

ACADEMIC JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

MEDICINA BALEAR

Comparison of Doppler Uterine Artery Findings in the First and Second Trimesters
with the Risk of IUGR in IVF Twins Versus Non-IVF Twins

Relations between morphological characteristics,
basic and specific motor skills in young handball players

Prevalence of malocclusions (posterior crossbite, open bite and deep bite)
in patients at the Fundació MontiSion Solidarià in Palma de Mallorca

Efficacy of Maternal Hydration Therapy Intravenous Fluid Versus Amino Acid Drip
In Increase Amniotic Fluid Volume In Oligohydramnios

The effects of Aflibercept and Ranibizumab in patients
with wet-type age-related macula degeneration

Dieta mediterránea y la salud ginecológica de la mujer

Molecular Analysis Of Integrons Genes In Multidrug Resistance *Klebsiella pneumoniae*

Effect of six-week immobilization on the results of arthroscopic suturing
of the supraspinatus tendon in patients with shoulder joint synovitis

Efficacy of Stage-Matched Intervention Based on The Transtheoretical Model
of Behavior Change in Enhancing High School Students' Readiness to Change
Digital Gaming Behavior: A Randomized Controlled Trial

Evaluation of the diagnostic value of image processing algorithms and artificial intelligence
in diagnosing and locating venous sinus thrombosis compared to 3D, MRV, T2WI sequences

Clinical trial on the level of respiratory protection of IIR surgical and FFP2 filtering face masks
with and without a peripheral sealing device against COVID-19

Balearic Islands case manager nurses' self-perception of their approach to advanced practice

In the search of eternal youth and immortality. The magic masculinizing potion.
(Pre-history of andrology and endocrinology)

Hepatitis B Resolved in Urologist Physician:
Investigation of a Possible Hepatitis B VirusEscape Variant

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 CIENTIFICAS 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

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 2024

Becas **RELYENS-GRUP MED** de rotación externa para MIR, Beca de rotación externa internacional para MIR, Becas de Innovación, Premios de investigación, Premio Camilo José Cela de Humanidades Médicas, Premio *Fundació Mutual Mèdica* al mejor proyecto de tesis doctoral y Certamen Banco Santander de casos clínicos para MIR.

El jurado calificador de los premios y becas convocados por la *Fundació Patronat Científic* del COMIB, reunido el día 7 de noviembre del presente, acordó la concesión de las siguientes becas y premios:

BECAS RELYENS-GRUP MED DE ROTACIÓN EXTERNA PARA MIR

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

- Joan Siquier Padilla, residente de la especialidad de Cardiología en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de tres meses en el Servicio de Cardiología y Unidad UCI Coronaria e Insuficiencia Cardíaca del Hospital Universitari de Bellvitge en Barcelona.
- Bernat Mas Matas, residente de la especialidad de Dermatología en el Hospital Universitario Son Llàtzer, para una estancia de dos meses en el Servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu en Barcelona.

BECA DE ROTACIÓN EXTERNA INTERNACIONAL PARA MIR

Una beca para la estancia en un hospital internacional, dotada de 3.000 euros.

- Natasha Woods Kreisler, residente de la especialidad de Pediatría y Áreas Específicas en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de un mes y medio en el Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del *Hospital for Sick Children (SickKids)* en Toronto, Canadá.

BECAS DE INNOVACIÓN

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

- Carla Soldevila Verdeguer, FEA de Cirugía General y del Aparato Digestivo en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de cuatro semanas en la Unidad de Carcinomatosis Peritoneal del *Mount Sinai Hospital* en Toronto, Canadá.
- Olga Claramonte Bellmunt, FEA de Cirugía General y del Aparato Digestivo en el Hospital Universitario Son Llàtzer, para una estancia de tres meses en el Servicio Cirugía Hepato-Biliar en el *Centre Hépatobiliaire. Hopital Paul Brousse* en Villejuif, Francia.

Desierta la adjudicación de las dos becas para estancias en centros sanitarios nacionales.

PREMIOS DE INVESTIGACIÓN

Tres premios de 1.500 euros.

“Premio Damià Carbó”

Al trabajo científico titulado “*Effects of six months treatment with liraglutide among patients with psoriasis and obesity, beyond metabolic control?*”, presentado por Joana Nicolau, Antoni Nadal, Pilar Sanchis, Cristina Nadal y Lluís Masmiquel.

“Premio Mateu Orfila”

Desierta la adjudicación.

“Premio Metge Matas”

Al artículo “*The coexistence of low albumin levels and obesity worsens clinical outcomes among subjects admitted for sars-cov-2 infection*”, cuyos autores son Joana Nicolau, Irene Rodríguez, Andrea Romano, Keyla Dotres, Antelm Pujol y Lluís Masmiquel.

PREMIO CAMILO JOSÉ CELA DE HUMANIDADES MÉDICAS

Un premio dotado de 1.500 euros concedido al trabajo titulado “La compasión me ha hecho ser más persona y mejor médico”, firmado por María Belén González Gragera.

PREMIO FUNDACIÓ MUTUAL MÈDICA AL MEJOR PROYECTO DE TESIS DOCTORAL

Un premio dotado de 2.000 euros al proyecto titulado “Deterioro cognitivo en la diabetes mellitus tipo 2: relación con las características clínicoepidemiológicas y papel de la dieta con especial referencia a la ingesta de fitato”, presentado por Antelm Pujol Calafat.

CERTAMEN BANCO SANTANDER DE CASOS CLÍNICOS PARA MIR

Tras la exposición de los cinco casos clínicos seleccionados como finalistas, el jurado, reunido el día 14 de noviembre del presente, acordó conceder:

- El primer premio, dotado de 1.000 euros, al caso titulado “Cuando la piel revela el diagnóstico: el rol decisivo del dermatólogo en una paciente con insuficiencia respiratoria grave”, cuya autora es Verónica Fernández Tapia.
- El segundo premio, dotado de 500 euros, al caso titulado “Neumonía necrotizante por SAMS ¿productor de PLV? A propósito de un caso”, cuya autora es Noelia Plaza Mendoza.

ORIGINALS ARTICLES

- Comparison of Doppler Uterine Artery Findings in the First and Second Trimesters with the Risk of IUGR in IVF Twins Versus Non-IVF Twins** 9-15
Ayda Roostaei, Zeinab Safarpour Lima, Fatemeh Rostaminejad Dolatabad, Samaneh Azimi Souteh, Sima Sharif Kazemi
- Relations between morphological characteristics, basic and specific motor skills in young handball players** 16-22
Nikola Radulovic, Ratko Pavlovic, Siniša Nikolic, Ilona Mihajlovic, Erick Burhaein
- Prevalence of malocclusions (posterior crossbite, open bite and deep bite) in patients at the Fundació MontSió Solidarià in Palma de Mallorca** 23-31
Geraldine Isabel Goyo Medina, Mildred Mambiè
- Efficacy of Maternal Hydration Therapy Intravenous Fluid Versus Amino Acid Drip In Increase Amniotic Fluid Volume In Oligohydramnios** 32-39
Khalida Majeed Saeed, Enas Mahmood Yaseen
- The effects of Aflibercept and Ranibizumab in patients with wet-type age-related macula degeneration** 40-47
Selahattin Vural, Sedat Ava, Ferhat Bayer Polat, Uğur Keklikçi
- Dieta mediterránea y la salud ginecológica de la mujer** 48-64
Mercedes Toledo González, Pedro J. Tárraga López, Pedro Javier Tárraga Marcos
- Molecular Analysis Of Integrins Genes In Multidrug Resistance Klebsiella pneumoniae** 65-73
Afrah Mehdi Alwan, Hanaa Naji Abdallah, Alaa Salim Hamzah
- Effect of six-week immobilization on the results of arthroscopic suturing of the supraspinatus tendon in patients with shoulder joint synovitis** 74-79
Serhii Strafun, Serhii Bohdan, Lyubomyr Yuriychuk, Oleksandr Strafun, Ruslan Sergienko
- Efficacy of Stage-Matched Intervention Based on The Transtheoretical Model of Behavior Change in Enhancing High School Students' Readiness to Change Digital Gaming Behavior: A Randomized Controlled Trial** 80-88
Malak Obaid Nghaimesh, Mohammed Baqer Habeeb Abd Ali
- Evaluation of the diagnostic value of image processing algorithms and artificial intelligence in diagnosing and locating venous sinus thrombosis compared to 3D, MRV, T2WI sequences** 89-94
Ghazaleh Jamalipour Soufi, Rahele Kafieh, Fariba Davanian, Iman Adibi, Neda Ramezani, Ali Hekmatnia, Andrew Parviz Zarei, Farzaneh Hekmatnia, Hannaneh Mirgalyebayat
- Clinical trial on the level of respiratory protection of IIR surgical and FFP2 filtering face masks with and without a peripheral sealing device against COVID-19** 95-105
Pere Riutord-Sbert, Thais Cristina Pereira, Teresa Szupiany-Janecek, Joan Ernest de Pedro-Gómez, Diego González-Carrasco, Pilar Tomás Gil, Angel Arturo López-González, Pål Barkvoll
- Balearic Islands case manager nurses' self-perception of their approach to advanced practice** 106-113
Nuria Granado-Morey, Laura Rodríguez-González, Joan Ernest De Pedro-Gómez, Francisco Javier Guerrero-Iborra, Margarita Gómez-Pérez, José Miguel Morales-Asencio

SPECIAL ARTICLE

- In the search of eternal youth and immortality. The magic masculinizing potion. (Pre-history of andrology and endocrinology)** 114-119
Antoni Gelabert Mas

CASE REPORT

- Hepatitis B Resolved in Urologist Physician: Investigation of a Possible Hepatitis B Virus Escape Variant** 120-123
Javier Lucas Tosoratto, Hector Eugercios Escribano



¿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

Comparación de los hallazgos de la arteria uterina mediante Doppler en el primer y segundo trimestre con el riesgo de RCIU en gemelos FIV frente a gemelos no FIV Ayda Roostaei, Zeinab Safarpour Lima, Fatemeh Rostaminejad Dolatabad, Samaneh Azimi Souteh, Sima Sharif Kazemi	9-15
Relaciones entre características morfológicas y habilidades motrices básicas y específicas en jóvenes jugadores de balonmano Nikola Radulovic, Ratko Pavlovic, Siniša Nikolic, Ilona Mihajlovic, Erick Burhaein	16-22
Prevalencia de maloclusiones (mordida cruzada posterior, mordida abierta y mordida profunda) en pacientes de la Fundació Montsió Solidarià de Palma de Mallorca Geraldine Isabel Goyo Medina, Mildred Mambié	23-31
Eficacia de la Terapia de Hidratación Materna: Líquidos Intravenosos Versus Infusión de Aminoácidos en el Aumento del Volumen de Líquido Amniótico en Oligohidramnios Khalida Majeed Saeed, Enas Mahmood Yaseen	32-39
Efectos de Aflibercept y Ranibizumab en pacientes con degeneración macular asociada a la edad de tipo húmedo Selahattin Vural, Sedat Ava, Ferhat Bayer Polat, Uğur Keklikçi	40-47
Dieta mediterránea y la salud ginecológica de la mujer Mercedes Toledo González, Pedro J. Tárraga López, Pedro Javier Tárraga Marcos	48-64
Análisis molecular de los genes integrones de la Klebsiella pneumoniae multirresistente Afrah Mehdi Alwan, Hanaa Naji Abdallah, Alaa Salim Hamzah	65-73
Efecto de la inmovilización de seis semanas en los resultados de la sutura artroscópica del tendón del supraespinoso en pacientes con sinovitis de la articulación del hombro Serhii Strafun, Serhii Bohdan, Lyubomyr Yuriyчук, Oleksandr Strafun, Ruslan Sergienko	74-79
Eficacia de la intervención emparejada por etapas basada en el modelo transteórico del cambio de comportamiento para mejorar la preparación de los estudiantes de secundaria para cambiar el comportamiento de juego digital: un ensayo controlado aleatorio Malak Obaid Nghaimesh, Mohammed Baqer Habeeb Abd Ali	80-88
Evaluación del valor diagnóstico de algoritmos de procesamiento de imágenes e inteligencia artificial en el diagnóstico y localización de la trombosis del seno venoso en comparación con secuencias 3D, MRV, T2WI Ghazaleh Jamalipour Soufi, Rahele Kafieh, Fariba Davanian, Iman Adibi, Neda Ramezani, Ali Hekmatnia, Andrew Parviz Zarei, Farzaneh Hekmatnia, Hannaneh Mirgaloyebayat	89-94
Ensayo clínico sobre el nivel de protección respiratoria frente al COVID-19 de las mascarillas filtrantes IIR surgical y FFP2 con y sin dispositivo periférico de sellado Pere Riutord-Sbert, Thais Cristina Pereira, Teresa Szuplany-Janeczek, Joan Ernest de Pedro-Gómez, Diego González-Carrasco, Pilar Tomás Gil, Angel Arturo López-González, Pål Barkvoll	95-105
Autopercepción de las enfermeras gestoras de casos de las Islas Baleares, de su aproximación a la práctica avanzada Nuria Granado-Morey, Laura Rodríguez-González, Joan Ernest De Pedro-Gómez, Francisco Javier Guerrero-Iborra, Margarita Gómez-Pérez, José Miguel Morales-Asencio	106-113

ARTÍCULO ESPECIAL

A la búsqueda de la eterna juventud y la inmortalidad. La poción mágica masculinizante. (Pre-historia de la andrología y la endocrinología) Antoni Gelabert Mas	114-119
--	---------

ESTUDIO DE CASO

Hepatitis B Resuelta en Médico Urólogo: Investigación de una Posible Variante de Escape del Virus de la Hepatitis B Javier Lucas Tosoratto, Hector Eugercios Escribano	120-123
---	---------

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

Comparison of Doppler Uterine Artery Findings in the First and Second Trimesters with the Risk of IUGR in IVF Twins Versus Non-IVF Twins

Comparación de los hallazgos de la arteria uterina mediante Doppler en el primer y segundo trimestre con el riesgo de RCIU en gemelos FIV frente a gemelos no FIV

Ayda Roostaei ^{ID}, Zeinab Safarpour Lima ^{ID}, Fatemeh Rostaminejad Dolatabad ^{ID}, Samaneh Azimi Souteh ^{ID}, Sima Sharif Kazemi ^{ID}

Department of Radiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding author

Sima Sharif

E-mail: sima_noble@yahoo.com

Received: 24 - VII - 2024

Accepted: 22 - VIII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.9

Abstract

Introduction: This study aimed to compare the outcomes of IVF and natural twin pregnancies in terms of Doppler uterine artery findings to investigate the effect of IVF on IUGR in twins. Access to specific variables can predict this occurrence and prevent it, reducing the risk of morbidity and mortality associated with IUGR and also reducing the financial burden on the healthcare system, as well as improving the quality of life for mothers and their fetuses.

