1% y una especificidad de 71.1% (área bajo la curva, AUC=0.679, IC 95%: 0.610–0.743; $p < 0.0001$), explicando que para los sujetos con una puntuación en FCIS menor o igual de 97, contaban con un riesgo cardiovascular alto o muy alto en base a sus FRCV fuera de rango. Se identificó que los factores conocidos como presión arterial alterada, circunferencia abdominal elevada, hábito tabáquico y sedentarismo eran pronósticos en el mal funcionamiento de los pacientes crónicos, mientras que la falta de ejercicio físico fue el único predictor de tener una baja puntuación en la escala FCIS (OR=9.26, IC 95%: 1.19–71.77, $p = 0.03$). Establecieron la falta de actividad física como el factor de riesgo más significativo. En conclusión, los individuos con valores de menor riesgo en la escala SCORE tenían un mejor funcionamiento, demostrado por mayores puntuaciones en la escala total de FCIS, en la subescala FCIS 1 y 2, aunque no en FCIS 3.

Papel del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos.

Han sido muchos los estudios que han relacionado la HTA como uno de los grandes factores de riesgo cardiovascular, por lo que a continuación se nombran algunos de relevancia en los últimos años.

En 2018, se publicó el estudio Yano et Al.¹⁸ donde se quiso examinar si los pacientes menores de 40 años que acababan de ser diagnosticados de HTA corrían un riesgo superior de sufrir eventos cardiovasculares. Para ello, tomaron una muestra de 4851 individuos, con una edad media de 35.7 años, de los que el 55% eran mujeres y el 50% afroamericanos. Durante el tiempo de 18.8 años en el que se realizó el seguimiento, tuvieron lugar 319 muertes por cualquier causa y 228 eventos cardiovasculares, de los cuales 109 fueron enfermedad coronaria, 63 ictus, 48 insuficiencias cardíacas, y 8 enfermedad arterial periférica. Tras el análisis posterior, se aplicó un ajuste multivariable que arrojó, como datos de importancia, que la incidencia de ECV causante de un mayor riesgo cardiovascular era de interés en los grupos definidos como presión arterial elevada (HR=1.67, IC 95%: 1.01-2.77), hipertensión en grado 1 (HR=1.75, IC 95%: 1.22-2.53), e hipertensión en grado 2 (HR=3.49, IC 95%: 2.42-5.05). También cabe destacar que la mortalidad por cualquier causa fue significativamente mayor en el grupo de los hipertensos en grado 2 (HR=2.82, IC 95%: 1.95-4.09). Por lo que se infiere que el riesgo cardiovascular es mayor en los jóvenes con HTA.

Ilustración 6: Incidencia acumulada de eventos cardiovasculares que sufrieron los participantes del estudio¹⁸.



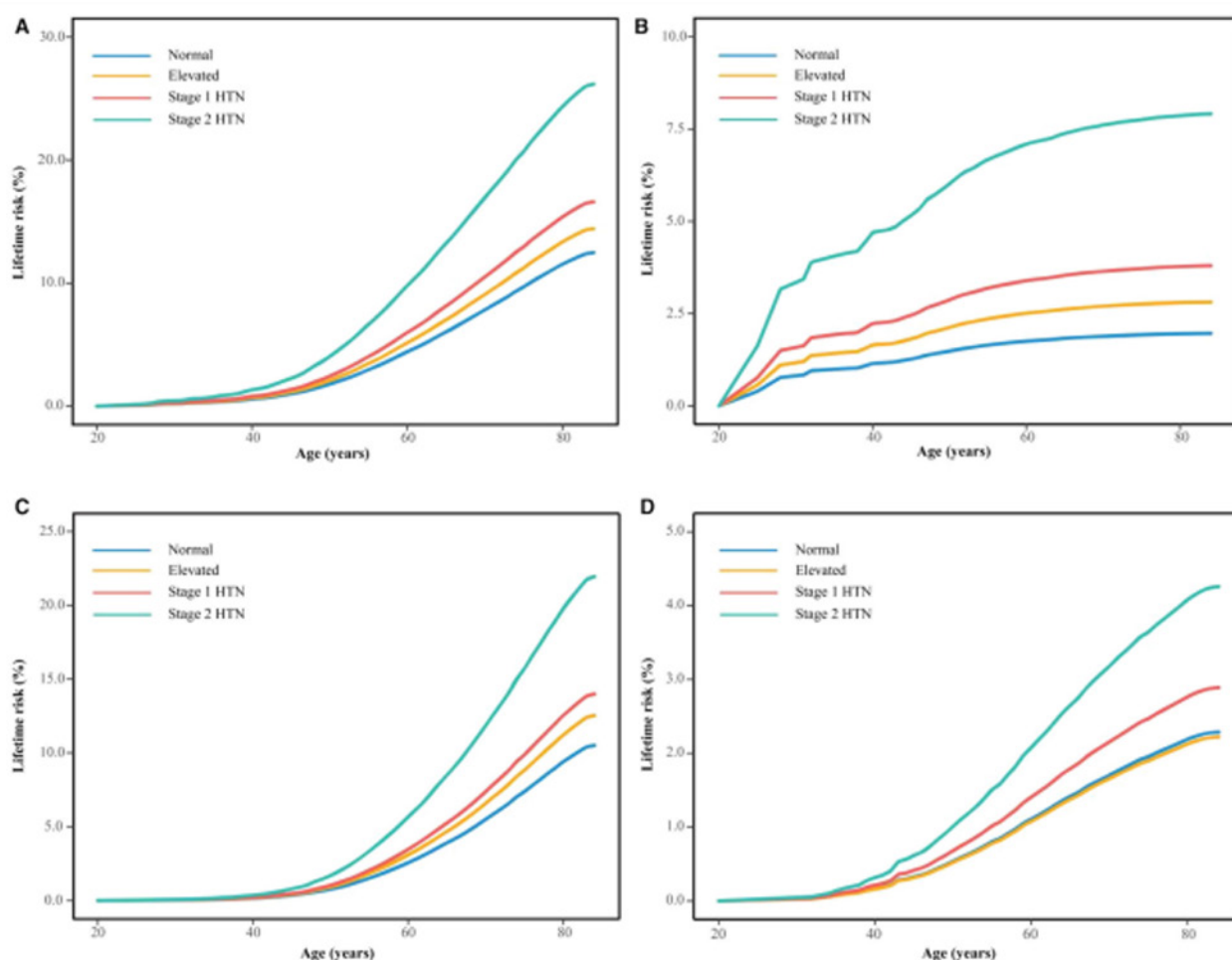
En 2016 Peng et Al.¹⁹ en base al estudio asentado en la empresa Kailuan, se llevó a cabo un estudio donde participaron 96.268 de sus trabajadores, con edades comprendidas entre los 20 y los 85 años, de los cuales el 79.53% eran varones y 7.38% ya contaban con tratamiento para su HTA. Por ello, en 2006 tuvieron lugar entrevistas estandarizadas donde se examinó la presión arterial de los participantes (hallando que un

30.83% eran hipertensos en grado 1), así como datos epidemiológicos, de laboratorio y antropométricos, manteniendo un seguimiento durante los diez años posteriores y repitiendo estas mediciones en 2010. Se excluyó a 5817 participantes debido a sus antecedentes personales de diabetes y a 1389 que padecieron una ECV en los dos primeros años del estudio. La edad media era de 51.3 años y durante el seguimiento se

registraron como eventos cardiovasculares de interés un total de 4869, diferenciando 1208 infartos agudos de miocardio, 787 hemorragias cerebrales y 3080 infartos cerebrales; así como 6680 muertes. Este estudio demostró un incremento del riesgo de ECV en aquellos sujetos pertenecientes al grupo de hipertensos en estadio 2 (HR=2.65, IC 95%: 2.38 - 2.96), así como en los hipertensos en estadio 1 (HR=1.35, IC 95%: 1.19 - 1.52) y en los sujetos con presión arterial elevada (HR=1.31, IC 95%: 1.10 - 1.56), comparados con los normotensos. A su vez, se demostró que el riesgo de

por vida de los participantes con hipertensión grado 1 era un 36% superior (HR=1.36, IC 95%: 1.25–1.49) y un 35% superior a los diez años (HR=1.35, IC 95%: 1.19–1.52) que si fueran normotensos. Por último, mencionar que al repetir los análisis en 2010, el 12.57% habían progresado a HTA grado 2, destacando un riesgo cardiovascular superior a diez años del 156% (HR=2.56, IC 95%: 2.11–3.11) y de 129% de por vida (HR=2.29, IC 95%: 1.89–2.77), mientras que no se demostró un riesgo alterado en los que revirtieron sus valores al rango de la normalidad.

Ilustración 7: Riesgo de por vida de padecer ECV en los participantes. En la viñeta A, hace referencia al riesgo de sufrir ECV, en la B de hemorragia cerebral, en la C de infarto cerebral y en la viñeta D sobre el riesgo de infarto de miocardio¹⁹.