Materials and methods: This study included pregnant women who had twin pregnancies and were referred to the Akbarabadi Hospital between April 1, 2021, and April 1, 2022. The pregnant women were divided into two groups: Group 1, natural twin pregnancies, and Group 2, twin pregnancies resulting from IVF. Pregnant women who were referred to the radiology unit for Doppler uterine artery sonography in the first and second trimesters were included in the study. The sonography was performed by experienced radiologists or under their supervision and with medical indication.

Results: The mean maternal age in the IVF group was 37.52 years, whereas in the natural pregnancy group it was 31 years, revealing a statistically significant disparity ($P=0.021$). The mean fetal weight in the IVF group was 982 grams, whereas in the natural pregnancy group it was 763 grams, although this difference did not reach statistical significance ($P > 0.05$). A total of three cases of IUGR were identified, with 2 cases occurring in the IVF group and 1 case in the natural pregnancy group. Furthermore, none of the cases had a documented history of IUGR.

Conclusion: According to the results of this study, no significant differences were found between the two groups in terms of the Doppler uterine artery indices. Therefore, further studies with a significantly larger sample size are needed to investigate this association more thoroughly.

Key words: Doppler Uterine Artery, IUGR, IVF, Twins.

Resumen

Introducción: Este estudio tenía como objetivo comparar los resultados de la FIV y los embarazos gemelares naturales en términos de hallazgos de la arteria uterina Doppler para investigar el efecto de la FIV en el RCIU en gemelos. El acceso a variables específicas puede predecir esta aparición y prevenirla, reduciendo el riesgo de morbilidad y mortalidad asociado al RCIU y también la carga financiera para el sistema sanitario, además de mejorar la calidad de vida de las madres y sus fetos.

Materiales y métodos: Este estudio incluyó a mujeres embarazadas que tuvieron embarazos gemelares y fueron derivadas al Hospital Akbarabadi entre el 1 de abril de 2021 y el 1 de abril de 2022. Las embarazadas se dividieron en dos grupos: Grupo 1, embarazos gemelares naturales, y Grupo 2, embarazos gemelares resultantes de FIV. Se incluyó en el estudio a las embarazadas que fueron remitidas a la unidad de radiología para la realización de una ecografía Doppler de la arteria uterina en el primer y segundo trimestre. La ecografía fue realizada por radiólogos experimentados o bajo su supervisión y con indicación médica.

Resultados: La edad materna media en el grupo de FIV fue de 37,52 años, mientras que en el grupo de embarazo natural fue de 31 años, lo que revela una disparidad estadísticamente significativa ($P=0,021$). El peso fetal medio en el grupo de FIV fue de 982 gramos, mientras que en el grupo de embarazo natural fue de 763 gramos, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($P > 0,05$). Se identificaron un total de tres casos de RCIU, 2 de ellos en el grupo de FIV y 1 en el de embarazo natural. Además, ninguno de los casos tenía antecedentes documentados de RCIU.

Conclusiones: Según los resultados de este estudio, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a los índices Doppler de la arteria uterina. Por lo tanto, se necesitan más estudios con un tamaño de muestra significativamente mayor para investigar esta asociación más a fondo.

Palabras clave: Arteria uterina Doppler, RCIU, FIV, Gemelos.

Cite as: Roostaei A, Safarpour Lima Z, Rostaminejad Dolatabad F, Azimi Souteh S, Sharif Kazemi S. Comparison of Doppler Uterine Artery Findings in the First and Second Trimesters with the Risk of IUGR in IVF Twins Versus Non-IVF Twins. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 9-15 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.9

Introduction

Color Doppler sonography represents a groundbreaking innovation in ultrasound technology, enabling the assessment of blood flow velocity and direction within blood vessels. One of the primary applications of color Doppler sonography is the examination of blood flow movement within arteries and veins^{1,2}. During this type of sonography, high-frequency ultrasonic waves are transmitted into the body, whereupon they interact with red blood cells, resulting in a change in their wavelength. Upon returning to the device, the alterations in wave patterns generate the color Doppler ultrasound images. The acquired data obtained from this transmission and reflection of ultrasonic waves indicate the blood flow velocity and direction within the examined blood vessels, as well as the presence or absence of stenosis or flow velocity reduction. The Doppler color flow technology is often preferentially utilized over angiography with X-rays. Color Doppler sonography is a precise, safe, non-invasive, painless, and non-pharmacological diagnostic modality³⁻⁵.

Indications for the use of Doppler color flow sonography in obstetrics are as follow: Doppler color flow sonography should be employed by physicians in the following obstetric scenarios: (a) in cases of twin or multiple pregnancies; (b) when fetal growth is suboptimal; (c) in mothers who smoke during pregnancy; (d) In cases where the previous fetus was congenitally malformed; (e) in mothers with a history of miscarriage; (f) in cases of stillbirth in the prior infant; (g) mothers who develop slapped cheek syndrome in the 20th week of pregnancy; (h) or those with a significantly low or high body mass index; (j) in mothers with pre-existing hypertension and/or diabetes⁶.

Intrauterine growth restriction (IUGR) refers to a condition where the fetus fails to achieve its expected growth and development due to suboptimal intrauterine growth, resulting in a smaller than expected birth weight. IUGR poses a risk to the neonate, potentially leading to complications during pregnancy, delivery, and the postnatal period, including: low birth weight, increased risk of cesarean section, increased risk of hypoxia, increased risk of meconium aspiration, which can lead to respiratory distress, pneumonia, and other respiratory complications, polycythemia, hyperviscosity, increased risk of neurological complications, management difficulties during natural labor, hypoglycemia, decreased ability to combat infections, low Apgar score, and difficulty maintaining body temperature regulation^{7,8}. IUGR has multiple etiologies. One of the most common underlying causes is placental dysfunction. The placenta is a vital organ that attaches to the mother and fetus, providing oxygen and essential nutrients to the fetus and removing waste products from the fetus's body. IUGR can also be caused by various maternal factors,

including maternal weight less than 45 kg, poor nutrition during pregnancy, chromosomal abnormalities, substance abuse (alcohol, cigarettes, or recreational drugs), pregnancy-induced hypertension, placental problems, umbilical cord issues, multiple pregnancy, gestational diabetes, oligohydramnios or low amniotic fluid levels, cardiovascular disease, infections such as toxoplasmosis, syphilis, and rubella, renal or respiratory disease, malnutrition or anemia, Sickle cell anemia^{9,10}.

Although IUGR can occur even when the mother is otherwise healthy, there are certain recommendations that mothers can follow to reduce the likelihood of IUGR and increase the chances of having a healthy pregnancy and baby. One of the most critical aspects at this stage is ensuring the accuracy of gestational age estimation¹¹. Despite extensive research, the treatment of IUGR is still accompanied by many challenges, and the most effective treatment approach depends on the severity of the fetal growth restriction and the timing of its onset during pregnancy. Generally, the earlier and more severe the IUGR, the greater the risks to the fetus. If the gestational age is 34 weeks or greater, it may be recommended to induce labor and terminate the pregnancy, as the neonate will be able to survive outside the womb. If the gestational age is less than 34 weeks, maternal follow-up, fetal evaluation, and amniotic fluid assessment are usually undertaken to attempt to prolong pregnancy until at least 34 weeks. In cases where there are concerns about the fetus or mother, immediate termination of pregnancy is recommended. Additionally, prenatal lung maturation is also evaluated before delivery^{12,13}.

Considering the high costs of in vitro fertilization (IVF) and the imperative for fetal and maternal care, as well as the significant risks associated with intrauterine growth restriction (IUGR) for the fetus, and given that there is no comprehensive plan in Iran for investigating the factors related to IUGR, we aimed to conduct a comparison study to examine the correlation between Doppler velocimetry findings in the uterine artery during the first and second trimesters and the likelihood of IUGR in IVF twins versus non-IVF twins.

Materials and methods

Study Population

This study recruited a sample of pregnant women with twin pregnancies who presented to Akbarabadi Hospital, affiliated with Iran University of Medical Sciences, between April 2021 and April 2022, according to medical indication for color Doppler examination of the uterine artery in twin pregnancies during the first and second trimesters. Inclusion criteria were: women with a twin pregnancy, either spontaneous or IVF, during

the first and second trimesters, and exclusion criteria were: refusal to participate in the study, age less than 18 years, weight less than 43 kg, inability to establish communication, and a history of vascular diseases such as antiphospholipid syndrome, anatomical defects of the uterus and placenta, and eating disorders.

Procedure

Initially, background information, demographic data, and clinical and laboratory information were collected. Information regarding the type of twin pregnancy was obtained from the obstetric clinic and recorded. Information regarding color Doppler examination of the uterine artery was obtained from the maternal ultrasound examination in the radiology department and recorded in a checklist prepared by the researcher prior to data collection. After obtaining ethics approval from the university and following explanations provided to the women, written informed consent was obtained from them to use their data. The initial data collected from these women included: maternal age, gestational week, IVF or non-IVF, diabetes, history of previous IUGR, history of previous twin pregnancy, smoking, history of addiction, hypertension, single umbilical artery, and other relevant factors, which were recorded in a checklist prepared by the researcher prior to data collection.

These pregnant women were selected randomly and matched for demographic variables and confounding factors, and were stratified to ensure equal representation. The pregnant women who presented to the radiology department of Akbarabadi Hospital during the first and second trimesters and were referred for color Doppler examination of the uterine artery were recruited for the study. The ultrasound examination was performed by experienced radiologists or under their supervision, and the medical indication for the examination was reviewed and validated. The person performing the ultrasound was unaware of the method of conception, so the information was recorded blindly. The study's findings, excluding demographic and background information, were recorded in a prepared checklist for each participant, and these findings included: fetal weight, IUGR, single umbilical artery, uterine artery aneurysm, uterine artery thrombosis, PI, RI, and PSV.

Data analysis

The data were analyzed using descriptive statistics, and the results were presented in tables and figures. For continuous variables, the mean and standard deviation were calculated, and for categorical variables, the frequency and percentage were reported. To assess the normality of the distribution of the continuous variables, the Kolmogorov–Smirnov test, Q-Q plot, and histogram were used. If the distribution was not normal, non-parametric equivalent tests were used. To examine the relationship between two continuous variables, the Pearson correlation coefficient was used, and if the distribution was not normal, the Spearman

rank correlation coefficient was used. To compare the means of a continuous variable between two categorical variables, the independent sample t-test was used, and if the distribution was not normal, the Mann-Whitney test was used. To compare the means of a continuous variable between more than two categorical variables, the analysis of variance was used. To examine the relationship between two categorical variables, the chi-squared test was used. In this study, a P-value less than 0.05 was considered statistically significant, and all statistical analyses were performed using version 17 of the STATA statistical software.

Ethical Considerations

We obtained a written introduction letter from the respected university authorities for introduction to research centers. The objective of the study was explained to all research units, and written consent was obtained from them. All patient information was kept confidentially and safely by the study coordinator. In all stages of the research, the Helsinki Declaration on Ethical Principles for Medical Research and the University's Ethics Committee's guidelines were fully considered. The study was approved by the Medical School's Research Council and received ethics approval code IR.IUMS.FMD.REC.1401.195 and was accompanied by a referral letter.

Results

Among the 42 patients who participated in the study, 24 (57%) had a natural pregnancy and 18 (43%) had a pregnancy following IVF. The mean age of mothers in the IVF group was 37.52 years, while in the natural pregnancy group it was 31 years, which was a statistically significant difference ($P=0.021$). The mean fetal weight in the IVF group was 982 grams, while in the natural pregnancy group it was 763 grams, but there was no statistically significant difference between the two groups. Only three cases of IUGR were observed, which were 2 cases in the IVF group and 1 case in the natural pregnancy group. None of the cases had a history of IUGR. Notably, no statistically significant differences were observed between the two groups in terms of the indices of PSV, RI, and PI. **Table I** and **II** provide additional information on the characteristics of mothers with IVF and natural pregnancies, as well as cases of IUGR.