En 2021 se publicó en la revista Lancet, el estudio Rahimi et Al.²⁰ basado en un metaanálisis donde estudiaron el efecto de la reducción de la TA, gracias al tratamiento farmacológico, sobre el riesgo cardiovascular. Estratificaron los grupos en base a su edad y niveles de TA. Para ello, utilizaron datos de un total de 51 ensayos aleatorizados con un volumen de 358.707 participantes, con edades comprendidas entre los 21 y los 105 años, con una media de 65 años. Se observó que la TA sistólica reducida farmacológicamente en 5mmHg llevaba aparejada un menor riesgo de morbilidad cardiovascular

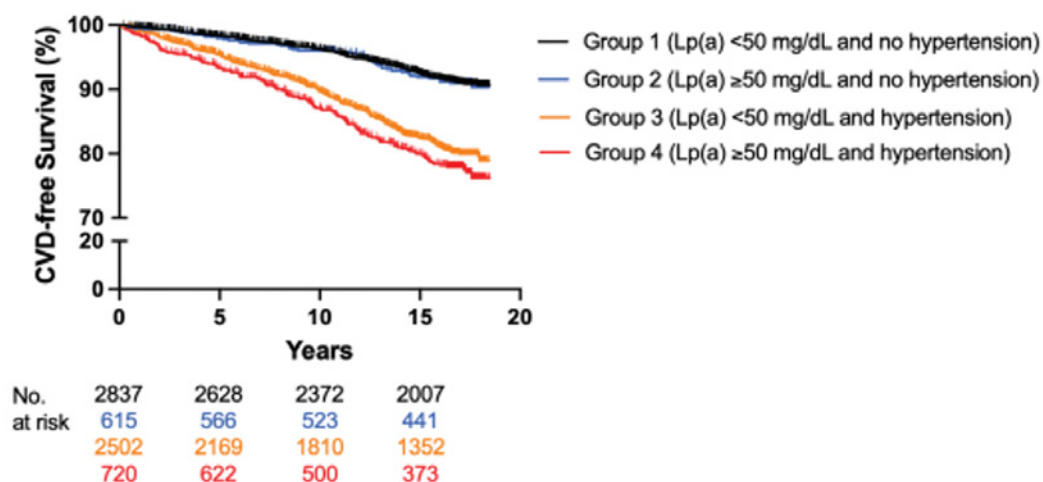
en sujetos con edades inferiores a los 55 años (HR=0.82, IC 95%: 0.76-0.88), mientras que en el rango de 55-64 años y en el de 65-74 años dicha reducción era del 9% (HR=0.91, IC 95%: 0.88-0.95). En el grupo comprendido entre 75-84 años era del 9% también (HR=0.91, IC 95%: 0.87-0.96), aunque la reducción fue insignificante en aquellos con más de 85 años (HR=0.99, IC 95%: 0.87-1.12) (p interacción ajustada 0.050). Sin embargo, en este último grupo, se calcula una disminución del riesgo absoluto al contar con una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares (p interacción ajustada=0.024). Estos

patrones de reducción de riesgo se contemplaron de forma similar en cuanto al descenso por cada 3mmHg en la TA diastólica. No se demostró una heterogeneidad clínicamente significativa sobre el efecto terapéutico en las diferentes categorías de presión arterial en ningún grupo de edad, por lo que es aconsejable promover su control sin importar la edad.

En un estudio reciente de 2023, Rikhi et Al.²¹ llevaron a cabo una novedosa investigación donde tenían en cuenta el riesgo cardiovascular en función de la HTA y la particularidad de la lipoproteína a (Lp(a)). Para ello se incluyeron 6674 participantes procedentes del estudio MESA (estudio multiétnico de aterosclerosis), con una edad media de 62.1 años, en los que el 52.8% fueron mujeres. Para el análisis se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y modelos de proporción multivariable de Cox. Se llevó a cabo un seguimiento medio de 13.9 años, en los cuales tuvieron lugar 809 eventos cardiovasculares.

Se halló una asociación estadísticamente significativa entre la HTA y la Lp(a) ($p=0.091$). Observaron que los participantes normotensos con $Lp(a)>50$ no tenían un riesgo excesivo de padecer ECV en comparación con el grupo de normotensos con $Lp(a)<50$ ($HR=1.09$, IC 95%: 0.79–1.50). Además, sí que se pudo demostrar un incremento estadísticamente significativo del riesgo en el grupo de los hipertensos, tanto con $Lp(a)<50$ como $Lp(a)>50$, en comparación con los dos grupos de normotensos ($HR=1.66$, IC 95%: 1.39–1.98) y ($HR=2.07$, IC 95%: 1.63–2.62), respectivamente. Dentro del grupo de pacientes hipertensos, también se pudo evidenciar un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en aquellos que contaban con valores mayores a 50 de Lp(a) ($HR=1.24$, IC 95%: 1.01–1.53). Aunque se necesita más investigación al respecto, se puede concretar que los hipertensos, que además cuentan con valores elevados de Lp(a), presentan un riesgo superior de morbilidad cardiovascular.

Ilustración 8: Curva de Kaplan – Meier, en la que se asocia tensión arterial con los valores de Lp(a) en cuanto a incidencia de ECV²¹.



Papel del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos

En cuanto a la diabetes como enfermedad crónica, su papel en la patología cardiovascular tiene un gran interés en la comunidad científica por su amplia repercusión multiorgánica y la función del control glucémico en la prevención cardiovascular.

En 2014, se publicó en la revista New England Journal of Medicine el estudio Lind et Al.²² de tipo observacional, donde se pretendía calcular el exceso de morbilidad cardiovascular y los valores de glucemia en una cohorte de población diabética tipo 1 de Suecia. En este estudio se incluyeron a aquellas personas que estaban inscritas en el Registro Nacional de Diabetes a partir del año 1998 hasta el año 2011.

También constaban otros datos como complicaciones relacionadas con su enfermedad, tratamiento que llevasen hasta el momento y otros factores de riesgo. Para cada paciente, se eligieron de forma aleatoria cinco controles comparativos. Tras el proceso de exclusión, el estudio contó con un total de 33.915 participantes diabéticos tipo 1 y 169.249 individuos control. Se realizó un emparejamiento entre ambos grupos para tener en cuenta otro tipo de factores influyentes, como edad, sexo, factores socioeconómicos, antecedentes personales, contando con eventos cardiovasculares u otras enfermedades. Tuvieron en cuenta datos de laboratorio como la hemoglobina glicosilada (HbA1c), el colesterol y la presión arterial entre otros. Los valores

medios de HbA1c fueron de 8.2%, mientras que el tiempo medio de evolución de la diabetes fue de 20.4 años. Las muertes en el grupo de los pacientes con diabetes fueron de 2701, es decir el 8%, en comparación con el grupo control donde ocurrieron 4835 muertes, correspondientes al 2.9%. Definieron como primera causa de mortalidad en los diabéticos los motivos cardiovasculares (HR=4.60, IC 95%: 3.47 – 6.10). Se describió una interacción entre el hecho de ser mujer y padecer diabetes, con un riesgo mayor de mortalidad cardiovascular ($p<0.001$) pero no de mortalidad por otras causas ($p=0.31$). Tras realizar un ajuste multivariable, al compararse con el grupo control, se planteó un riesgo superior de mortalidad por cualquier causa en los pacientes que tenían una HbA1c inferior a 6.9% (HR=2.36, IC 95%: 1.97 – 2.83), en aquellos con HbA1c entre 7 y 7.8% (HR=2.38, IC 95%: 2.02 – 2.80), para valores de 7.9 a 8.7% (HR= 3.11, IC 95%: 2.66 – 3.62), valores de 8.8 a 9.6% (HR=3.65, IC 95%: 3.11 – 4.30), y para los que presentaban valores iguales o superiores a 9.7% (HR= 8.51, IC 95%: 7.24 – 10.01). Al especificar más en la causa de la mortalidad, por motivos cardiovasculares, el riesgo también fue superior en estos grupos, relatando que para HbA1c inferior a 6.9% (HR=2.92, IC 95%: 2.07 – 4.13), para HbA1c de 7 a 7.8% (HR=3.39, IC 95%: 2.49 – 4.61), para una HbA1c de 7.9 a 8.7% (HR=4.44, IC 95%: 3.32 – 5.96), HbA1c de 8.8 a 9.6% (HR=5.35, IC 95%: 3.94 – 7.26), y para acabar, en el grupo con valores

superiores a 9.7% (HR=10.46, IC 95%: 7.62 – 14.37). Teniendo en cuenta a aquellos pacientes que a su vez presentaban afectación renal, calcularon que por cada 1% de incremento en la HbA1c se aumentaba el riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR=1.20, IC 95%: 1.16 – 1.24) y de mortalidad cardiovascular (HR=1.14, IC 95%: 1.07 – 1.21). Se calculó que 912 muertes fueron en relación con su diabetes de base, siendo el principal motivo identificado la cetoacidosis y la hipoglucemia (132 pacientes, 14.5%), mientras que para 613 se hallaron complicaciones múltiples y/o inespecíficas (67.2%). De acuerdo con el registro de prescripción farmacológica, el 43.1% de los pacientes estaban en tratamiento preventivo con estatinas, en contraposición con el 9% de los controles, así como en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se encontraban el 39.7% de los pacientes en comparación con el 10.7% de los controles. La importancia de este estudio radica en el factor influyente de la HbA1c en el pronóstico de los pacientes, concluyendo que en los pacientes diabéticos tipo 1 presentaban el doble de riesgo de mortalidad, si sus valores de HbA1c eran $\leq 6.9\%$, mientras que este riesgo se disparaba para aquellos con un control deficitario.

En 2018, se presentó el estudio Rawshani et Al.²³ donde valoraron el riesgo de morbilidad cardiovascular asociado a diabetes mellitus tipo

Tabla 1: Estudios principales sobre el papel de la hipertensión arterial en el riesgo cardiovascular.

Autores	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Yano et Al.	Estudio de cohortes retrospectivo	Determinar si los adultos menores de 40 años que desarrollan HTA tienen mayor riesgo cardiovascular	Se calculó que tenían un riesgo mayor en los grupos de presión arterial elevada, hipertensos en grado 1 y 2, con HR=1.67 (IC 95%: 1.01-2.77), HR=1.75 (IC 95%: 1.22-2.53), y HR=3.49 (IC 95%: 2.42-5.05), respectivamente.	Los sujetos menores de 40 en las distintas categorías de HTA tienen un riesgo mayor de sufrir ECV en comparación con los normotensos.
Peng et Al.	Estudio de cohortes prospectivo basado en una comunidad	Examinar si los hipertensos en grado 1 tienen un riesgo cardiovascular mayor a diez años.	Se observó un mayor riesgo de sufrir ECV en hipertensos en estadio 2 (HR=2.65, IC 95%: 2.38-2.96), así como en estadio 1 (HR=1.35, IC 95%: 1.19-1.52) y con presión arterial elevada (HR=1.31, IC 95%: 1.10-1.56).	Se demostró una asociación entre el riesgo cardiovascular y la HTA en grado 1 a diez años y de por vida, así como en grado 2 para el riesgo de por vida.
Rahimi et Al.	Metaanálisis	Demostrar la reducción de riesgo cardiovascular en pacientes tratados con antihipertensivos	Se observó que la TA sistólica reducida en 5mmHg tenía menor riesgo, que varió desde los menores de 55 años (HR=0.82, IC 95%: 0.76-0.88) hasta los mayores de 85 años (HR=0.99, IC 95%: 0.87-1.12). Estos patrones de reducción de riesgo se contemplaron en cuanto al descenso de cada 3mmHg en la TA diastólica.	El tratamiento con antihipertensivos es efectivo en la disminución del riesgo cardiovascular, y es recomendable sin importar la edad.
Rikhi et Al.	Estudio de cohortes prospectivo	Estudiar la asociación de la Lp(a) y la hipertensión con el desarrollo de ECV	Se evidenció un aumento del riesgo en hipertensos, tanto con Lp(a)<50 como Lp(a)>50 (HR=1.66, IC 95%: 1.39-1.98) y (HR=2.07, IC 95%: 1.63-2.62) respectivamente. Y un mayor riesgo en hipertensos con Lp(a)>50 (HR=1.24, IC 95%: 1.01-1.53).	Los hipertensos que además cuentan con valores elevados de Lp(a) presentan un riesgo superior de morbilidad cardiovascular

2 (DM2). Para ello tomaron los datos del Registro Nacional de Diabetes de Suecia, donde incluyeron 271.174 participantes, que fueron emparejados con 1.355.870 controles en base a edad, sexo y zona geográfica. Se clasificaron por edades y se tuvieron en cuenta cinco factores: la HbA1c, el colesterol LDL, la albuminuria, el tabaquismo y la presión arterial. Se mantuvo un seguimiento medio de 5.7 años, durante los cuales murieron un total de 175.345 personas. Se observó una clara mejoría del riesgo de ECV entre los pacientes con DM2 que mantuvieron dichos factores en niveles objetivo. Aquellos que mantuvieron todos los parámetros en un rango adecuado, tuvieron un riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR=1.06, IC 95%: 1.00 - 1.12), viendo reducido su riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) (HR=0.84, IC 95%: 0.75 - 0.93), y de ictus (HR=0.95, IC 95%: 0.84 - 1.07). A su vez, se describió un mayor riesgo de ingresar hospitalariamente debido a insuficiencia cardiaca en el grupo de diabéticos (HR=1.45; IC 95%: 1.34 - 1.57). Se expuso al tabaquismo, el sedentarismo, el estado civil, el tratamiento con estatinas y la HbA1c como principales factores de riesgo de mortalidad por cualquier causa en los pacientes con DM2. Mientras que los mayores factores de riesgo para IAM son la HbA1c, la TA sistólica, el colesterol LDL, la actividad física y el tabaquismo. Por último, en cuanto a los factores de riesgo para ictus, serían la fibrilación auricular, el tiempo de evolución de la diabetes, el ejercicio físico, la HbA1c y la presión arterial. De todos ellos, el hábito tabáquico se describió como el mayor factor de riesgo para fallecer, mientras que la HbA1c elevada lo fue para el riesgo de ictus e IAM. A modo de conclusión, aquellos

pacientes diabéticos que presentaron un adecuado control, de al menos cinco factores, no incrementaron su riesgo de morbilidad cardiovascular.

En 2022, el estudio Yang et Al.²⁴ llevó a cabo un análisis donde ponía en estudio el riesgo cardiovascular, además del asociado a la diabetes como tal, al tabaquismo como afectación crónica añadida. Se utilizó una cohorte prospectiva con un total de 126.181 participantes, pertenecientes a distintas zonas geográficas, con edades superiores a los 40 años a fecha de 2011 y 2012. Del total de participantes, los que se consideraban fumadores fueron 19.397 de ellos (15.4%), mientras que exfumadores eran 6.049 (4.8%). Se objetivó que aquellos sujetos con diabetes que fumaban grandes cantidades de tabaco contaban con un riesgo mayor (HR=1.45, IC 95%: 1.17–1.78) que del cual contaba la población fumadora pero no diabética (HR=1.20, IC 95%: 1.01–1.42; p interacción=0.006). También se determinó que los pacientes diabéticos que nunca fumaron, pero sí presentaban 5 o más FRCV, no contaban con un riesgo más elevado que aquellos fumadores sin diabetes, por lo que se podría decir que tenían un riesgo prácticamente igualado (HR=0.93, IC 95%: 0.71–1.22). Aun así, se demostró que el control de los FRCV en diabéticos se opone a los beneficios que obtendrían si no fueran fumadores (HR= 1.28, IC 95%: 0.77–2.14) o exfumadores (HR=1.22, IC 95%: 0.66–2.28). Según estos resultados, tanto el tabaquismo como la diabetes se interrelacionan como factores sinérgicos en el riesgo cardiovascular de los participantes.

Tabla II: Estudios de interés que hablan sobre el papel de la diabetes en el riesgo cardiovascular.

Autores	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Lind et Al.	Estudio observacional de una cohorte	Examinar el riesgo de morbilidad en pacientes con diabetes tipo 1 en base a los valores de hemoglobina glicosilada.	Estudiaron que el riesgo para HbA1c inferior a 6.9% (HR=2.92, IC 95%: 2.07 - 4.13), HbA1c de 7 a 7.8% (HR=3.39, IC 95%: 2.49 - 4.61), de 7.9 a 8.7% (HR=4.44, IC 95%: 3.32 - 5.96), de 8.8 a 9.6% (HR=5.35, IC 95%: 3.94 - 7.26), y superior a 9.7% (HR=10.46, IC 95%: 7.62 - 14.37). Y por mortalidad cardiovascular (HR=1.14, IC 95%: 1.07 -1.21).	En pacientes con valores de hemoglobina glicosilada ≤6.9% tenían el doble de riesgo de muerte, elevándose cada vez más conforme lo hacía la HbA1c.
Yang et Al.	Estudio de cohortes prospectivo	Estudiar la interrelación entre el tabaquismo y la diabetes con el riesgo cardiovascular	Los diabéticos grandes fumadores contaban con un riesgo mayor (HR 1.45, IC 95%: 1.17–1.78) que los fumadores no diabéticos (HR 1.20, IC 95%: 1.01–1.42 p interacción=0.006). A su vez, los diabéticos no fumadores, con >5 FRCV, no tenían un riesgo mucho mayor que los fumadores sin diabetes (HR, 0.93).	La diabetes y el tabaquismo interactúan entre ambos en cuanto al riesgo cardiovascular aumentado, y el efecto positivo del manejo de los FRCV en diabéticos se reducía al fumar.
Rawshani et Al.	Estudio de cohortes retrospectivo	Investigar el riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares en sujetos con diabetes tipo 2.	Hallaron que los que mantuvieron un buen control de sus FRCV, contaban con un riesgo por mortalidad de cualquier causa (HR=1.06, IC 95%: 1.00 - 1.12), viendo reducido su riesgo de infarto agudo de miocardio (HR=0.84, IC 95%: 0.75 - 0.93), y de ictus (HR=0.95, IC 95%: 0.84 - 1.07).	Los diabéticos tipo 2 con adecuado control, de al menos 5 factores, no incrementaron su riesgo de morbilidad en comparación con los controles.