Discussion

The uterine artery blood flow can be assessed using Doppler ultrasound, a non-invasive method. The resistance index (RI) of uterine arteries decreases progressively during the first and second trimesters of natural pregnancy, due to the trophoblastic invasion of the muscular-elastic walls of spiral arteries¹⁴. The purpose of the present study was to compare the

associations between Doppler uterine artery findings in the first and second trimesters and the risk of IUGR in twins conceived through IVF versus non-IVF. According to the results of this study, only three cases of IUGR were observed among the 42 pregnancies that entered the study. One-third of these cases were in the natural pregnancy group and two-thirds were in the IVF group. Following the analysis performed, none of the indices showed a statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). This study confirms the importance of a classification system based on the Doppler uterine artery pattern for predicting perinatal outcomes in monochorionic twins with IUGR, but also challenges the assumption that the pattern does not change during pregnancy. Two main studies that addressed this topic reported that after allocation, one of them found a change only in one of 39 cases of type I, while the other found no change in any of the 31 cases. Type I pregnancy is usually associated with good outcome, with a low risk of IUFD (Intrauterine Fetal Death) in small twins (3-5%) and a survival rate of about 95%. However, unlike the studies by Gómez-Arriaga and Gómez-Roig, this study showed that more than one-quarter of the cases of type I progressed to worse patterns, indicating increased placental dysfunction and fewer favorable outcomes. Of the nine cases that worsened to type II, one developed

IUGR at 24 weeks, with severe cerebral damage in the larger twin, and three terminated due to very early birth. Six of the cases that progressed to type II with reverse flow clearly required appropriate management¹⁵⁻¹⁷.

The type II IUGR is at high risk of fetal demise, prompting obstetricians to consider active management before the occurrence of IUFD. Among the 30 cases described by Gratacos et al., fetal demise (defined as pathologic umbilical cord Doppler, persistent reverse flow in uterine arteries, or abnormal biophysical features) occurred in 90% of cases. Management options included selective fetal reduction at 28 weeks (with cord occlusion performed in 9/30 cases) and selective early birth after 28 weeks. No unexpected death was observed in this group¹⁰. A single study on expectant management in cases of type II IUGR, conducted by Jie et al., reported a mortality rate of 29.6% in smaller twins and 22.2% in larger twins. In 62 cases of type II pregnancy (47 cases with absent flow and 15 cases with reverse flow on initial examination), the IUFD rate was 10% in smaller twins and 13% in both twins. All deceased cases in type II were without apparent fetal compromise in Doppler indices and had preserved Doppler flow in the ductus venosus during pregnancy. The aforementioned studies considered type II to be a unique and homogeneous entity. In contrast, the results

Table I: Comparison of Various Factors in Infants with and without IVF.

		All mothers (n=42)		Without IVF (n=24)		With IVF (n=17)		P-Value
		Number/ Average	Percentage/ SD	Number/ Average	Percentage/ SD	Number/ Average	Percentage/ SD	
Age		33.75	8.99	31	9.95	37.52	5.91	0.021
Gestational Week		23.99	5.94	23.30	5.97	25.04	5.93	0.384
Fetal weight		852	482	763	470	982	487	0.213
Gestational Diabetes	No	35	85.37	21	87.50	14	82.35	0.488
	Yes	6	14.63	3	12.50	3	17.65	
IUGR	No	38	92.68	23	95.83	15	88.24	0.370
	Yes	3	7.32	1	4.17	2	11.76	
History of IUGR	No	41	100	24	100	17	100	-
	Yes	0	0	0	0	0	0	
History of twins	No	36	87.80	21	87.50	15	88.24	0.665
	Yes	5	12.20	3	12.50	2	11.76	
Smoking	No	41	100	24	100	17	100	-
	Yes	0	0	0	0	0	0	
History of addiction	No	41	100	24	100	17	100	-
	Yes	0	0	0	0	0	0	
Blood pressure	No	39	95.12	24	100	15	88.24	0.166
	Yes	2	4.88	0	0	2	11.76	
Single umbilical artery	No	41	100	24	100	17	100	-
	Yes	0	0	0	0	0	0	
Uterine artery aneurysm	No	41	100	24	100	17	100	-
	Yes	0	0	0	0	0	0	
Uterine artery thrombosis	No	41	100	24	100	17	100	-
	Yes	0	0	0	0	0	0	
Left PI		0.89	0.40	0.87	0.34	0.92	0.47	0.695
Right PI		0.831	0.314	0.831	0.270	0.838	0.373	0.946
Left RI		0.541	0.132	0.555	0.131	0.522	0.135	0.445
Right RI		0.575	0.228	0.524	0.101	0.640	0.319	0.116
Left PSV		0.839	0.417	0.824	0.375	0.861	0.483	0.781
Right PSV		0.66	0.32	0.75	0.36	0.55	0.20	0.056

of this study suggest that the risk of IUFD for inverted type II was higher compared to type II, which emphasizes the importance of continuously distinguishing between these cases¹⁸.

The pattern of type III is likely due to the hemodynamic consequences of uteroplacental vasculature anastomosis between the placenta and the large uterine arteries, which appears to be non-predictable. Kalache et al. reported a rate of IUFD of 15.4% in smaller twins, as well as a high incidence of parenchymal brain damage in neonates. Similar results were observed in a series described by Karwasik-Kajszczarek et al., with a rate of IUFD of 15.4% in smaller twins and a rate of brain damage of 38.5% in larger surviving twins. Interestingly, our group had fewer cases of type III compared to those reported in the studies by Kafkaslı et al.¹⁹⁻²¹. The present study has its strengths and limitations. One of its strengths is its large series, which is followed by experienced sonographers, and it provides long-term, accurate documentation. With the formation of a retrospective cohort that covers a period of 8 years, it is likely that a few cases of type III have been misclassified as type II.

In addition to this, as a high-quality care series, it may be prone to selection bias. Ultimately, the retrospective

nature of this study and the lack of a standard and consistent follow-up may lead to underestimation of the incidence of disorders²². Therefore, this study confirms that categorization of Doppler patterns in monochorionic twins with IUGR can help guide ultrasound monitoring. However, even with precise monitoring, a certain number of IUFDs are inevitable, and this raises the controversial question of the best way to manage these pregnancies. While management of types II and III is currently a recognized clinical challenge that includes complex issues such as selective fetal reduction, parental selection, and premature birth risks^{23,24}.

This study highlights three important findings for perinatologists that evaluate and manage women with a diagnosis of early intrauterine growth restriction (IUGR) sonographically, which is thought to be caused by placental dysfunction identified by abnormal Doppler waveforms in uterine arteries (UAD). Firstly, almost 10% of such pregnancies exhibit normal uterine artery waveforms, and this subgroup tends to deliver neonates at higher gestational ages compared to the usual absence or reverse flow that is found in most IUGR pregnancies. Among postpartum placental diagnoses, chronic intervillitis was found to have a significant association with normal uterine artery waveforms, which is due to the

Table II: Comparison of Various Factors between Infants with IUGR.

		Suffering from IUGR				P-Value
		Non-IVF N=1		IVF N=2		
		Number/Average	Percentage/SD	Number/Average	Percentage/SD	
Age		36	-	35.5	1.5	-
Gestational Week		26	-	29	1.2	-
Fetal weight		883	-	1250	247	-
Gestational Diabetes	No	1	100	1	50	0.386
	Yes	0	0	1	50	
History of IUGR	No	1	100	2	100	-
	Yes	0	0	0	0	
History of twins	No	1	100	1	50	0.667
	Yes	0	0	1	50	
Smoking	No	1	100	2	100	-
	Yes	0	0	0	0	
History of addiction	No	1	100	2	100	-
	Yes	0	0	0	0	
Blood pressure	No	1	100	2	100	-
	Yes	0	0	0	0	
Single umbilical artery	No	1	100	2	100	-
	Yes	0	0	0	0	
Uterine artery aneurysm	No	1	100	2	100	-
	Yes	0	0	0	0	
Uterine artery thrombosis	No	1	100	2	100	-
	Yes	0	0	0	0	
Left PI		0.64	-	1.42	0.81	-
Right PI		0.82	-	1.26	0.32	-
Left RI		0.47	-	0.60	0.21	-
Right RI		0.54	-	0.67	0.09	-
Left PSV		1.02	-	0.66	0.17	-
Right PSV		0.59	-	0.41	0.19	-

high risk of recurrence and the lack of effective preventive interventions, highlighting the importance of diagnosing via placental pathology.

Another rare histopathological diagnosis is massive perivillous fibrin deposition, a condition which, although statistically insignificant, confers a significant risk of recurrence and may necessitate altered management strategies, including the consideration of novel therapeutic agents, such as pravastatin. Both conditions may be present in severe IUGR cases, highlighting the importance of discussing management implications between pregnancies and emphasizing the potential value of specialized disease counseling in related placental disorders^{25,26}.

Secondly, the initial ultrasound evaluation of IUGR with early suspicion should be comprehensive due to the wide range of underlying causes. This includes a thorough evaluation for congenital abnormalities related to IUGR, such as specific aneuploidy characteristics, as IUGR early detection with natural uterine artery waveforms is associated with an increased risk of fetal aneuploidy. In the absence of aneuploidy markers alongside natural uterine artery waveforms, placental size and shape assessment may reveal abnormalities indicative of placental dysfunction. Therefore, we recommend performing Doppler uterine artery evaluation in the initial ultrasound evaluation of IUGR with early detection and abnormal UAD waveforms, particularly in secondary care settings following fetal surveillance for more effective management^{27,28}.

It is intriguing to know that almost 10% of pregnancies exhibit improved ductus venosus flow (EDF) despite most placental pathologies being taken into account,

which lead to more severe placental dysfunction and obstruction of blood flow. One possible explanation is the temporary reappearance or increase in EDF in response to maternal corticosteroid treatment to promote fetal lung maturation, a variable response that is often seen in most IUGR fetuses and lasts up to 7 days. Since steroids may have been prescribed by the referring physician and fetal responses vary, assessing the role of steroids in this phenomenon is challenging²⁹.

Another explanation could be the different Doppler sampling sites along the umbilical cord between examinations, as EDF increases towards the cord insertion site. However, this phenomenon was not accompanied by chorangiosis, which was previously observed in severe IUGR pregnancies with persistent EDF in uterine arteries. Our findings of a significant increase in rates in the group with natural uterine artery waveforms provide another example of how UAD abnormalities can occur, even when uterine artery waveforms are natural¹⁷. Recently several aspects of the medical sciences help human to recover from different types of diseases³⁰⁻³³.

Conclusion

Following a thorough examination and analysis of the results, none of the studied indices demonstrated a statistically significant difference between the two groups. Therefore, future studies with a significantly larger sample size are necessary to further investigate this association.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Abdel Moety GA, Almohamady M, Sherif NA, Raslana AN, Mohamed TF, El Moneam HM, et al. Could first-trimester assessment of placental functions predict preeclampsia and intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(3):413-7.
2. Abidoye IA, Ayoola OO, Idowu BM, Aderibigbe AS, Loto OM. Uterine artery Doppler velocimetry in hypertensive disorder of pregnancy in Nigeria. *J Ultrason.* 2017;17(71):253-8.
3. Adefisan AS, Akintayo AA, Awoleke JO, Awolowo AT, Aduloju OP. Role of second-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of adverse pregnancy outcomes in a low-risk population. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;151(2):209-13.
4. Aksornphusitaphong A, Phupong V. Combination of serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler to predict preeclampsia. *Hypertens Res.* 2018;41(4):275-81.
5. Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, Horhoianu IA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life.* 2014;7(2):165-71.
6. Baki Yıldırım S, Ayaydin Yılmaz K, Gulerman C. The Effect of Active and Passive Maternal Smoking During Pregnancy on the Uterine Artery Blood Flow and Obstetric Outcomes: A Prospective Study. *Cureus.* 2023;15(2):e35270.
7. Bertholdt C, Hossu G, Banasiak C, Beaumont M, Morel O. First trimester screening for pre-eclampsia and intrauterine growth restriction using three-dimensional Doppler angiography (SPIRIT): protocol for a multicentre prospective study in nulliparous pregnant women. *BMJ Open.* 2020;10(10):e037751.
8. Cetin I, Mazzocco MI, Giardini V, Cardellicchio M, Calabrese S, Algeri P, et al. PlGF in a clinical setting of pregnancies at risk of preeclampsia and/or intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(2):144-9.