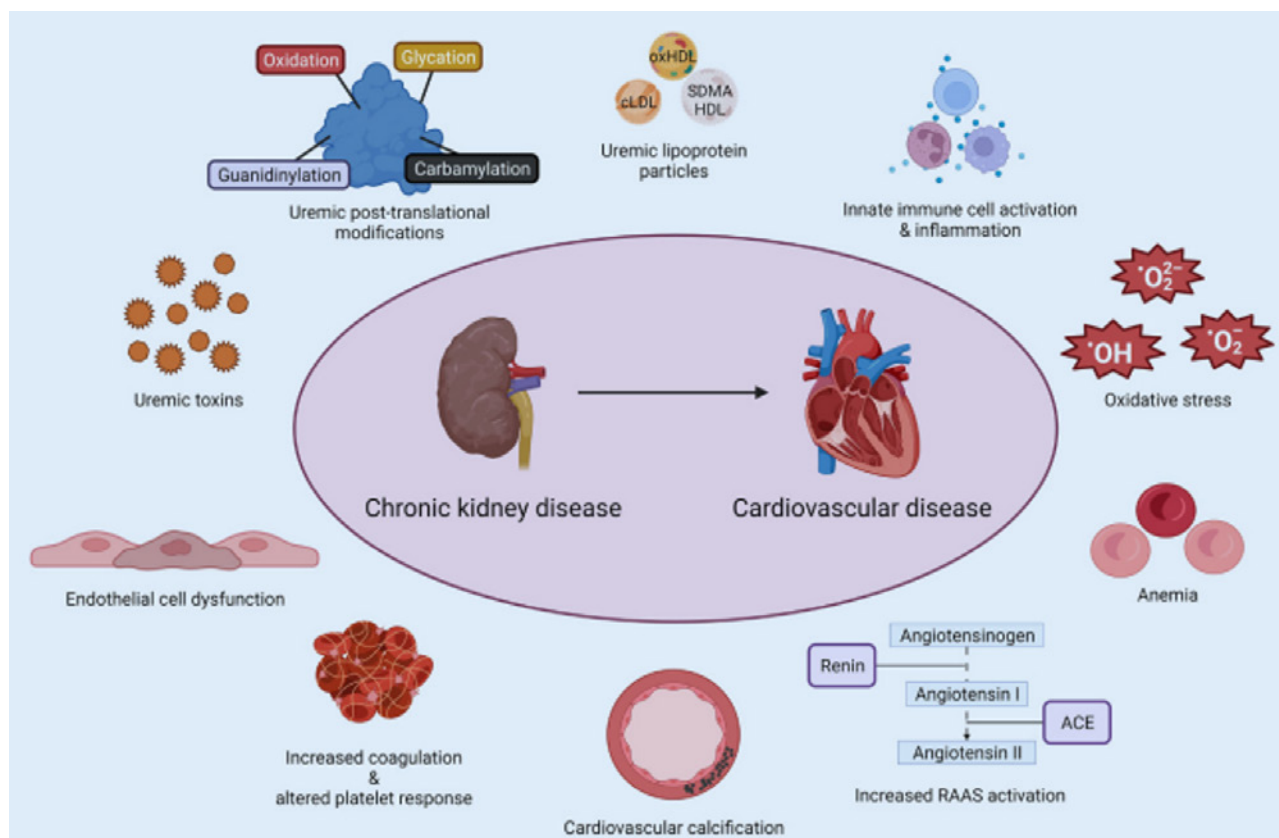
Papel del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) está considerablemente relacionada con la ECV, debido a mecanismos comunes que comparten, según los estudios que se citan a continuación.

En 2024, publicaron en Alemania la revisión de Vondenhoff et Al.²⁵ donde incluían información relevante acerca del riesgo cardiovascular en pacientes con la función renal alterada. Aquí se estudia con detenimiento el impacto de los factores clásicos y específicos involucrados en la etiopatogenia cardiovascular. Se ha visto que hasta el 40-45% de las muertes en estadios avanzados 3b-4 de ERC son debidos al desarrollo de ECV, siendo su principal causa de mortandad, más en concreto por infarto agudo de miocardio (IAM). La aterosclerosis es un factor prevalente en la ERC, facilitando su progresión, demostrable por ejemplo en la menor supervivencia tras sufrir un IAM. El tabaquismo como factor, influye en la progresión renal y de ECV, constatándose una disminución de la albuminuria en aquellos que cesan su hábito tabáquico. Los valores alterados de colesterol LDL y HDL también influyen en el papel aterogénico y en el avance de la ERC. Por ello, se insiste en el tratamiento con estatinas a los pacientes mayores de 50 años y que presenten estadios avanzados 3-5 de ERC, como advierten las guías clínicas KDIGO y ESC 2023. Según esta última, se recomienda en aquellos pacientes con

ERC en estadio 3 llevar un control de colesterol LDL por debajo de 70 mg/dL, y en los pacientes con estadio 4-5 es aconsejable mantenerlo por debajo de 55 mg/dL. Con respecto a la diabetes, el estudio ACCORD obtuvo que en los pacientes con ERC y un control estricto de su diabetes con HbA1c del 6% tenían una mayor mortalidad por cualquier causa (HR=1.31, IC 95%: 1.06–1.60), y también cardiovascular (HR=1.41, IC 95%: 1.05–1.89), que los que presentaban un control con valores entre 7-7.9%, por lo que no recomendaron en ellos el control estricto de la glucosa. Aun así, KDIGO en 2022 aconsejó que se personalizara el ajuste según cada paciente, para prevenir el riesgo de hipoglucemias con HbA1c entre 7-8%, pudiendo rebajarse hasta 6,5% en jóvenes. En referencia a la HTA, el ensayo SPRINT incluyó un subgrupo con ERC, con filtrados glomerulares de 20-60 mL/min/1.73m². Hallaron que el control de la TA con cifras por debajo de 120 mmHg conseguía un descenso en la mortalidad por cualquier causa (HR=0.72, IC 95%: 0.53–0.99), y de eventos cardiovasculares (HR=0.72, IC 95%: 0.53–0.99). En cuanto a los mecanismos específicos, cabe destacar el papel de las toxinas urémicas acumuladas en el torrente sanguíneo, y de las especies reactivas de oxígeno, en el desarrollo de ECV. Las modificaciones urémicas que tienen lugar después del proceso biológico de la traducción, con la acumulación de urea, guanidinas y productos de la glicación avanzada, incrementan el riesgo de ECV. Esto sucede mediante mecanismos aterotrombóticos, de

Ilustración 9: Mecanismos específicos implicados en el aumento de riesgo cardiovascular en pacientes con ERC²⁵.



estrés oxidativo, inflamación y fibrosis en la ERC. Tiene lugar una activación de la inmunidad celular innata, que desemboca en sustancias proinflamatorias, como interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa y proteína C reactiva, producidas en su mayoría por monocitos y células endoteliales. Otro mecanismo implicado es la disfunción endotelial, debido a la barrera natural que supone el endotelio en los vasos, filtrando e impidiendo el paso de sustancias dañinas. Esta alteración favorece los mecanismos ateroscleróticos, inflamatorios, trombóticos y vasoconstrictores. También participan estados pro coagulativos y anomalías en la respuesta plaquetaria, a causa de la elevación de factores de coagulación como el factor III o tisular, y de una disminución de anticoagulantes como las proteínas C y S. Según el metaanálisis Baaten et Al. se produce una disminución de la adhesión plaquetaria y un aumento del tiempo de hemorragia. Mientras que otros estudios muestran una agregación plaquetaria aumentada o incluso una función normal de las plaquetas, por lo que es un aspecto para profundizar. Otro factor clave es la calcificación vascular, por la disregulación mineral ósea que tiene lugar en el riñón. Hay que destacar la calcificación de la capa media de las arterias, que eleva de forma importante la morbilidad. En estos pacientes, se da una activación crónica y prolongada del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), con un aumento del flujo sanguíneo renal e hipertensión debido a la liberación prolongada de catecolaminas. Por último, la anemia se asocia con una disminución en la liberación de eritropoyetina por el riñón, así como un déficit en hierro y en su absorción. Según el estudio NADIR3, los pacientes en ERC estadio 3 que presentaron anemia, tenían tasas mayores de hospitalización y riesgo cardiovascular, además de una progresión acelerada de su enfermedad.

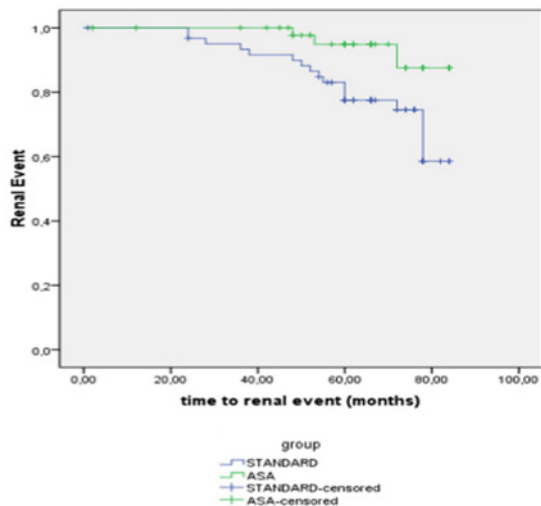
Holzmann et Al.²⁶ publicaron en 2015, en la Sociedad Europea de Cardiología, un estudio sobre el riesgo cardiovascular en ERC a diez años. Se llevó a cabo con una población de pacientes de Estocolmo. Según los registros, tenían ERC en estadio moderado y severo, con filtrados glomerulares menores de 60 ml/min/1.73m². El volumen total de individuos que participaron fue de 295.191, siendo el 46% mujeres. En el transcurso de diez años tuvieron lugar 4290 fallecimientos por causas cardiovasculares. Arrojó datos de relevancia como que el riesgo de mortalidad cardiovascular a diez años en los sujetos varones con ERC moderada es del 8.4% (IC 95%: 7.20–9.68), mientras que en el estadio severo fue del 16.7% (IC 95%: 8.06–25.3), en comparación con las pacientes mujeres, que tuvieron un riesgo del 2.2% (IC 95%: 1.83–2.63) en ERC moderada y del 10.2% (IC 95%: 1.73–18.7) en ERC severa. Añadieron la edad al cálculo del riesgo, mostrando que los sujetos con ERC moderada y edades comprendidas entre 50-59 años tenían un riesgo a diez años de mortalidad cardiovascular del 6.3% (IC 95%: 4.51-8.01) en varones y del 1.5% (IC 95%: 1.01-1.99) en mujeres. Mientras que en la franja

de edad de 60-65 años y ERC moderada, el riesgo en varones fue del 11.5% (IC 95%: 9.50–13.6) y en mujeres del 3.4% (IC 95%: 2.68-4.23). Luego, en la categoría de ERC severa, para los pacientes entre los 50-59 años, el riesgo para ellos fue del 15.2% (IC 95%: 2.92–27.4) y para ellas del 5.9% (IC 95%: -5.3–17.1). Asimismo, para finalizar, en la franja de edad de 60-65 años, tanto para hombres como para mujeres el riesgo de mortalidad cardiovascular hallado fue bastante superior, del 27.3% (IC 95%: 8.66–45.9) y del 20% (IC 95%: -0.24-40.2) respectivamente. En un modelo ajustado multivariable, se vio que la ERC estaba fuertemente asociada con la mortalidad cardiovascular tanto para pacientes diabéticos como para enfermos cardiovasculares (HR=2.3, IC 95%: 2.0–2.6). Por lo tanto, se objetivó que aquellos con ERC sin diabetes ni ECV duplicaban el riesgo de mortalidad, en comparación con los sanos. Además, el riesgo de mortalidad cardiovascular se cuadruplicaba (HR=4.1, IC 95%: 3.8–4.5) en diabéticos sin ERC ni ECV, mientras que se multiplicaba por seis (HR=6.2, 95% IC: 5.7–6.7) en sujetos con ECV, aunque sin ERC ni diabetes. En los que presentaron dos de estos tres últimos factores, el riesgo se disparaba diez veces. Como conclusión, este estudio aclara que, aunque los pacientes con ERC moderada tienen un riesgo cardiovascular superior a diez años (HR=2.3, IC 95%: 2.0–2.6), sólo aquellos con ERC severa tienen un riesgo equivalente (HR=5.5, IC 95%: 3.3–8.9) a los individuos que ya padecen diabetes o que han sufrido alguna ECV con anterioridad.

En 2018, Goicoechea et Al.²⁷ examinaron el papel de la aspirina como prevención primaria con el fin de valorar si detenía la progresión de ERC y ofrecía un papel cardioprotector. Para la elaboración de este estudio, se hizo un ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico y prospectivo. Participaron un total de 111 pacientes, con filtrados glomerulares de entre 15 y 60 mL/min/1.73m² y sin antecedentes personales de ECV. El seguimiento medio fue de 64.8 meses, durante los cuales, a 50 se les dio tratamiento con aspirina a dosis de 100mg/día, y a 61 el tratamiento habitual. Registrándose en el grupo control 17 eventos cardiovasculares, de los cuales 7 fueron IAM, 4 insuficiencias cardíacas, 3 enfermedad arterial periférica, 2 ictus y una muerte por IAM. Mientras que, en el grupo en tratamiento con aspirina, tuvieron lugar 4 ictus y una insuficiencia cardíaca. Con estos datos, no se evidenció un descenso significativo del riesgo en el grupo de tratados con aspirina (HR=0.396, IC 95%: 0.146–1.076, p = 0.069) en cuanto al objetivo primario de muerte cardiovascular, síndrome coronario agudo, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial periférica. En contraposición, sí que se encontraron evidencias en cuanto al objetivo secundario, con una reducción del riesgo de eventos coronarios. Esto se debe a que 8 de los controles sufrieron un evento coronario, pero ninguno de los tratados con aspirina se vio afectado (log-rank 5.997; p = 0.014). En lo referente a la afectación renal, 17 de los controles tuvieron complicaciones, al

duplicarse la creatinina o descender a la mitad su filtrado glomerular, aunque este hecho sólo ocurrió en tres de los tratados con aspirina (log-rank, 5.849, $p = 0.016$). Tras analizar los resultados en un modelo ajustado por edad, afectación diabética y función renal, se infiere que la prevención primaria con aspirina sí que conlleva una mejora del riesgo de progresión de ERC (HR=0.272; IC 95%: 0.075–0.955; $p = 0.042$), aunque este efecto se anulaba al añadir los valores de albuminuria al cálculo.

Ilustración 10: Curva de Kaplan – Meier en referencia a los eventos renales sufridos en ambos grupos²⁷.



En 2023, en la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), presentaron la revisión Castillo et Al.¹¹ donde explicaron el papel nefroprotector de los inhibidores del cotransportador sodio - glucosa tipo 2 (iSGLT2) en pacientes con ERC. Estos fármacos facilitan la eliminación de la glucosa por vía urinaria, demostrándose en varios ensayos su efecto cardiovascular positivo. Se ha detallado hasta una disminución del riesgo del 47% para dapagliflozina, del 46% para empagliflozina y del 40% para canagliflozina, en beneficio de diabéticos con ERC, y en diversos grados tanto de filtrado glomerular como de albuminuria. En los individuos con ECV establecida o riesgo cardiovascular alto, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca, se recomienda la prescripción de los iSGLT2 o los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) por su papel cardioprotector. El estudio ENRICA determinó que la prevalencia de ERC se incrementa conforme lo hacen los FRCV. En ERC no diabética, el estudio DAPA-CKD demostró una reducción del riesgo, tanto a nivel renal como cardiovascular, del 39% con la utilización de dapagliflozina. En cuanto al estudio EMPA-KIDNEY, se demostró que la empagliflozina reducía el riesgo de progresión renal, así como de mortalidad cardiovascular en hasta un 28%, independientemente de si tenían diabetes.

Tabla III: Estudios analizados sobre la relación de la enfermedad renal crónica y el riesgo cardiovascular en los pacientes.