9. Çintesun E, İncesu Çintesun FN, Mammadova N, Çelik Ç. The influence of vaginal progesterone on Uterine Artery Pulsatility Index. *Ginekol Pol.* 2021.
10. Gratacos E, Cruz-Martinez R, Savchev S, Cruz-Lemini M, Mendez A, Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):273-8.
11. García B, Llurba E, Valle L, Gómez-Roig MD, Juan M, Pérez-Matos C, et al. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6):680-9.
12. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Gardener G, Unterscheider J, et al. STRIDER NZAus: a multicentre randomised controlled trial of sildenafil therapy in early-onset fetal growth restriction. *BJOG.* 2019;126(8):997-1006.
13. Kumar M, Singh S, Sharma K, Singh R, Ravi V, Bhattacharya J. Adverse fetal outcome: is first trimester ultrasound and Doppler better predictor than biomarkers? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(12):1410-6.
14. Gutaj P, Wender-Ozegowska E. Diagnosis and Management of IUGR in Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2016;16(5):39.
15. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Gómez-Montes E, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):530-7.
16. Gómez-Roig MD, Mazarico E, Cárdenas D, Fernandez MT, Díaz M, Ruiz de Gauna B, et al. Placental 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 mRNA Levels in Intrauterine Growth Restriction versus Small-for-Gestational-Age Fetuses. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(2):147-51.
17. Göçmen A, Güven Ş, Bağcı S, Çekmez Y, Şanlıkan F. Comparison of maternal and fetal outcomes of IVF and spontaneously conceived twin pregnancies: three year experience of a tertiary hospital. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):6272-6.
18. Jie M, Jaufurauly S, Lambert J, Napolitano R, Siassakos D. Second trimester abnormal uterine artery Dopplers and adverse obstetric and neonatal outcomes when PAPP-a is normal. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2):2230515.
19. Kalache KD, Dückelmann AM. Doppler in obstetrics: beyond the umbilical artery. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):288-95.
20. Karwasik-Kajszczarek K, Kondracka A, Dymanowska-Dyjak I, Krzyzanowski A, Kwaśniewska A. [Diagnostic usefulness of uterine artery Doppler]. *Pol Merkurius Lekarski.* 2012;33(198):349-52.
21. Kafkaslı A, Türkçüoğlu I, Türhan U. Maternal, fetal and perinatal characteristics of preeclampsia cases with and without abnormalities in uterine artery Doppler indexes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(9):936-40.
22. Lawin-O'Brien AR, Dall'Asta A, Knight C, Sankaran S, Scala C, Khalil A, et al. Short-term outcome of periviable small-for-gestational-age babies: is our counseling up to date? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(5):636-41.
23. Litwińska E, Litwińska M, Oszkowski P, Szaflik K, Kaczmarek P. Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(3):439-48.
24. Llurba E, Sánchez O, Domínguez C, Soro G, Goya M, Alijotas-Reig J, Cabero L. Smoking during pregnancy: changes in mid-gestation angiogenic factors in women at risk of developing preeclampsia according to uterine artery Doppler findings. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32(1):50-9.
25. Maged AM, Saad H, Meshaal H, Salah E, Abdelaziz S, Omran E, et al. Maternal serum homocysteine and uterine artery Doppler as predictors of preeclampsia and poor placentation. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(3):475-82.
26. Mesdaghinia E, Naderi F, Bahmani F, Chamani M, Ghaderi A, Asemi Z. The effects of zinc supplementation on clinical response and metabolic profiles in pregnant women at risk for intrauterine growth restriction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(9):1382-8.
27. Mesdaghinia E, Rahavi A, Bahmani F, Sharifi N, Asemi Z. Clinical and Metabolic Response to Selenium Supplementation in Pregnant Women at Risk for Intrauterine Growth Restriction: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res.* 2017;178(1):14-21.
28. Monari F, Menichini D, Pignatti L, Basile L, Facchinetti F, Neri I. Effect of L-arginine supplementation in pregnant women with chronic hypertension and previous placenta vascular disorders receiving Aspirin prophylaxis: a randomized control trial. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(6):782-9.
29. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, et al. sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):373-82.
30. Martínez-Jover A, López-González ÁA, Tomás-Gil P, Coll-Villalonga JL, Martí-Lliteras P, Ramírez-Manent JL. Association between nonalcoholic fatty liver disease risk scales and metabolic syndrome scales in 418,343 spanish workers. *Academic Journal of Health Sciences.* 2023;38(2):130-6 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.02.130.
31. Fuchs GF, Santiago MC, de la Rosa JM, Bordoy JC. A case of intravascular leiomyomatosis, a pathology of infrequent diagnosis. *Academic Journal of Health Sciences.* 2023;38(2):170-2.
32. Ofoelo EC, Innocent DC, Ofoelo IL, Vasavada A, Eneh SC. Prevalence of adverse drug effects of anti-retroviral drugs on hiv-positive patients receiving anti-retroviral treatment in General Hospital Onitsha, Anambra, Nigeria. *Academic Journal of Health Sciences.* 2023;38(4):136-44. doi: 10.3306/AJHS.2023.38.04.136
33. 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.* 2023.38(4):41-46. doi: 10.3306/AJHS.2023.38.04.41

Relations between morphological characteristics, basic and specific motor skills in young handball players

Relaciones entre características morfológicas y habilidades motrices básicas y específicas en jóvenes jugadores de balonmano

Nikola Radulovic¹, **Ratko Pavlovic²**, **Siniša Nikolic³**, **Ilona Mihajlovic¹**, **Erick Burhaein⁴**

1. Faculty of Sports and Physical Education, Novi Sad, Serbia 2. Faculty of Physical Education and Sport, University East Sarajevo, BIH 3. Institute for phys. medicine, rehabilitation and orthopedy "Dr Miroslav Zotovic", Banjaluka, BIH 4. Sports Education, Faculty of Teachers Training and Education, Universitas Ma'arif Nahdlatul Ulama Kebumen, Indonesia

Corresponding author

Ratko Pavlovic

E-mail: pavlovicratko@yahoo.com

Received: 26 - VII - 2024

Accepted: 25 - VIII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.16

Abstract

Background: The handball is a very complex and sophisticated sports game characterized by various and numerous kinesiological activities which, besides acyclic, also comprises high-intensity cyclic movements (e.g. top-speed running during a counterattack). The purpose of the study is to use the determined relations so as to improve work in handball clubs and achieve better quality of selection through monitoring of young players in further development.

Material and method: The research was conducted on a sample comprising 65 handball players from the territory of Novi Sad of the average age of 15.45 ± 0.15 from two handball clubs, HC "Metalac" from Futog and HC "Jugović" from Kač. The average height of the players was 174.48 ± 8.19 cm, the average weight was 63.90 ± 11.15 kg, and the average body mass index was $BMI = 19.44 \pm 3.15$ kg/m². Body height, Body weight, Body mass index, arm span, and hand length were measured. The motor skills evaluated comprised explosive strength of leg muscles, repetitive strength of body muscles, flexibility of the upper leg hamstrings and lower back, general strength and specific motor skills (specific agility, curvilinear movement with the ball, and shooting precision) were performed using standardized tests.

Results: By implementation of regression analysis, it was established that there is statistically significant impact of the system of predictor variables on the following criteria variables: Standing long jump ($p=0.02$) and Dynamometry of the hand of the dominant arm ($P=0.02$). The common variability ranged between 39% for the criterion Dynamometry of the hand of the dominant arm and only 2% for the criterion Body raises in 30s. The values of the standardized regression coefficient Beta point to individual negative and statistically significant impact of the variable Body mass ($pbeta=0.02$) on the criterion Standing long jump and positive statistically significant impact ($pbeta=0.01$) of the same variable on the criterion Dynamometry of the hand of the dominant arm.

Conclusion: The results of the research point to the supposition that there is mutual connection between morphological variables for assessment of longitudinal properties of the skeleton and body mass index and basic motor skills in handball players, and that training needs to be conducted with utmost attention and control of the body composition, as well as further reduction of mass in young handball players.

Key words: Handball, relations, basic, specific motor.

Resumen

Antecedentes: El balonmano es un juego deportivo muy complejo y sofisticado, caracterizado por diversas y numerosas actividades kinesiológicas que, además de ser acíclicas, también comprenden movimientos cíclicos de alta intensidad (por ejemplo, correr a máxima velocidad durante un contraataque). El propósito del estudio es utilizar las relaciones determinadas para mejorar el trabajo en los clubes de balonmano y lograr una mejor calidad de selección mediante el monitoreo de los jóvenes jugadores en su desarrollo posterior.

Material y método: La investigación se realizó en una muestra que comprende 65 jugadores de balonmano del territorio de Novi Sad, con una edad promedio de 15.45 ± 0.15 años, provenientes de dos clubes de balonmano, HC "Metalac" de Futog y HC "Jugović" de Kač. La altura promedio de los jugadores fue de 174.48 ± 8.19 cm, el peso promedio fue de 63.90 ± 11.15 kg, y el índice de masa corporal promedio fue de $IMC = 19.44 \pm 3.15$ kg/m². Se midieron la altura corporal, el peso corporal, el índice de masa corporal, la envergadura de los brazos y la longitud de la mano. Las habilidades motoras evaluadas comprendieron fuerza explosiva de los músculos de las piernas, fuerza repetitiva de los músculos del cuerpo, flexibilidad de los isquiotibiales de la parte superior de la pierna y la zona lumbar, fuerza general y habilidades motoras específicas (agilidad específica, movimiento curvilíneo con el balón y precisión en el tiro) realizadas mediante pruebas estandarizadas.

Resultados: Mediante la implementación del análisis de regresión, se estableció que existe un impacto estadísticamente significativo del sistema de variables predictoras sobre las siguientes variables criterio: Salto de longitud en pie ($p=0.02$) y Dinamometría de la mano del brazo dominante ($P=0.02$). La variabilidad común osciló entre el 39% para el criterio Dinamometría de la mano del brazo dominante y solo el 2% para el criterio Elevaciones del cuerpo en 30s. Los valores del coeficiente de regresión estandarizado Beta apuntan a un impacto individual negativo y estadísticamente significativo de la variable Masa corporal ($pbeta=0.02$) en el criterio Salto de longitud en pie y un impacto positivo y estadísticamente significativo ($pbeta=0.01$) de la misma variable en el criterio Dinamometría de la mano del brazo dominante.

Conclusión: Los resultados de la investigación apuntan a la suposición de que existe una conexión mutua entre las variables morfológicas para la evaluación de las propiedades longitudinales del esqueleto y el índice de masa corporal, y las habilidades motoras básicas en jugadores de balonmano, y que el entrenamiento debe llevarse a cabo con la máxima atención y control de la composición corporal, así como una reducción adicional de la masa en los jóvenes jugadores de balonmano.

Palabras clave: Balonmano, relaciones, habilidades motoras básicas, habilidades motoras específicas.

Cite as: Radulovic N, Pavlovic R, Nikolic S, Mihajlovic I, Burhaein E. Relations between morphological characteristics, basic and specific motor skills in young handball players. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 16-22 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.16

Introduction

By its structure, handball is a very complex and sophisticated game, thus belonging to the group of poly-structural and acyclic movements. This is a sports game characterized by various and numerous kinesiological activities which, besides acyclic, also comprises high-intensity cyclic movements (e.g. top-speed running during a counterattack). The current level of handball development is characterized by intense dynamics and intense rhythm of the game which calls for exceptionally high level of conditioning skills, high level of technique in motion, tactical maturity, and physical stability. High level of conditioning skills may be only achieved through systematic training in conditioning preparation, which implies development and training of all skills needed to achieve top sports results. Kinanthropological analysis of the game of handball (structural, biomechanical, functional morphological, motor, cognitive, and conative) gives us information on requirements handball players were faced with in the course of competing activities. The players who are well-prepared in terms of conditioning will be able to resolve handball tasks throughout the match in an efficient manner.

The aim of the game of handball is to score a goal by throwing the ball into the goal defended by the handball goalkeeper. Scoring is achieved by throwing the ball from the hand, i.e. shots defined within the two main groups, standing shots and jump shots. The very aim of the game, which is manifested as a shot in the goal and scoring a goal, is classified among the most important elements which determine success in scoring in handball. It is logical to expect, and it has also been proven by research conducted so far, that players to whom the ball is flying faster will have a greater opportunity to score a goal, while to be more likely to experience this opportunity, the player both needs to be sufficiently tall and have exceptionally high explosive strength of legs and explosive strength of arms and the shoulder belt^{1,2}. Most shootings and throwing activities depend on motor skills, mostly of explosive strength of the muscle zone of arms and the shoulder belt. The positive impact of strength and height on the speed of movement of the ball was confirmed in a number of researches^{3,4}, same as the positive impact of longitudinal skeleton on basic and specific motor skills of handball players aged 14-15⁵⁻⁷.

The game of handball is characterized by exceptionally fast actions, with explosive and multiply cyclic and acyclic movements which call for complex skills in players and a high level of coordination, functional, and cognitive capabilities as a base for a strong, fast, and accurate action⁸⁻⁹. All this also calls for corresponding height and corresponding strength of the arms and the body (general strength) as well as good physical preparedness of players. Height makes it possible for the player to shoot the ball over the block, while strength of the arms and the shoulder belt allows him to throw the ball very fast and

precisely. This is why height and explosive strength of the arms and the shoulder belt are directly correlated in properly selected handball players.

In modern handball, it is interesting to note that players at different positions have different morphological characteristics. Comparing only wing players with backs or pivots, we will observe that wing players are shorter, with smaller longitudinal dimensions, smaller in mass. Unlike them, players on pivot positions are somewhat taller (nowadays in modern handball, close to 200cm in height), strong, with pronounced mass and voluminous skeletons. They are exceptionally strong, massive, with broader shoulders and pelvises, and larger torso circumference (thus creating a larger and stronger block for their back shooters in an attack)¹⁰. It needs to be noted that there is significant positive correlation between the body height and breadth of the hand, thus tall handball players also have hands of the needed size which allows them better control of the ball and greater strength while shooting (which means that backs, or possibly pivots, should have the longest hands)¹¹.

The aim of this paper is to improve work with young handball players based on the obtained relations, to upgrade quality of selection and monitoring of young handball players in their further development, while the results obtained will be used for the purpose of better planning and programming of training.

Materials and method

Participants

The sample of respondents comprised 65 male handball players ($AS=15.45\pm0.15$ yrs) from two handball clubs at the territory of the city of Novi Sad, HC "Metalac" from Futog and HC "Jugović" from Kać (Body Height= 174.48 ± 8.19 cm, Body Weight= 63.90 ± 11.15 kg and BMI= 19.44 ± 3.15 kg/m²).

The respondents had at least three years of experience in sports, with training sessions three times a week, and the weekly total of about 4.5 hours of training. The research was carried out in accordance with the professional and ethical standards of the Declaration of Helsinki. Written parental consent was obtained from all respondents that their children could participate in the research.

Design study

The research comprised measuring of morphological characteristics of the respondents (comprising predictor variables in the research, except for BMI):

1. Body height (cm),
2. Arms span (cm),
3. Length of hand (cm),
4. Body weight (kg)
5. BMI (kg/m²).

When it comes to basic motor skills, the following skills were evaluated using standardized tests (comprising criterion variables in the research):

1. Standing long jump (cm) – explosive strength of leg muscles,
2. Toe touch on a bench (cm) – flexibility of the upper rear leg hamstrings and the lower back,
3. Dynamometry of the hand of the dominant arm (N/m) – general strength, and
4. Body raising in 30s (freq.) – repetitive strength of the body muscles.