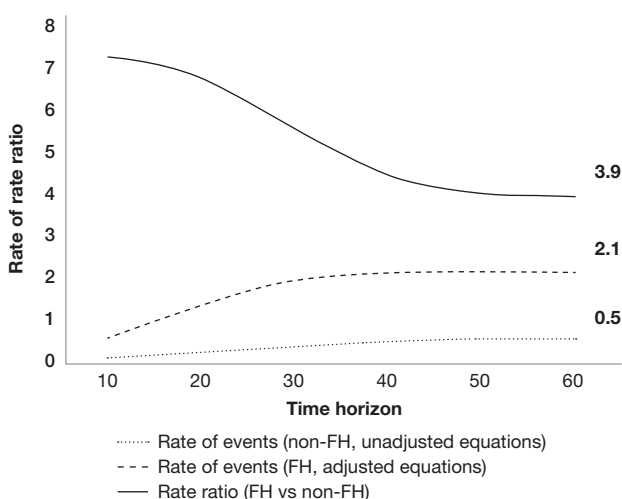
Autores	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Vondenhoff et Al.	Revisión sistemática	Explicar los mecanismos implicados en el riesgo cardiovascular específico en la ERC, así como el asociado a los FRCV clásicos.	Se determinan como factores específicos las toxinas urémicas, la activación de la inmunidad celular innata, la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la hipercoagulabilidad, la alteración plaquetaria, la calcificación valvular, la anemia y la activación del SRAA en el riesgo cardiovascular.	La importancia del estudio de dichos mecanismos para afinar en la terapéutica reductora de riesgo en la ERC, así como el desarrollo de terapias dirigidas.
Holzmann et Al.	Estudio de cohorte retrospectiva	Establecer el riesgo de mortalidad cardiovascular a diez años en pacientes con ERC moderada y severa	Los pacientes con ERC moderada y severa tienen un riesgo mortalidad cardiovascular a diez años del 3.9 y del 14%, siendo menor en mujeres. Los que sólo tienen diabetes (HR=4.1) o historia previa de ECV (HR=6.2), tienen un riesgo dos o tres veces mayor que los ERC moderado (HR=2.3). Se iguala en aquellos con ERC severa (HR=5.5), comparado con diabetes ó ECV.	El hecho de padecer ERC moderada es un factor de riesgo de mortalidad, pero solo en estadios severos es equiparable al elevado riesgo que ya presentan diabéticos ó pacientes con ECV.
Goicoechea et Al.	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico y prospectivo	Examinar la prevención primaria con aspirina en la afectación cardiovascular y renal de pacientes con ERC	No se evidenció un descenso significativo del riesgo en el grupo de tratados con aspirina (HR=0.396, IC 95%: 0.146–1.076, $p = 0.069$) aunque sí para eventos coronarios (log-rank 5.997; $p = 0.014$). En un modelo ajustado por edad, afectación diabética y función renal, se infiere que la aspirina mejora el riesgo de progresión de ERC (HR=0.272; IC 95%: 0.075–0.955; $p = 0.042$)	No se recomienda la prevención primaria con aspirina de forma general, aunque podría tomarse para reducir el riesgo de IAM en pacientes con ERC y enlentecer su progresión.
Castillo et Al.	Revisión sistemática	Explicar el papel protector de los fármacos iSGLT2, tanto a nivel cardiovascular como renal.	Se demostró una reducción del riesgo del 47% para dapagliflozina, del 46% para empagliflozina y del 40% para canagliflozina. Según el estudio DAPA-CKD, del 39% gracias a dapagliflozina, y según el estudio EMPA-KIDNEY, del 28% para empagliflozina.	Se recomienda el uso de iSGLT2 en pacientes con ERC ya que retrasan su progresión, y tienen un papel cardioprotector para los pacientes con diabetes.

Papel del riesgo cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia.

Los siguientes estudios aquí mencionados plantean la relación del alto riesgo cardiovascular al que se ven expuestos los afectados por esta enfermedad.

En la revisión Villa et Al.²⁸ publicada en 2017, cuyo objetivo es analizar y predecir el riesgo cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) mediante el uso de ecuaciones de riesgo. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica para distinguir artículos que informaran sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con HF, seleccionando aquella publicación que proporcionaba la estimación más fiable del riesgo cardiovascular. A partir de las odds ratios de esta publicación, se calculó una proporción de tasas de eventos cardiovasculares (RR) comparando pacientes con HF y aquellos sin esta patología. Se ajustaron los riesgos de eventos cardiovasculares predichos (RR), basados en ecuaciones de riesgo para aquellos sin HF pero con hiperlipidemia. Y utilizaron esta proporción para mostrar el riesgo cardiovascular específico en individuos con HF. Luego, se empleó un modelo analítico de decisiones que añadía estos riesgos ajustados para pronosticar el riesgo cardiovascular a diez años y a lo largo de toda la vida. La combinación de la proporción de tasas de ECV (RR 7.1, IC 95%: 5.7–8.7), con los riesgos cardiovasculares predichos en el modelo analítico de decisiones, proporcionó estimaciones del riesgo a diez años del 45% y a lo largo de la vida de un 88%. Esto se calculó para pacientes con HF participantes del estudio RUTHERFORD-2. De acuerdo con esta proporción inicial (RR=7.1), se proyectó que las personas con HF tendrían 3.9 veces más eventos en toda su vida en comparación con aquellos sin HF, para un perfil de riesgo parecido. El análisis también proyecta que prácticamente todos los pacientes con HF, independientemente de la prevención primaria o secundaria que tuvieran, experimentarán al menos un evento cardiovascular en algún momento de su vida. Esto sugiere una alta carga de riesgo a lo largo del tiempo en esta población.

Ilustración 11: Predicción de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemia familiar comparados con individuos sanos, durante el seguimiento²⁸.

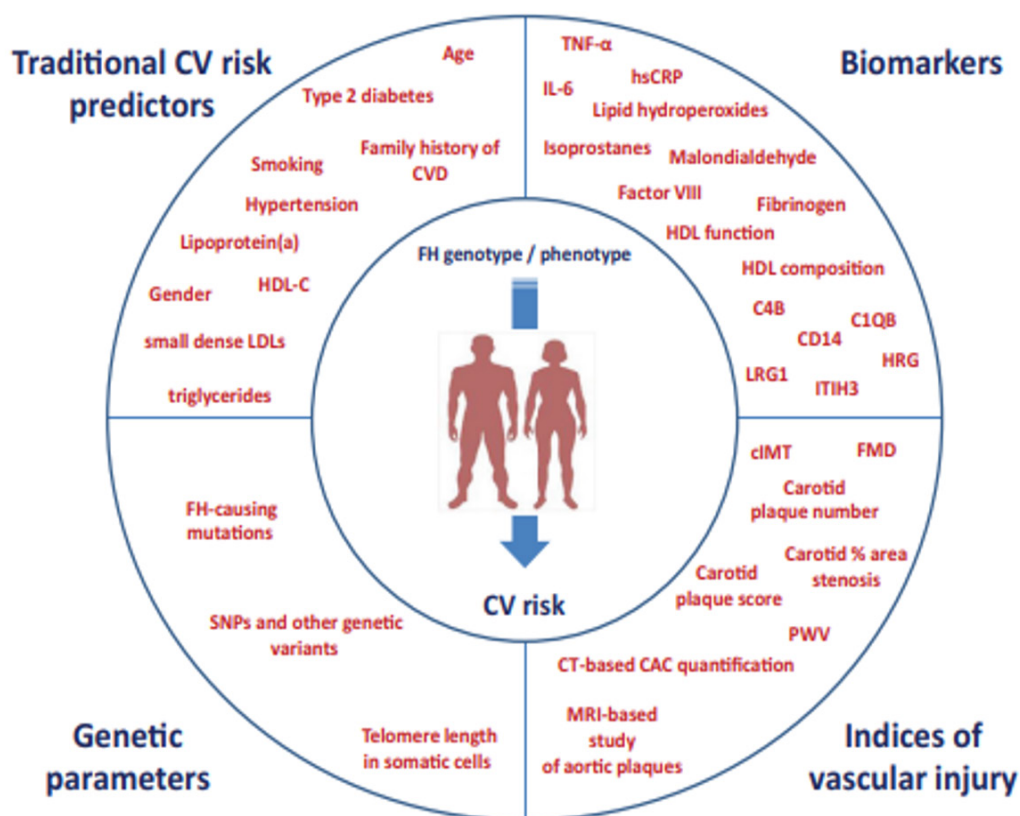


Bianconi et al.²⁹ en 2021 publicó esta revisión sistemática donde plantean el origen del riesgo cardiovascular en la población con HF. Estudiaron los factores clásicos involucrados, determinando que los pacientes con antecedentes familiares en primer grado y/o antecedentes personales de ECV tienen un riesgo significativamente mayor de morbilidad cardiovascular. Establecieron la edad como uno de los factores predictores más asociados con el riesgo. Los individuos con HF heterocigota de entre 20-39 años son los que mayor riesgo de mortalidad presentan, según una revisión sistemática de 17 estudios observacionales. En cuanto al sexo, se habla de que, aunque es un predictor de ECV, no está tan claro que lo sea en la población con HF, refiriendo que no hay tanta información sobre las pacientes mujeres como la hay de los hombres. Sobre el tabaco, como factor independiente de riesgo ECV, encontraron evidencia de la reducción de riesgo al cesar de fumar, según una cohorte analizada de 2400 pacientes con HF. En cuanto a los estudios de HTA, observaron que existe un alto riesgo de ECV, pero también que su presencia era más común en aquellos pacientes con historia personal de ECV en comparación con aquellos que no. Sin embargo, la DM2 parece no estar en asociación con el aumento de riesgo de ECV en las personas con HF, evidenciando la contraposición de algunos estudios. A su vez, se ha asociado un riesgo cardiovascular aumentado en los individuos con niveles plasmáticos bajos de colesterol HDL y niveles altos de la ratio colesterol total/HDL. Tampoco se observó una evidencia clara entre la asociación independiente del riesgo cardiovascular en los pacientes con HF y el aumento plasmático de los triglicéridos. Por último, entre los factores clásicos de riesgo, la lipoproteína a se encontró elevada en un 30-50% de los pacientes con HF, por lo que puede implicar significativamente un riesgo cardiovascular superior. Según varias publicaciones, otro factor predictor de ECV podrían ser las mutaciones genéticas, desde polimorfismos nucleótidos simples hasta variantes genéticas que alteran el metabolismo de las partículas LDL. Se ha planteado la longitud de los telómeros como influyente en la expresión del fenotipo de la enfermedad y su riesgo cardiovascular. Pese a ello, no está bien definido cuáles son las mutaciones que elevan el riesgo, siendo un tema pendiente de mayor investigación. La inflamación se ha identificado como un factor clave en la aterosclerosis de pacientes con HF. Se ha observado que los niveles de mediadores inflamatorios, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, son más altos en pacientes con HF no tratados. Aunque no se ha clarificado si la inflamación continúa en pacientes con HF después de comenzar el tratamiento hipolipemiente. Es necesario realizar más investigaciones para determinar si la medición de biomarcadores de inflamación sistémica puede ser útil para predecir el riesgo de ECV en esta población. Se han encontrado anomalías en la hemostasis que pueden aumentar el riesgo de ECV en los pacientes con

HF, así como una mayor actividad plaquetaria y niveles elevados de factores de coagulación como el factor VIII y el fibrinógeno. También se han identificado seis nuevas proteínas, como la proteína 4B ó el subcomponente C1q del complemento, que podrían ser útiles para detectar

mayor riesgo cardiovascular en HF. Estas proteínas están asociadas inversamente con la acumulación de placa en las arterias en personas con HF tratadas con estatinas. Su medición en la sangre podría ayudar a clasificar de manera más precisa el riesgo de ECV.

Ilustración 12: Factores de riesgo cardiovascular, tanto los emergentes como los clásicos, en individuos con HF²⁹.



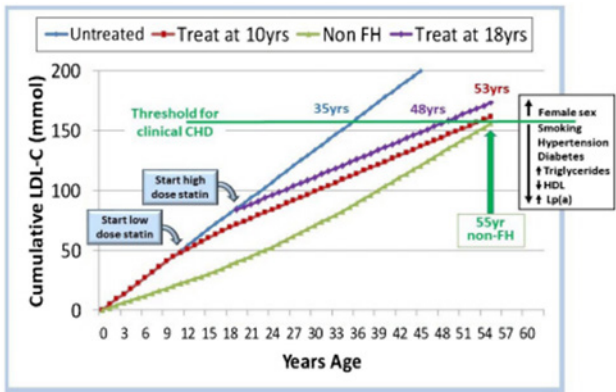
En 2019, en el artículo Sharifi et Al.³⁰ se habla acerca del riesgo cardiovascular en sujetos con HF, contraponiendo la herencia poligénica con monogénica. Se cuestiona la afectación cardiovascular temprana en aquellos con herencia monogénica. Sharifi et Al. habla de la edad promedio a la que sufren una enfermedad coronaria, que suele ser a los 45 años para ellos, y 55 años para ellas. La gravedad de la aterosclerosis en los pacientes con HF está vinculada con la duración y la magnitud del colesterol LDL, presente desde el nacimiento en pacientes con HF monogénica. Esta carga acumulada de LDL desde que nacen se calcula multiplicando el LDL habitual por la edad. De acuerdo con el estudio de ADN de Simon Broome, en el cual se analizaron a 410 participantes con HF, se estableció que los que presentaban una mutación causante de HF tenían un riesgo de ECV mayor (OR=1.84) que los que no presentaban mutación alguna. Además, se observó que en la hipercolesterolemia poligénica, aunque fuera destacable la genética, los predictores ambientales también eran indicativos de riesgo. Esto se debe a su implicación en los altos valores

de LDL a lo largo de la vida. En este artículo se vio que, con la misma carga acumulada de LDL, en un paciente sin HF padecería ECV a los 55 años, mientras que si tuviera HF en heterocigosis alcanzaría este mismo riesgo a los 35 años, y si fuera homocigoto sucedería a los 12.5 años. A su vez, dicha carga de LDL es un 15% menor cuando cumplen 18 años aquellos pacientes HF que han estado tomando estatinas desde que tenían diez, en comparación con los que no la toman. Por el contrario, si empezaron el tratamiento con estatinas a los 18 años, el umbral clínico se alcanzaría a los 48 años en comparación a los 53 años de los que ya la tomaban. Hay más factores involucrados como el hábito tabáquico, la HTA o el sexo. Corroborando esta información, un metaanálisis en el que tuvieron participación 312.000 personas demostró que el hecho de presentar niveles inferiores de LDL desde más jóvenes se relacionaba con un riesgo tres veces menor de padecer ECV por cada unidad de LDL disminuida. Es por ello, que se remarca la importancia de la terapia precoz con estatinas para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con HF.

Tabla IV: Estudios que plantean la influencia de la hipercolesterolemia en el riesgo cardiovascular.

Autores	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Villa et Al.	Revisión sistemática	Predecir el riesgo cardiovascular y establecer un modelo predictor de riesgo ajustado a estos pacientes.	Se ha objetivado para pacientes con el mismo perfil de riesgo, 3.9 veces mayor probabilidad de ECV para aquellos con HF.	Existe un riesgo de morbilidad cardiovascular alto en pacientes con HF, por lo que es importante su diagnóstico y manejo clínico.
Bianconi et Al.	Revisión sistemática	Establecer el riesgo cardiovascular total en la población con HF, y definir los distintos factores implicados	Relación de distintos FRCV tradicionales, biomarcadores y parámetros genéticos en pacientes con HF.	Mayor riesgo cardiovascular en HF, en relación FRCV tradicionales y nuevos parámetros genéticos que se han integrado en escalas de riesgo.
Sharifi et Al.	Revisión sistemática	Plantear el riesgo cardiovascular en HF, de acuerdo con la herencia poligénica y monogénica.	Implicación de la carga acumulada de LDL y de la reducción de riesgo en aquellos pacientes tratados precozmente a los 10 y 18 años con estatinas.	Es de importancia el tratamiento precoz y preventivo en los pacientes con HF monogénica a edades tempranas.

Ilustración 13: Comparativa de la carga acumulada de colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia (los que están sin tratamiento, los que empezaron el tratamiento a los 10 años, y a los 18) y sujetos sanos, durante el período de seguimiento del estudio³⁰.



Discusión

Las enfermedades cardiovasculares tienen una alta incidencia e implican un mayor riesgo en los pacientes crónicos, como se ha podido ver en las enfermedades analizadas en esta revisión.

Es por ello que las distintas publicaciones examinadas determinan que el riesgo para la morbilidad cardiovascular está en aumento en las patologías crónicas. Incidiendo en el beneficio que implicaría el control de los FRCV¹⁷.

En relación con la hipertensión arterial, se ha constatado que las personas jóvenes con HTA ya cuentan con un riesgo superior de morbilidad cardiovascular¹⁸. Y como en aquellos individuos que empeoran su grado de HTA con los años, también elevan su riesgo cardiovascular, pudiendo rebajarlo si consiguen revertir sus valores a la normalidad. Por lo que, el riesgo es proporcional tanto positiva como negativamente¹⁹. En esta revisión, se ha añadido la lipoproteína a como marcador de

interés, demostrándose que incrementa el riesgo cardiovascular de por sí en individuos hipertensos²¹.

En cuanto a la diabetes, numerosos estudios avalan la elevación del riesgo cardiovascular para los pacientes que la padecen. Pudiendo ser de hasta el doble, en relación con la mortalidad por causas cardiovasculares en diabéticos tipo 1. Es de relevancia el control de parámetros como la hemoglobina glicosilada²². A su vez, en la población de diabéticos tipo 2, el control de los diversos FRCV, como el tabaquismo, el ejercicio físico o la hemoglobina glicosilada, podrían tener un efecto bastante positivo en la reducción de riesgo de morbilidad²³. El tabaco como factor interdependiente con la diabetes, implica un riesgo añadido en los pacientes, que controlando sus FRCV, persisten en su hábito tabáquico²⁴.

En referencia a la enfermedad renal crónica, se ha mostrado ampliamente el riesgo cardiovascular que tienen sus pacientes. Como marcadores específicos, se ha planteado el papel preponderante de la acumulación de toxinas urémicas, de las modificaciones post – traduccionales, de la disfunción endotelial, la alteración en la función plaquetaria, la calcificación vascular, la hipercoagulabilidad, el estrés oxidativo, la anemia, la activación persistente del sistema renina angiotensina aldosterona, la inflamación, y por último, la activación patológica de la inmunidad celular innata²⁵. Los pacientes con estadios severos, parecen tener un alto riesgo cardiovascular equivalente al de los pacientes con diabetes o al riesgo que ya padecen los pacientes con antecedentes de ECV²⁶. Pese a que la aspirina a dosis bajas no es una recomendación establecida en la prevención primaria, sí que se puede recomendar para reducir el riesgo de infarto agudo de miocardio y para enlentecer la progresión renal en la ERC²⁷. Cabe destacar el papel protector a nivel renal y cardíaco de los fármacos iSGLT2, recomendados en ERC diabética, por su beneficio demostrado en cuanto a la mortalidad cardiovascular y progresión renal¹¹.