For evaluation of specific morphological characteristics, the following motor skill tests were conducted (criterion variables in the research) in handball, as they fulfil the validity, reliability, and objectivity criteria¹².

1. Ball dribbling around 9 stands 9 (s) – specific agility (curvilinear movement with ball) and
2. Precision of standing shots from the distance of 7 m (point) – shooting precision.

The measurements were implemented in an indoor handball playing court in Novi Sad, and were conducted by the author of this paper in cooperation with coaches of handball clubs operating within the Handball Alliance of Vojvodina. In the course of measurement of morphological characteristics, instructions were issued to both measuring assistants and respondents so as to obtain the measurement results as relevant as possible. The measurements were performed by professional and skilled persons who were always measuring one skill (one test) or one morphological characteristic, or calibration of measuring instruments.

Ball dribbling in slalom around 9 stands – evaluation of specific agility (curvilinear movement with the ball) and evaluation of ball dribbling using specific movement structures. The test is performed at the length of 20 m with a stand marking each meter; the player must perambulate them dribbling the ball all the time. The scored result is in seconds.

Precision of standing shots from the distance of 7m – Specific precision where the goal may be divided in 6 areas, while the highest scores are achieved in the corners of the goal (left and right, top and bottom). Alternatively, the respondents (handball players) were shooting at a textile target (50 x 50 cm in dimensions) placed within the goal posts using a handball ball no. 2 from the distance of 7 meters from the goal. Each respondent took the described test three times, with mean values taken for statistical processing.

Statistical analysis

In the statistical method of data processing, the basic descriptive statistics of motor variables was determined: arithmetic mean (mean), standard deviation (SD) of minimum (Min) and maximum (Max) values of results

of measurements, and coefficient of variation (CV%). Shapiro-Wilk test was used for testing of distribution normality. Linear regression analysis will be applied with the aim to determine the impact of the system of predictor variables on criterion variables, as well as individual contribution of predictors in definition of criterion variables.

Results

The results of descriptive statistics (Table I), primarily all values of coefficients of variation, point to homogeneity of the results in morphological variables for evaluation of longitudinal properties of the skeleton, Body height, Arm span, and Length of hand and relative homogeneity in the variables Body weight and BMI. The respondents were at a similar level of in displaying explosive strength of leg muscles (Standing long jump), repetitive strength of body muscles (Raising of body in 30s), specific motor variables for assessment of specific agility (Ball dribbling in slalom around 9 stands). Relatively similar display of strength is observable through the variable Dynamometry of the hand of the dominant arm. Significant differences were observable in the display of precision of shooting the ball into the goal using the dominant hand, Precision of standing shots from the distance of 7m and flexibility of the upper rear leg hamstrings and lower part of the back, Toe touching on the bench.

Based on statistical significance of the Shapiro Wilk coefficient, it may be stated that normality of distribution is found in 10 out of 11 analyzed variables ($S-W < 0.05$) (Table I). Only in one variable, Precision of standing shots from the distance of 7m, there is observable discrepancy from normal distribution due to exceptionally large differences in the results obtained ($S-W = 0.01$).

Upon examination of the results of Linear regression analysis of criteria for evaluation of the basic motor skill *Standing long jump* (Table II), it may be observed that there is a statistically significant impact of the system of predictor variables onto the criterion variable ($p = 0.01$). The obtained values of the multiple correlation coefficient $R = 0.43$ explain the 19% of common variability. Upon individual analysis with application of the standardized regression coefficient Beta, it may be observed that the respondents with larger body mass ($Beta = -0.40$) recorded statistically significantly worse results in the course of the testing (the predictor variable had statistically significant negative impact ($p_{beta} = 0.01$) and that the large values of body mass diminished the explosive strength of their leg muscles. Based on linear correlations (Pearson coefficient) it may be concluded that the predictor variables Body height and Arm span were in positive, statistically significant correlations ($p = 0.01$) with the analyzed criterion. Based on the analyzed sample and age of respondents, it may be assumed that the respondents with longer skeletons achieved better results in standing long jump.

Table I: Descriptive statistics of analyzed variables.

Variable	Min	Max	Mean	SD	CV%	S-W
Body height (cm)	157.00	192.00	174.48	8.19	4.69	0.77
Body weight (kg)	41.00	94.00	63.90	11.15	17.44	0.28
Arm span (cm)	153.00	185.00	167.60	7.63	4.55	0.53
Length of hand (cm)	17.50	21.00	19.31	0.74	3.83	0.84
BMI (kg/m ²)	15.62	28.69	20.66	3.15	15.24	0.28
Standing long jump (cm)	150	239	197.51	20.87	10.56	0.82
Toe touching on a bench (cm)	0	32	15.56	7.53	48.39	0.55
Dynamometry of the hand of the dominant arm (N/m)	24	53	40.25	6.82	16.94	0.97
Body raising in 30s (freq.)	20	44	29.75	4.15	13.94	0.19
Ball dribbling in slalom around 9 stands (s)	7.36	11.33	9.36	0.81	8.65	0.94
Precision of standing shots from the distance of 7m (point)	0	6	1.74	1.91	109.77	0.01

Min – minimum values of measurement results; Max – maximum values of measurement results; Mean – arithmetic mean; SD – standard deviation; CV% – coefficient of variation; S-W – level of significance of Shapiro Wilk test

Table II: Regression analysis of Standing long jump.

	R	p	r _{part}	p _{part}	Beta	p _{bete}
Body height	0.29	0.01	0.21	0.10	0.34	0.10
Body mass	-0.01	0.50	-0.31	0.01	-0.40	0.02
Arm span	0.29	0.01	0.18	0.16	0.23	0.16
Length of the hand	0.19	0.07	0.09	0.47	0.10	0.47

R=0.43 R²=0.19 p=0.02

r – Pearson correlation coefficient; p – level of statistical significance for r; r_{part} – value of partial correlation coefficient; p_{part} – level of statistical significance for r_{part}; Beta – regression coefficient; p_{bete} – level of statistical significance of regression coefficient; R – multiple correlation coefficient; R² – determination coefficient; P – significance of multiple correlation coefficient

Table III: Regression analysis of Toe touching on a bench.

	R	P	r _{part}	p _{part}	Beta	p _{bete}
Body height	0.10	0.21	-0.04	0.76	-0.07	0.76
Body weight	0.14	0.13	0.08	0.51	0.11	0.51
Arm span	0.06	0.32	-0.01	0.95	-0.01	0.95
Length of the hand	0.19	0.06	0.16	0.21	0.19	0.21

R=0.21 R²=0.04 p=0.58

Table IV: Regression analysis of Dynamometry of the hand of the dominant arm.

	R	P	r _{part}	p _{part}	Beta	p _{bete}
Body height	0.54	0.00	0.18	0.16	0.25	0.16
Body weight	0.57	0.00	0.34	0.01	0.38	0.01
Arm span	0.37	0.00	-0.05	0.67	-0.06	0.67
Length of hand	0.42	0.00	0.17	0.19	0.16	0.19

R=0.63 R²=0.39 p=0.02

When observing the values of the partial coefficient of correlation for the variable Body weight (r_{part}=0.31), it may be observed that correlation in this predictor variable is statistically significant (p_{part}=0.01), thus it may be assumed that the remaining variables (observing each variable individually) contributed to better performance of standing long jump in heavier respondents (**Table II**).

Based on the results of Linear regression analysis of *Toe touching on the bench* (**Table III**) it was established that there is no statistically significant impact of the system of predictor variables onto the give criterion (p=0.58). The value of the multiple correlation coefficient was R=0.21, which explained the 4% of common variability of the predictor system and criteria. No predictor variables indicated to statistically significant impact onto the analyzed criterion.

Interpretation of the results in **Table IV** points to existence of statistically significant impact of the system of predictor variables onto *Dynamometry of the hand of*

the dominant arm (p=0.00) at the multiple correlation coefficient value of R=0.63, which explained the 40% of common variability. Observing each predictor variable individually, it may be concluded that only the variable for evaluation of the body mass, *Body weight*, points to statistically significant impact on the criterion (p_{bete}=0.01), i.e. the larger the body mass in the handball player, the better the results achieved. If we also take into account values of Pierson coefficient, it may be assumed that the sportsmen with greater body height (r=0.54), body mass (r=0.57), greater arm span (r=0.37), and longer hands (r=0.42) achieved statistically significantly (p<0.05) better results in the test which assesses general strength. Bigger and taller respondents of stronger build scored larger values in the test of general strength. Observing the partial correlation coefficient of the predictor variable *Body weight* (r_{part}=0.34), it may be observed that the coefficient is reduced in comparison with Pearson coefficient and that it remained statistically significant (p_{part}=0.00), thus it may be assumed that the remaining predictor variables contributed pa se to scoring better results in the test.

Regression analysis of *Body raising in 30s* (Table V) showed that there is no statistically significant impact of the system of predictor variables onto the give criterion ($p=0.98$) with the value of multiple correlation coefficient of $R=0.07$, which explained the only 1% of common variability of the predictor system and criteria. In the analyzed sample, some other characteristics and abilities had greater impact on the display of repetitive strength of body muscles.

Regression analysis of *Ball dribbling in slalom around 9 stands* (Table VI) showed that there is no statistically significant impact of the system of predictor variables on the given criterion ($p=0.15$) with the multiple correlation coefficient value of $R=0.32$, which explains the value of 10% of common variability of the predictor system and criteria. In the analyzed sample, some other characteristics and abilities had greater impact

on the display of the speed of ball dribbling (agility and curvilinear movement).

Even though the variable for assessment of longitudinal properties of the skeleton, *Body height*, had statistically significant impact on the display of agility, it may be regarded as an incidental phenomenon only, as the system was not statistically significant in relation to the analyzed criteria.

Regression analysis of the criterion *Precision of standing shots from the distance of 7m* (Table VII) showed that there is no statistically significant impact of the system of predictor variables ($p=0.90$) with the multiple correlation coefficient value of $R=0.13$, which explained the only 2% of common variability of the predictor system and criteria. In the analyzed sample, some other characteristics and abilities had greater impact on the display of precision.

Table V: Regression analysis of Body raising in 30s.

	R	P	r_{part}	p_{part}	Beta	p_{bete}
Body height	0.03	0.41	-0.01	0.98	-0.01	0.98
Body weight	0.04	0.38	0.02	0.87	0.03	0.87
Arm span	0.01	0.49	-0.02	0.88	-0.03	0.88
Length of hand	0.07	0.30	0.07	0.66	0.07	0.66

$R=0.07$ $R^2=0.02$ $p=0.98$

Table VI: Regression analysis of Ball dribbling in slalom around 9 stands.

	R	P	r_{part}	p_{part}	Beta	p_{bete}
Body height	-0.01	0.48	-0.26	0.04	-0.45	0.04
Body weight	0.18	0.07	0.22	0.08	0.29	0.08
Arm span	0.14	0.12	0.19	0.12	0.27	0.12
Length of hand	0.07	0.49	0.10	0.45	0.11	0.45

$R=0.32$ $R^2=0.10$ $p=0.15$

Table VI: Regression analysis Precision of standing shots from the distance of 7m.

	R	P	r_{part}	p_{part}	Beta	p_{bete}
Body height	0.06	0.31	0.13	0.31	0.23	0.31
Body weight	-0.01	0.47	-0.05	0.68	-0.07	0.68
Arm span	-0.01	0.48	-0.01	0.56	-0.11	0.56
Length of hand	-0.02	0.43	-0.07	0.59	-0.08	0.59

$R=0.13$ $R^2=0.02$ $p=0.90$

Discussion

The results of the research point to the existence of statistically significant relations in two criteria, *Standing long jump* and *Dynamometry* of the hand of the dominant arm, while in remaining cases the system was not statistically significantly related to the criteria. It may be stated that the predictor system which mostly comprised variables for longitudinal properties of the skeleton and body mass was statistically significant in relation to the criteria from the area of basic motor skills, while in two analyzed criteria of specific motor skills there was no observed statistically significant relation between the predictor system and criteria. Justification for the implemented research may be found in results of researches carried out so far, where the need for selection of morphological characteristics in the diagnostic process was established^{10,13-19}. Also, based

on the obtained research results, it may be stated that within the sport of handball, body mass and longitudinal properties of the skeleton have their role in selection of handball players by quality, which confirms the results of the study^{10,13,18}, of only on a somewhat older sample.

When it comes to the criterion of basic motor skills, the obtained results of Linear regression analysis, or more precisely common variability, are rather low and range from 1% to 40%, thus it is possible to say that some other variables have stronger impact on motor skills such as explosive strength of legs, repetitive strength of the body, flexibility of the upper rear leg hamstrings, and general strength. This primarily implies pother morphological characteristics such as the condition of subcutaneous fatty tissue, body composition (total amount of muscles, water, and fat), the length of limbs,

but also the condition of muscles (inter and intra-muscular coordination).

It needs to be emphasized that there were individual negative statistically significant impacts of the variable *Body weight* onto explosive strength of leg muscles ($\text{Beta} = -0.40$), which leads to the conclusion that it might be about fatty mass in this population of adolescents who change their morphology under the influence of the training process, environmental factors, and genetics. Obesity is the most common non-communicable chronic disease in childhood and adolescence and is one of the worldwide public health problems of all ages due to its association with a higher risk of developing related diseases. It has been proven that prevention is found in physical activity among young people and playing sports²⁰. Even though these were potentially the most talented handball players of cadet age, we should not neglect the fact that these were players at different playing positions (goal keepers, pivots, backs, and wingers) who differ by their body mass. Their constitution has already at least partly determined their playing position¹⁰, which could have impact on significant differences and heterogeneity of results in the variable for assessment of precision (*Precision of standing shots from the distance of 7m*). Positive correlation of variables with the analyzed criterion was observed for the same criteria for evaluation of longitudinal properties of the skeleton, *Body height*, and *Arm span*, which may be explained from the standpoint of parabolic movement and position of the barycenter in taller respondents. The respondents whose barycenter is higher move farther and jump longer.