Con respecto a la hipercolesterolemia familiar, calcularon que existía un riesgo superior de eventos cardiovasculares, de hasta 3.9 veces más probable²⁸. Se describen factores de riesgo emergentes, que podrían ser de utilidad en la práctica clínica. Estos constan de parámetros genéticos como la longitud de los telómeros. También de biomarcadores, que se encuentran elevados en estos pacientes, como la interleucina-6 o el factor VIII de coagulación entre otros²⁹. En la misma línea de investigación, parece ser beneficioso el tratamiento precoz con estatinas, comenzando a la edad de diez años en pacientes con HF, con el objetivo de reducir su riesgo de morbimortalidad cardiovascular³⁰.

Es decir, las patologías crónicas aquí descritas, contemplan un riesgo cardiovascular superior por el hecho de padecerlas. Es significativo el papel en la prevención, tanto en la identificación de marcadores predictores de riesgo como del estadio evolutivo en el que se encuentren. En la atención clínica a estos pacientes crónicos se podría valorar la toma de medidas preventivas con el objetivo de reducir su riesgo cardiovascular, siguiendo las recomendaciones de las últimas guías clínicas.

Es de especial relevancia, el manejo clínico de los pacientes en situación de cronicidad desde la Atención Primaria, ya que suele ser el primer contacto que tienen con los servicios sanitarios. La cronicidad es una

situación sanitaria que va a ir en aumento debido al incremento en la esperanza de vida de la población y la concomitancia con otras patologías. En base a ello, es de vital importancia dotar de recursos a la Atención Primaria en pleno siglo XXI, pues controlando los factores de riesgo en pacientes crónicos se pueden evitar gran cantidad de eventos cardiovasculares, potencialmente productores de discapacidad y mortalidad.

Conclusiones

1. Las enfermedades crónicas, aquí estudiadas, revisten un riesgo cardiovascular superior al que presenta la población general.
2. Es de importancia la identificación de marcadores predictores de riesgo cardiovascular con el fin de establecer dianas terapéuticas.
3. En la evolución de estas enfermedades crónicas, cabe destacar la utilidad de implementar medidas preventivas reductoras de riesgo.
4. La cronicidad es una situación sanitaria en aumento y el papel de la Atención Primaria es clave en el manejo de los factores de riesgo cardiovascular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Poznyak AV, Sadykhov NK, Kartuesov AG, Borisov EE, Melnichenko AA, Grechko AV, et al. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment. *Front Cardiovasc Med*. 22 de agosto de 2022;9:959285.
- Ramírez-Manent JL, Tomás-Gil P, Coll-Villalonga JL, Martí-Llitas P, López-González AA, Paublini H. Relationship between atherogenic dyslipidemia and lipid triad with scales that assess non alcoholic liver disease in 418,343 spanish workers. *Academic Journal of Health Sciences* 2023; 38 (6):66-73 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.06.66
- Arrieta F, Pedro-Botet J, Iglesias P, Obaya JC, Montanez L, Maldonado GF, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk: an update of the recommendations of the Diabetes and Cardiovascular Disease Working Group of the Spanish Society of Diabetes (SED, 2021). *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis* 2022;34(1):36-55.
- Mortazavi SG, Ramesh C, Dharshini NM. Drug utilization and evaluation of antihypertensive medications among patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus in a tertiary care hospital, India. *Academic Journal of Health Sciences* 2022;37(1):118-22 doi: 10.3306/AJHS.2022.37.01.118
- Tinoco LAV, Torres RSL, Villacís PAB, Mora HIA, Rivera JAA, Lloay ASP, et al. Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular. 2022 ;17(6). Disponible en: <https://zenodo.org/record/7406818>
- World Health Organization. Hipertensión arterial 2023 Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Hattiwale S, Jargar JJ, Hattiwale HR, AhmedMM, Nazee M. Status of non-enzymatic antioxidant vitamins (C and E) in patients either with type 2 diabete mellitus or hypertension alone and coexisted diabetes and hypertension. *Academic Journal of Health Sciences* 2022;37(4):47-51 doi: 10.3306/AJHS.2022.37.04.47
- Colom C, Rull A, Sanchez-Quesada JL, Pérez A. Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus: Epidemiology and Management of Cardiovascular Risk. *JCM*. 2021;10(8):1798.
- Sharma A, Mittal S, Aggarwal R, Chauhan MK. Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment. *Futur J Pharm Sci* 2020;6(1):130.
- Chilton RJ, Dungan KM, Shubrook JH, Umpierrez GE. Cardiovascular risk and the implications for clinical practice of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *Primary Care Diabetes* 2020;14(3):193-212.
- M. J. Castillo Moraga, Turégano-Yedro M, Pallarés-Carratala V. Manejo clínico-práctico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con enfermedad renal crónica. *SEMERGEN* 2023;49(102020):9.
- Ramírez-Manent JL, Tomás-Gil P, Coll-Villalonga JL, Martí-Llitas P, López-González AA, Paublini H. Relationship between atherogenic dyslipidemia and lipid triad with scales that assess non alcoholic liver disease in 418,343 spanish workers. *Academic Journal of Health Sciences* 2023; 38 (6):66-73 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.06.66
- Li X, Lindholm B. Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2022;53(10):730-9.
- Provenzano M. Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2019;20(4):209.
- World Health Organization. Enfermedades crónicas 2023 Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/non-communicable-diseases>
- Instituto Nacional de Estadística. Estado de salud en las enfermedades crónicas [Internet]. 2020 Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926692949&p=%2F&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888
- Kubica A, Pietrzykowski Ł, Michalski P, Kasprzak M, Ratajczak J, Siódmiak J, et al. The occurrence of cardiovascular risk factors and functioning in chronic illness in the Polish population of EUROASPIRE V. *Cardiol J*. 2022;VM/OJS/J/91163.
- Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, Shimbo D, Viera AJ, Allen NB, et al. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. *JAMA*. 2018;320(17):1774.
- Peng X, Jin C, Song Q, Wu S, Cai J. Stage 1 Hypertension and the 10-Year and Lifetime Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Real-World Study. *JAHA*. 2023;12(7):e028762.
- Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Wamil M, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *The Lancet*. 2021;398(10305):1053-64.
- Rikhi R, Bhatia HS, Schaich CL, Ashburn N, Tsai MY, Michos ED, et al. Association of Lp(a) (Lipoprotein[a]) and Hypertension in Primary Prevention of Cardiovascular Disease: The MESA. *Hypertension*. 2023;80(2):352-60.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1972-82.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633-44.
- Yang Y, Peng N, Chen G, Wan Q, Yan L, Wang G, et al. Interaction between smoking and diabetes in relation to subsequent risk of cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):14.
- Vondenhoff S, Schunk SJ, Noels H. Increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Herz*. 2024;49(2):95-104.
- Holzmann MJ, Carlsson AC, Hammar N, Ivert T, Walldius G, Jungner I, et al. Chronic kidney disease and 10-year risk of cardiovascular death. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(11):1187-94.
- Goicoechea M, De Vinuesa SG, Quiroga B, Verde E, Bernis C, Morales E, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Patients: a Multicenter Randomized Clinical Trial (AASER Study). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(3):255-63.
- Villa G, Wong B, Kutikova L, Ray KK, Mata P, Bruckert E. Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2017;3(4):274-80.
- Bianconi V, Banach M, Pirro M. Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021;31(4):205-15.
- Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(6):43.



www.ramib.org

Junta Directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

President Excm. Sr. Joan Besalduch Vidal
Vicepresident Àngel Arturo López González
Secretari General Javier Cortés Bordoy
Vicesecretari Sebastian Crespí Rotger
Tresorer Joan Benejam Gual
Bibliotecària Antonia Barceló Bennasar

Acadèmics d'honor

2007 - Excm. Sr. Ciril Rozman, Premi Jaime I
2021 - Excm. Sr. Oriol Bonnín Gubianas, Doctor Honoris Causa per la UIB

Acadèmics numeraris

M. I. Sra. Juana M. Román Piñana
M. I. Sr. Josep Tomàs Monserrat
M. I. Sr. Bartomeu Anguera Sansó
M. I. Sr. Alfonso Ballesteros Fernández
M. I. Sr. Ferran Tolosa i Cabaní
M. I. 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
Excm. 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
M. I. Sr. Josep M^a Vicens Gómez
M. I. Sr. Rafael Morales Soriano

Acadèmics supernumeraris

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

Acadèmics emèrits

M.I. Sr. Arnau Casellas Bernat



www.ramib.org

Protectors de la Reial Acadèmia

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

Benefactors de la Reial Acadèmia

Salut i Força

Patrocinadors de la Reial Acadèmia

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

MEDICINA BALEAR

www.medicinabalea.org