Analyzing the results of the second criterion, *Dynamometry of the hand of the dominant arm*, it is possible to observe positive impact of *Body weight* on higher, better results in the test of general strength. The very body mass also enables display of more pronounced powers in sportspersons and general population alike. Having in mind that the three remaining predictor variables were in positive statistically significant correlation with the criterion, it may be assumed that taller, heavier, and stronger handball players, with longer hands, also possessed greater general strength. Based on the obtained research results, it may be assumed that, from the standpoint of morphology, the boys selected in the first round were taller, with longer arm spans, and larger body mass, while from the aspect of motor skills, those with greater explosive strength and general strength were dominant. It is possible that the current technical level of handball and techniques of the element of the game of handball were decisive, while selection of children who not only have good technique but certain motor skills as well is expected in several years. Such results confirm the results of research carried out so far by foreign scientists^{5,6,7}, who also determined positive impact of longitudinal properties of the skeleton onto basic motor skills in handball players aged 14-15. Unlike those researches, in this particular case no impact of longitudinal properties of the skeleton onto specific motor skills were found, even though similar (though not the same) tests were used.

Nowadays, as a sports game, handball is experiencing changes which mainly relate to its speed, strength, and explosiveness. Exercise also plays a very important role, which contributes to strengthening the mental health of young people, it has its positive aspects in sports for younger categories and adolescents²¹. This is why selection and inclusion of children in handball takes places earlier increasingly. Choice of the most appropriate position and role of each individual player is conducted based on monitoring of the player's abilities, (motor and functional) properties, knowledge, and skills important for successful completion of tasks in a game. Recognition and successful steering to the individual position in a game is a process which lasts and which is based on knowledge, experience, and invested effort. Practical value of the paper is reflected in the data obtained on the sample of the best selected young handball players from AP Vojvodina who passed the first round of selection, and impact of certain parameters of morphological space onto specific and basic motor skills. The obtained data may contribute to improvement of selection and better planning and programming of training in further work with this population of sportsmen, while the greatest value of the paper lies in the fact that it provides the initial condition of certain basic and specific motor skills. Based on the obtained data, it was pointed to the need for further correction of physical build (however, in view of morphological changes which occur in the period of adolescence) and further planning of training work. In theory, this paper should contribute to better understanding of selection in handball and emphasizing of morphological characteristics in early adolescence, however taking into account the genetic potential and the period of maturing for each individual (following Tanner stages of growth and development of the body).

Conclusion

The results of the research point to the supposition that there is inter-relation between morphological variables for evaluation of longitudinal properties of the skeleton and body mass, and basic motor skills in handball players, and that training needs to be approached with a great deal of attention and control of body composition and further reduction of mass in young handball players. Further research needs to be conceived on distribution of players in different positions within a team (goal keeper, back, winger, pivot) and monitoring of these players in the following period, to obtain a clear picture on changes in morphological characteristics and their impact on basic and specific motor skills. The results may help coaches in monitoring and further planning and programming of training processes with young handball players.

Conflict of Interest Statement

The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this study.

References

1. Elias J. The relationships between throwing velocity and motor ability parameters of the high-performance handball players. Warsaw: Institute of Spo., 1996.
2. Foretić N, Erceg M, Bradarić A, Tocilj J. The relationship between some motor skills and impact speed in pre-adolescent handball players. In M. Erceg (ed.) International scientific-professional conference Sport-recreation-fitness" (pp. 24-31). Split: University of Split, 2005.
3. Kotzamanidis C, Karahekaglas A, Kiparos A, Giavroglov A, Tsaarouhas E. The relationship between the physical and strength variables of the lower limbs and the velocity of ball release in various types of handball throws. *European Handball*. 1995; 2: 25-30.
4. Bayios I, Boudolos K. The relationship between isokinetic strength of the internal and external shoulder rotators and ball velocity in team handball. *Human Kinetics*. 1999; 2: 206-11.
5. Visnapuu M, Jürimäe T. The influence of basic body and hand anthropometry on the results of different throwing tests in young handball and basketball players. *Anthropologischer Anzeiger*, 2008; 66(2): 225-36.
6. Visnapuu M, Jürimäe T. Relations of anthropometric parameters with scores on basic and specific motor tasks in young handball players. *Perceptual and Motor Skills*. 2009; 108 (3): 670-76. doi: 10.2466/PMS.108.3.670-676.
7. Debanne T, Laffaye G. Predicting the throwing velocity of the ball in handball with anthropometric variables and isotonic tests. *Journal of Sports Science*. 2011; 29(7):705-13. doi: 10.1080/02640414.2011.552112
8. Demir M. The growth of handball players of cadet age and a flexible group approach in the development and guidance of their general physical preparation. *Sport in theory and practice*. 1998; 2: 37-43.
9. Demir M, Stanković A. Canonical relationship between morphological dimensions and situational-motor abilities of young handball players. *Acta Kinesiologica*. 2007; (1-2): 54-58.
10. Šibila M, Pori P. Position-related differences in selected morphological body characteristics of top-level handball players. *Collegium Antropologicum*. 2009; 33(4): 1079-86.
11. Stanković V, Malacko J, Bojić I, Ilić J. Relations between morphological variables and normal and pathological conative characteristics of handball players. *Sport Logia*. 2013; 9(2): 89-99. doi:10.5550/SGIA.130902.SE.004s
12. Goranović S. Battery of tests for monitoring morphological characteristics, basic and specific motor skills in handball. In: *Proceedings 1* (pp. 25-54). Banja Luka: Handball Association of the Republic of Srpska, 1998.
13. Chelly MS, Hermassi S, Aouadi R, Khalifa R, Van den Tillaar R, Chamari K, & Shephard RJ. Match Analysis of Elite Adolescent Team Handball Players. *Jour of Strength & Cond. Res*. 2011; 25(9): 2410-7. doi: 10.1519/jsc.0B013E3182030E43
14. Chiara M, Francesco P, Chiara L, Carlo Z. Anthropometry and body composition of female handball players according to competitive level or the playing position. *Journal of Sports Sciences*. 2011; 29(12): 1301-9. doi:10.1080/02640414.2011.591419
15. Vila H, Manchado C, Rodriguez N, Abalades JA, Alcaraz P, Ferragut C. Anthropometric profile, vertical jump and throwing velocity, in female elite handball players by playing positions. *Journal Strength Condition Research*. 2012; 26(2): 2146-55. doi: 10.1519/jsc.0B013E31823B0A46
16. Urban F, Kandrác R. The Effect of Developmental Trends on Somatotype Components in Elite Male Handball Players. *Physical Culture*. 2013; 3(4): 132-6.
17. Lijewski M, Burdukiewicz A, Pietraszewska J, Stachoń A, Andrzejewska J, Chromik K. Anthropometric and strength profiles of professional handball players in relation to their playing position - multivariate analysis. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. 2019; 21(4): 147-55. doi:10.5277/abb-01471-2019-02.
18. Lijewski M, Burdukiewicz A, Stachoń A, Pietraszewska A. Differences in anthropometric variables and muscle strength in relation to competitive level in male handball players. *PLoS One*. 2021; 16(12): e0261141. doi: 10.1371/journal.pone.0261141
19. Leuciuc FV, Petrariu I, Pricop G, Rohozneanu DM, Popovici IM. Toward an Anthropometric Pattern in Elite Male Handball. *International Journal of Environment Research and Public Health*. 2022; 19(5): 2839. doi.org/10.3390/ijerph19052839
20. Amo AG, Amo MG, Cortés EG, López PJT, Marcos BAT, Marcos LT. Obesity monitoring children in a primary care pediatrics team. *Academic Journal of Health Sciences, Medicina Balear* 2024; 39(4): 137-48 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.04.137
21. Sanjaykumar S, Natarajan S, Lakshmi PY, Kozina Z, Pavlović R. Effectiveness of Super Brain Yoga Practice Timing on Stress, Anxiety, and Aggression Levels among College Students: A Randomized Controlled Trial. *Academic Journal of Health Science, Medicina Balear*. 2024; 39(4):86-91. doi:10.3306/AJHS.2024.39.04.92

ORIGINAL

Prevalencia de maloclusiones (mordida cruzada posterior, mordida abierta y mordida profunda) en pacientes de la Fundació MontiSion Solidarià de Palma de Mallorca

Prevalence of malocclusions (posterior crossbite, open bite and deep bite) in patients at the Fundació MontiSion Solidarià in Palma de Mallorca

Geraldine Isabel Goyo Medina, Mildred Mambiè 

Grado de odontología. Escuela Universitaria ADEMA

Corresponding author

Sima Sharif

E-mail: sima_noble@yahoo.com

Received: 31 - VII - 2024

Accepted: 31 - VII - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.23

Resumen

Introducción: Se presenta los hallazgos de la investigación cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de maloclusiones (mordida cruzada posterior, mordida abierta, mordida profunda) en pacientes que asisten a la Fundación MontiSion ubicada en Palma de Mallorca durante las jornadas sociales.

Metodología: Se realiza un diseño observacional, descriptivo y con enfoque documental analizando las historias clínicas.

Resultados: La mordida cruzada posterior es la de mayor recurrencia, seguida de la mordida abierta con 34.5% de los pacientes analizados y al contrastarlas con otros estudios realizados en Europa se encontró que estos valores eran superiores a la tasa de prevalencia; mientras que la mordida abierta que se diagnosticó en 20.7% de los pacientes si se encontraba en el rango dentro de lo común para la población europea (20- 30%). En referencia al género se encontró una relación $p = 0.035$ lo cual resulta estadísticamente significativo.

Conclusión: La maloclusión más prevalente fue la mordida cruzada posterior, seguida de la mordida abierta y la mordida profunda, asociándose de manera significativa con el género. Al compararlo con la media europea se debe considerar un problema de salud pública que afecta a una proporción significativa de la población.

Palabras clave: Prevalencia, maloclusiones dentales, mordida cruzada posterior.

Abstract

Introduction. We present the findings of the research whose objective was to determine the prevalence of malocclusions (posterior crossbite, open bite, deep bite) in patients attending the MontiSion Foundation located in Palma de Mallorca during social days.

Methodology: An observational, descriptive and documentary approach was used to analyse the clinical histories.

Results. Posterior crossbite was the most common recurrence, followed by open bite with 34.5% of the patients analysed. When compared with other studies carried out in Europe it was found that these values were higher than the prevalence rate, while open bite, which was diagnosed in 20.7% of the patients, was within the common range for the European population (20-30%). In reference to gender, a statistically significant $p = 0.035$ was found.

Conclusion: The most prevalent malocclusion was posterior crossbite, followed by open bite and deep bite, and was significantly associated with gender. When compared to the European average it should be considered a public health problem affecting a significant proportion of the population.

Key words: Prevalence, Dental Malocclusions, posterior crossbite.

Cite as: Goyo Medina GI, Mambiè M. Prevalencia de maloclusiones (mordida cruzada posterior, mordida abierta y mordida profunda) en pacientes de la Fundació MontiSion Solidarià de Palma de Mallorca. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 23-31 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.23

Introducción

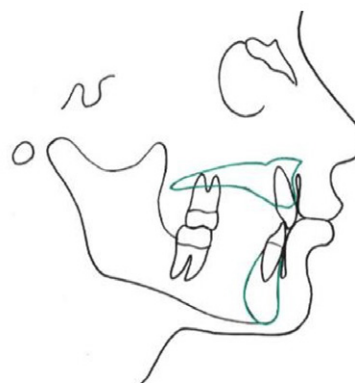
Las maloclusiones, como la mordida cruzada posterior, mordida abierta y la mordida profunda, son alteraciones en la alineación de los dientes que afectan a una gran parte de la población. Estas condiciones no solo impactan la estética facial, sino que también pueden tener repercusiones en la función masticatoria, el habla y la salud general. La Organización Mundial de la Salud estima que entre el 60% y el 90% de la población mundial presenta algún tipo de maloclusión, pero además la prevalencia varía según región, grupo etario y tipo de maloclusión¹.

Las maloclusiones dentales, comúnmente conocidas como "dientes torcidos", han acompañado a la humanidad a lo largo de su historia y al respecto existe evidencia arqueológica que sugiere su presencia en poblaciones antiguas alrededor del mundo. Sin embargo, no fue hasta el siglo XIX que surgió un campo de estudio dedicado a comprender y tratar estas afecciones y los primeros reconocimientos se ubican en la época del denominado "padre de la Medicina": Hipócrates, quien fue el primero en reconocer las maloclusiones dentales como un problema con repercusiones en la salud y la estética, más adelante surgen los aportes de Celso en el siglo II d.C. quien describe un método para enderezar los dientes utilizando presión digital². Siguiendo el recorrido histórico se ubica otro antecedente durante la Edad Media cuando un cirujano de origen francés desarrolla un aparato para enderezar los dientes utilizando bandas de metal y alambre, pero es hasta la aparición de Pierre Fauchard en el siglo XVIII cuando se describen diversos métodos para tratar maloclusiones, incluyendo la extracción de dientes y el uso de aparatos removible³. Y, continuando con la evolución en cuanto a las maloclusiones en el ámbito histórico se destacan los aportes de Hartley Angle en el año 1899 quien publicó su clasificación de las maloclusiones, la cual sigue siendo utilizada en la actualidad aportando importantes nociones para lo que ahora se reconoce como ortodoncia delimitada en una especialidad dental consolidada que ofrece una amplia gama de tratamientos para corregir las maloclusiones dentales⁴.

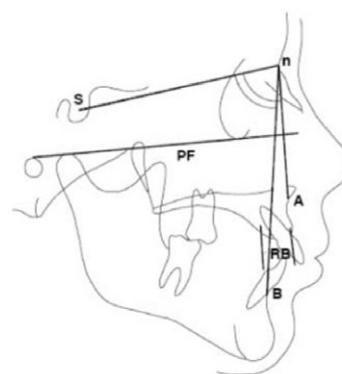
En la actualidad se pueden encontrar diferentes definiciones de maloclusiones dentales, por ejemplo, según Ayala las maloclusiones dentales son alteraciones en la relación normal de los dientes entre sí y con sus bases óseas, lo que puede afectar la función masticatoria, el habla, la estética facial y la salud periodontal⁵, además, otros autores como Jiménez amplían un poco más ese concepto al señalar que las maloclusiones dentales son una serie de anomalías en la posición, forma o tamaño de los dientes y/o sus estructuras óseas de soporte, que interfieren con la oclusión normal y pueden afectar la función masticatoria, el habla, la estética facial y la salud periodontal⁶.

Adicional a su definición, se ha avanzado en el ámbito de la clasificación de las maloclusiones, es decir, un sistema que permite identificar y describir los diferentes tipos de alteraciones en la oclusión dental, es decir, en la forma en que los dientes superiores e inferiores se relacionan entre sí. En ese sentido, existen varias clasificaciones de las maloclusiones, pero la más utilizada es la propuesta por Edward Angle en 1899⁷, que se basa en la posición del primer molar permanente respecto al maxilar y la mandíbula como se muestra en la **figura 1**. Según esta clasificación, las maloclusiones se dividen en tres clases:

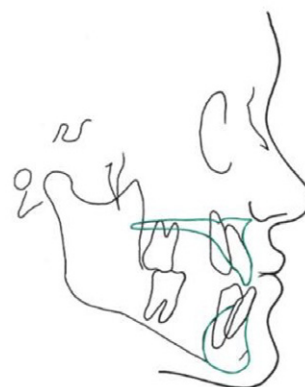
Figura 1: Tipos de Maloclusiones.



Maloclusión Clase I



Maloclusión Clase II



Maloclusión Clase III

- Clase I: el primer molar superior está situado ligeramente por delante del primer molar inferior, lo que se considera una relación normal. Sin embargo, puede haber otros problemas como apiñamiento, espacios, sobremordida, mordida abierta, etc.

- Clase II: el primer molar superior está muy adelantado respecto al primer molar inferior, lo que implica un retrognatismo mandibular (mandíbula retrasada) o un prognatismo maxilar (maxilar adelantado). Dentro de esta clase, se distinguen dos subdivisiones: división 1, cuando los incisivos superiores están inclinados hacia delante y hay una sobremordida excesiva; y división 2, cuando los incisivos superiores están inclinados hacia atrás y hay una sobremordida profunda⁸.

- Clase III: el primer molar superior está muy retrasado respecto al primer molar inferior, lo que implica un prognatismo mandibular (mandíbula adelantada) o un retrognatismo maxilar (maxilar retrasado). En esta clase, los incisivos inferiores pueden estar por delante de los superiores, lo que se denomina mordida cruzada anterior⁸.

La investigación en torno a este tema ha continuado con los aportes a nivel internacional de diferentes autores como Ruf et al. que ofrecen una visión general en cuanto a la etiología, prevalencia y consecuencias de las maloclusiones dentales. Además, presentan el potencial correctivo y preventivo del tratamiento de ortodoncia y brinda información sobre el marco legal relacionado con el tratamiento en Alemania. A partir de los hallazgos de una serie de estudios y aplicando una metodología de revisión bibliográfica, señalan que la etiología de las maloclusiones tiene componentes genéticos, epigenéticos, funcionales y ambientales, que rara vez pueden diferenciarse a nivel individual⁹.

Desde otra perspectiva, se encuentra el estudio de Mota et al. quienes evaluaron la asociación entre signos de trastorno por déficit de atención con hiperactividad y maloclusión en escolares, mediante un estudio de tipo transversal con una muestra representativa de 633 niños de 7 a 12 años. En cuanto a los resultados, la prevalencia de maloclusión fue un 42% mayor entre los niños con signos de hiperactividad informados tanto por los padres como por los maestros, concluyendo que la prevalencia de maloclusión fue mayor entre los niños con signos de hiperactividad independientemente de la edad, el uso de chupete y la respiración bucal¹⁰.

Asimismo, es importante considerar el aporte en términos teóricos de la revisión sistemática realizada por Goncalves et al. enfocándose en encontrar la asociación entre la deglución atípica y las maloclusiones utilizando como metodología la revisión de diferentes bases de datos electrónicas (EMBASE, Literatura Latinoamericana y del Caribe, PubMed/Medline, Scopus, Web of Science y literatura gris, sin ninguna restricción. En cuanto a los resultados se identificaron 4.750 artículos. Después de una selección en dos pasos, se incluyeron

cuatro estudios. Una mayor frecuencia de oclusión distal, saliente maxilar extremo y mordida abierta se relacionó con trastornos de la deglución; la mayoría de los estudios señalaron la mordida cruzada posterior como una maloclusión más asociada con la deglución atípica. Se concluye que la deglución atípica se asocia con maloclusiones y que la mordida cruzada posterior es la principal maloclusión encontrada, pero sólo en la población joven (3-11 años)¹¹.

A nivel nacional, se encontraron algunos de referencia relacionados con tema objeto de estudio como el de García, Ustrell & Sentis quienes evaluaron la maloclusión, alteraciones funcionales hábitos orales en una población escolar en Tarragona y Barcelona, analizando un total de 500 pacientes de distintas edades que acudieron al Master de Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial de la Universidad de Sevilla para ser tratados de ortodoncia. La muestra consistió en 500 pacientes (190 pacientes de género masculino y 310 de género femenino) que acudieron al Master de Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla demandando atención ortodóncica en los últimos 5 años (2012-2017). Los datos acerca de los mismos fueron recolectados de una base del Master de Ortodoncia, la cual recoge todos los registros diagnósticos de los pacientes. Con respecto a los resultados, los sujetos sometidos a dicho estudio presentaban edades comprendidas entre 6 y 65 años, siendo la media de 19,72 (SD±11,45). En cuanto a los resultados, de los 500 pacientes estudiados un 38% correspondieron al género masculino (190), mientras que un 62% (310) al género femenino, en edades comprendidas entre los 5 y 65 años de edad; siendo la media 19,72 años (SD±11,45). Al analizar la muestra se concluyó que la clase de Angle más frecuente fue la clase II, presente en un 53% de la muestra (40,2% CII, división 1ª y 12,8% CII, división 2ª), seguida de la clase I presente en un 31,6%. Siendo el patrón maloclusivo menos prevalente la clase III (15,4%). Al relacionar la variable clasificación de Angle con el género se observó que en ambos géneros la clase de Angle más prevalente fue la clase II y más concretamente la clase II división 1ª, sin encontrar diferencias significativas entre géneros ($p=0,205$), además, no se encontraron diferencias significativas entre ambos géneros en la mayoría de variables, siendo la mordida cruzada anterior la única variable que mostró diferencias significativas, con mayor prevalencia en el género masculino¹².

Otro aporte encontrado a nivel nacional desde la Universidad de Sevilla el estudio realizado por Román en el año 2016 cuyo objetivo fue realizar una revisión sistemática de las investigaciones existentes sobre las consideraciones de tratamiento de las maloclusiones de Clase III, analizando el tratamiento de tipo compensatorio mediante ortodoncia y el tratamiento con intervención quirúrgica. Se ha realizado una búsqueda en PubMed y Scopus. Con respecto a los resultados, de los 894

artículos encontrados, finalmente se revisaron un total de 15, concluyendo que este tipo de maloclusiones puede estar causada por una hipoplasia del maxilar, un hiperdesarrollo mandibular o una combinación de ambos. Estas causas están relacionadas con una mayor duración del pico de crecimiento puberal en estos pacientes. A la hora de tratar estas maloclusiones, existen unos parámetros discriminatorios para la elección del correcto tratamiento, pudiéndose declinar hacia un tratamiento compensatorio mediante la ortodoncia o un tratamiento mediante cirugía ortognática, observando en ambos tipos de tratamientos una mejoría notoria en el paciente¹³.

A nivel general, en Europa, se han realizado diversos estudios sobre las maloclusiones dentales donde destacan que en el caso de la mordida cruzada posterior afecta a un 10-20% de la población europea¹⁴, mientras que la mordida abierta se presenta en un 3-7% de los niños europeos¹⁵ y en el caso de la mordida profunda afecta a un 20-30% de la población europea¹⁶. Tal como puede notarse, existen una tendencia considerable de prevalencia de maloclusiones en la región por lo que es importante analizar los factores que aumentan el riesgo de desarrollar maloclusiones.

Al respecto, se ha indicado que existe predisposición hereditaria, aunque los hábitos aportan también una carga importante, particularmente por la succión prolongada, deglución atípica y el bruxismo, agravado por la alta incidencia de caries, dientes perdidos e incluso apiñamiento, asimismo, recientemente la malnutrición y los factores hormonales han comenzado a perfilarse como un riesgo a valorar. Asimismo, la existencia de factores etiológicos (oclusales, traumatismo, estrés emocional, estímulo doloroso profundo y la parafunción) se reflejan de alguna forma en individuos cuya adaptabilidad es limitada¹⁷.

También se presentan casos de individuos asintomáticos donde el sistema masticatorio funciona normalmente y su evidencia es más hacia lo estético, pero es preciso no descartar su importancia calificándolos como no prioritarios, pues el impacto negativo en la imagen personal y la confianza en sí mismo inciden emocionalmente de forma negativa en este tipo de pacientes, además, finalmente pueden presentarse problemas masticatorios, en el habla, dolor facial y articular.

Desde esa perspectiva, es notable la importancia de la detección y tratamiento tempranos de las maloclusiones para prevenir complicaciones a largo plazo, las opciones disponibles varían desde la ortodoncia, la ortopedia dentofacial y la cirugía ortognática. Todos estos avances se han presentado al comprender que las maloclusiones son un problema de salud pública con una alta prevalencia a nivel mundial y en Europa. La atención temprana es fundamental para prevenir las diversas consecuencias negativas que estas condiciones pueden tener en la salud bucal y general de las personas.

En términos de epidemiología también es importante considerar los hallazgos de Rosero, Mendoza & Pin, quienes detectaron un alto índice de maloclusión Clase II en una población de España, mediante estudios estadísticos se determinó que el 70% fue de origen adquirido y el 30% de origen hereditario/congénito, además de algunos de los factores que inciden para ocasionar este tipo de maloclusión son: succión digital, deglución atípica, mordida abierta,

respiración bucal, succión labial, entre otros. La revisión bibliográfica se enfoca específicamente en el análisis de los diferentes tratamientos ortopédicos que pueden ser utilizados en este tipo de maloclusión, entre los cuales se sugieren el bionator de Balters, activador elástico de Klammt, configurador reverso sostenido II, bloques gemelos, aparato de Frankel, entre otros¹⁸.

En función de lo señalado, se plantea una investigación con el objetivo de determinar la prevalencia de maloclusiones (mordida cruzada posterior, mordida abierta, mordida profunda) en pacientes que asisten a la Fundación MontisSion sin fines de lucro ubicada en el área central en Palma de Mallorca, la cual tiene una larga historia desde sus inicios en 1987 dedicándose a brindar apoyo integral a personas en situación de vulnerabilidad, incluyendo entre sus aportes las Jornadas Solidarias de Odontología¹⁹.

La iniciativa antes señalada se constituye para brindar atención odontológica gratuita a personas en situación de vulnerabilidad, además, estas jornadas, que se llevan a cabo de forma periódica, han permitido que cientos de personas reciban el tratamiento dental que tanto necesitan, mejorando su salud y calidad de vida donde se incluye diagnóstico y tratamiento. En ese orden de ideas, como parte de formación práctico-académica se asistió a dichas Jornadas detectando que se presentaban casos de diferentes maloclusiones, por lo que se toma la iniciativa de realizar un estudio que permitirá conocer un poco más sobre estas condiciones dentales.

Contextualización y objeto del trabajo

Las maloclusiones son una de las condiciones de salud bucal más prevalentes en la población, afectando la estética facial, la función masticatoria, el habla y la salud general. Actualmente, en Palma de Mallorca, la práctica de la ortodoncia se encuentra en un contexto favorable, con una amplia oferta de profesionales altamente cualificados y una población cada vez más consciente de la importancia de la salud bucal, en ese sentido, las maloclusiones orales han despertado el interés investigativo debido a las alteraciones que por esta causa se producen en la población, porque no solo impactan la estética facial, sino que también pueden tener repercusiones en la función masticatoria, el habla y la salud general.

A nivel geográfico esta investigación se ubica en la localidad de Palma de Mallorca porque a través de una revisión de los estudios sobre maloclusiones orales se encuentran pocos referentes académicos, aún pesar de la prevalencia en España donde se ha destacado recientemente que entre 60 a 80% de la población presenta algún tipo de maloclusión²⁰.

Desde el punto de vista de los sujetos de estudio (poblacional) el problema principal se delimita en cuanto a la falta de información actualizada sobre la prevalencia de maloclusiones en pacientes atendidos en la Fundación MontíSion (Palma de Mallorca), por lo que surgen las siguientes interrogantes:

¿Cuál es la prevalencia actual de maloclusiones en la población de pacientes atendidos en la Fundación MontíSion (Palma de Mallorca)?

¿Cuáles son las características sociodemográficas de pacientes atendidos en la Fundación MontíSion (Palma de Mallorca) asociadas a las maloclusiones?

¿Existe una diferencia en la prevalencia de maloclusiones según el sexo o la edad?

¿Ha cambiado la prevalencia de maloclusiones en los pacientes atendidos en la Fundación MontíSion (Palma de Mallorca) en los últimos años?

Objetivo General

Determinar la prevalencia actual de maloclusiones (mordida cruzada posterior, mordida abierta, mordida profunda) en pacientes atendidos en la Fundación MontíSion ubicada en Palma de Mallorca.

Objetivos Específicos

- Describir la recurrencia y características de cada tipo de maloclusión (mordida cruzada posterior, mordida abierta, mordida profunda).
- Analizar la asociación entre la prevalencia de maloclusiones y las variables sociodemográficas (edad y sexo).
- Comparar la prevalencia de maloclusiones con la de estudios previos realizados en Palma de Mallorca, a nivel nacional e internacional.

Descripción de la metodología empleada

Se realizará un estudio observacional, descriptivo y con diseño documental. Se analizarán las historias clínicas de pacientes atendidos en la Fundación MontíSion ubicada en Palma de Mallorca durante un período de 2 meses (Octubre y Noviembre de 2023). La selección de la muestra será a través del tipo de muestreo probabilístico intencional atendiendo los siguientes criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes ambos sexos.
- Sin distinción de edad
- Sin distinción de nivel socioeconómico.
- Tratamiento actual con maloclusión oral con soporte de diagnóstico en los registros desde el inicio de la toma de datos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que se les realizara la detección preliminar en jornadas escolares.
- Combinación de maloclusión con otra patología oral.
- Pacientes que emigraron a otro centro de salud odontológica para continuar con su tratamiento
- Pacientes que estaban en tratamiento de ortodoncia.

Variables

Variable dependiente: Prevalencia de maloclusiones (mordida cruzada posterior, mordida abierta, mordida profunda), Características y Tratamiento

Variables independientes: Edad y sexo.

Procedimiento estadístico

A nivel estadístico, se realizará un análisis descriptivo de los datos, estimando las frecuencias y porcentajes de las variables, así como pruebas de asociación utilizando el software estadístico SPSS Versión 28.0. Se realizarán pruebas de asociación para determinar la relación entre las mismas, mientras que de manera específica se llevará a cabo el tratamiento estadístico en función de lo establecido en la **tabla I**:

Tabla I: Tratamiento Estadístico de las Variables.

Variable (s)	Tipo	Tratamiento Estadístico
Sexo	Cualitativa	Frecuencia, Porcentaje, Asociación (Tablas cruzadas en SPSS para medir la asociación entre dos variables categóricas)
Edad	Cuantitativa Intervalo	Promedio, Desviación Standard, Varianza, Prueba de Normalidad
Tratamiento	Cualitativa Nominal	Frecuencia Porcentajes y Desviación Standard, asociación entre variables categóricas
Prevalencia de maloclusiones (mordida cruzada posterior, mordida abierta, mordida profunda).	Cualitativa nominal	Frecuencia, Porcentaje, Asociación (Tablas cruzadas en SPSS para medir la asociación entre dos variables categóricas – χ^2 de Pearson)
Características	Cualitativa Nominal	Frecuencia Porcentajes y Desviación Standard, asociación entre variables categóricas

Fuente tabla I: Elaborada por la autora.

Resultados

A continuación, se presentan los resultados de la revisión realizada a las historias clínicas de veintinueve²⁹ pacientes que asistieron a la jornada odontológica en la Fundación MontiSion y que cumplían con los criterios de selección previamente establecidos. El análisis de la información se presenta en serie de tablas y figuras.

En la **tabla II** puede visualizarse que la en cuanto al género, las maloclusiones en pacientes atendidos en la Fundación MontiSion ubicada en Palma de Mallorca predominan en pacientes femeninos con 51.7% en comparación con 48.3% ubicados en el género masculino.

En la **tabla III** se presenta la relación de edad de los pacientes atendidos en la Fundación MontiSion ubicada en Palma de Mallorca con maloclusiones. El rango de mayor recurrencia se ubicó entre los 5 a 12 años con 24.1% de la población estudiada, visualizando además que la edad mínima fue de 4 años y la máxima de 52 años con un promedio de 25 ± 15 años.

En la **tabla IV** se evidencia el tipo de maloclusión que se presenta con mayor recurrencia en la población de pacientes atendidos en la Fundación MontiSion ubicada en Palma de Mallorca encontrando que en su mayoría es del tipo mordida cruzada posterior con 44.8%, mientras que la mordida abierta se presentó en 34.5% de los pacientes analizados y 20.7% se diagnosticaron con mordida profunda.

En la **tabla V** se evidencia que el género masculino presentaba mayor tendencia a mordida cruzada posterior (24.14%); pero además, los pacientes de género femenino presentaron una mayor tendencia a este tipo de maloclusión; mientras que en la mordida abierta se destacó también el género masculino con 20.69% de casos. La mordida profunda presentó los porcentajes más bajos pero prevalece en mayor frecuencia en el género femenino (17.24%) en contraste con el masculino que solo la presentó en 3.45%.

Tabla II: Distribución porcentual por género del paciente.

Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	15	51,7
Masculino	14	48,3
Total	29	100

Fuente: Datos de Historias clínicas de pacientes atendidos en la Fundación MontiSion ubicada en Palma de Mallorca.

Tabla III: Edad.

Rango	Frecuencia	Porcentaje
<= 4,00	1	3,4
5,00 - 12,00	7	24,1
13,00 - 20,00	5	17,2
21,00 - 28,00	5	17,2
29,00 - 36,00	5	17,2
37,00 - 44,00	1	3,4
45,00 - 52,00	5	17,2
Total	29	100
Mínimo 4	Máximo 52	Media 25
		Desv. Desviación 15

Fuente: Datos de Historias clínicas de pacientes atendidos en la Fundación MontiSion ubicada en Palma de Mallorca.

Tabla IV: Distribución porcentual de Maloclusión por género del paciente.

	Frecuencia	Porcentaje
Mordida Abierta	10	34,5
Mordida Profunda	6	20,7
Mordida Cruzada Posterior	13	44,8
Total	29	100,0

Fuente: Datos de Historias clínicas de pacientes atendidos en la Fundación MontiSion ubicada en Palma de Mallorca.

Tabla V: Distribución porcentual por género y tipo de maloclusión del paciente.

		TIPO DE MALOCLUSIÓN		
		Mordida Abierta	Mordida Profunda	Mordida Cruzada Posterior
Género	Femenino	4 (13.79%)	5 (17.24%)	6 (20.69%)
	Masculino	6 (20.79%)	1 (3.45%)	7 (24.14%)
Total		10 (34.50%)	6 (20.7%)	13 (44.8%)

Fuente: Datos de Historias clínicas de pacientes atendidos en la Fundación MontiSion ubicada en Palma de Mallorca.

La **tabla VI** representa el análisis correlacional de las variables Género y Tipo de Maloclusión, obteniendo valores en la estimación R de Pearson de -0.035 para la Correlación Spearman de -0.022; por lo que ambas señalan una relación estadísticamente significativa ya que se encuentran por debajo de 0.05 (reconocido como parámetro límite de asociación).

En la **tabla VII** se presentan las frecuencias y porcentajes asociados según la edad y cada tipo de maloclusión detectada, destacando que existe amplia variabilidad, sin embargo, se destaca entre diferencias entre el rango desde 5 a 12 años con 23.79% de casos para mordida

abierta y mordida profunda en 6.90% para las edades desde 29 a 36 años y 42 a 52 años. Para la mordida Cruzada posterior se presentó en mayor recurrencia en el rango de edad de 21 a 28 años (10.35%) y para los pacientes en edades comprendidas desde 45 a 52 años.

Luego se realizó la prueba de asociación estadística encontrando que en la estimación R de Pearson fue de 0.429 y para la Correlación Spearman 0.419; por lo que ambas no representan una relación estadísticamente significativa ya que se encuentran por encima de 0.05 (reconocido como parámetro límite de asociación). Los resultados se pueden observar en la **tabla VIII**:

Tabla VI: Análisis correlacional Relación Género y Tipo de Maloclusión.

Pruebas de chi-cuadrado				
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson	3,113 ^a	2	0,211	
Razón de verosimilitud	3,356	2	0,187	
Asociación lineal por lineal	0,034	1	0,853	
a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,90.				
		Valor	Error estándar asintótico ^a	T aproximada ^b
Intervalo por intervalo	R de Pearson	-0,035	0,186	-0,182
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	-0,022	0,191	-0,115

Fuente: Análisis Estadístico SPSS, Versión 26.0 (Autora).

Tabla VII: Análisis correlacional Relación Edad y Tipo de Maloclusión.

EDAD (Agrupada)	TIPO.DE.MALOCLUSION			Total
	Mordida Abierta	Mordida Profunda	Mordida Cruzada Posterior	
<= 4,00	1 (3.45%)	0	0	1
5,00 - 12,00	4 (13.79%)	1(3.45%)	2 (6.90%)	7
13,00 - 20,00	3 (10.35%)	0	2 (6.90%)	5
21,00 - 28,00	1 (3.45%)	1 (3.45%)	3 (10.35%)	5
29,00 - 36,00	1 (3.45%)	2 (6.90%)	2 (6.90%)	5
37,00 - 44,00	0	0	1(3.45%)	1
45,00 - 52,00	0	2 (6.90%)	3 (10.35%)	5
	10	6	13	29

Fuente: Análisis Estadístico SPSS, Versión 26.0 (Autora).

Tabla VIII: Análisis correlacional Relación Edad y Tipo de Maloclusión.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)		
Chi-cuadrado de Pearson	11,405 ^a	12	0,495		
Razón de verosimilitud	14,170	12	0,290		
Asociación lineal por lineal	5,142	1	0,023		
N de casos válidos	29				
a. 21 casillas (100,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,21.					
Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	0,429	0,138	2,464	0,020 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	0,419	0,153	2,398	0,024 ^c
a. No se presupone la hipótesis nula.					
b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.					
c. Se basa en aproximación normal.					

Fuente: Análisis Estadístico SPSS, Versión 26.0 (Autora).

Por otra parte, se realizó una revisión más amplia de cada maloclusión detectada encontrando las siguientes características:

En la **tabla IX** se puede notar que la mayoría de los pacientes que presentaron mordida cruzada se caracterizaron porque los dientes superiores muerden por detrás de los inferiores en 31.03% mientras que en 10.34% además de esa característica evidenciaban desgaste dental y 3.45% reflejaba problemas en encías y de la articulación temporomandibular. En relación a los que presentaron mordida abierta se evidencia en 17.24% solo la condición de dientes superiores que no se superponen con los inferiores cuando la boca está cerrada y 20.69% además de esa característica ya referían problemas para masticar, hablar e incluso respirar.

En referencia a los pacientes con mordida profunda se pudo notar que 17.24% se caracterizó porque dientes

superiores sobresalen por delante de los inferiores, pero no presentaron evidencia de desgaste dental ni problemas en encías y de la articulación temporomandibular.

En la **tabla X** se puede notar que el tratamiento más comúnmente referido para la mordida cruzada fue el de Ortodoncia con brackets fijos o removibles y en algunos casos sería necesaria la extracción de algunos dientes, ya que eran pacientes adultos, mientras que en 10.34% de los que presentaron mordida cruzada solo se indicó Ortodoncia con brackets fijos o removibles, por supuesto, eran pacientes más jóvenes. Para el caso de la mordida abierta se indicó como tratamiento a aplicar en 34.48% Ortodoncia con brackets fijos o removibles y en algunos casos, puede ser necesaria la cirugía ortognática y para los de mordida profunda que abarcó 20.69% de referencia también el tratamiento de ortodoncia con brackets fijos o removibles y en algunos casos, puede ser necesaria la extracción de algunos dientes.

Tabla IX: Análisis características de cada Tipo de Maloclusión.

Tipo de Maloclusión	Características	Fr	%Fr
Mordida Cruzada	- Los dientes superiores muerden por detrás de los inferiores.	9	31.03%
Mordida Cruzada	- Los dientes superiores muerden por detrás de los inferiores. - Se evidenció desgaste dental.	3	10.34%
	- Los dientes superiores muerden por detrás de los inferiores. - Problemas en encías y de la articulación temporomandibular.	1	3.45%
Mordida Abierta	- Los dientes superiores no se superponen con los inferiores cuando la boca está cerrada.	5	17.24%
Mordida Abierta	- Los dientes superiores no se superponen con los inferiores cuando la boca está cerrada. - Referían problemas para masticar, hablar y respirar.	6	20.69%
Mordida Profunda	- Los dientes superiores sobresalen por delante de los inferiores. - Se evidenció desgaste dental. - No se evidenció problemas en encías y de la articulación temporomandibular.	5	17.24%

Fuente: Datos de Historias clínicas de pacientes atendidos en la Fundación MontiSion ubicada en Palma de Mallorca.

Tabla X: Tratamiento según el tipo de Maloclusión detectada.

Edad (años)	Tipo de Maloclusión	Tratamiento	%Tratamiento
28, 30, 31, 34, 41, 48, 48, 51	Mordida Cruzada	Ortodoncia con brackets fijos o removibles. En algunos casos, puede ser necesaria la extracción de algunos dientes.	27.59%
7, 9, 12, 14	Mordida Cruzada	Ortodoncia con brackets fijos o removibles.	10.34%
4, 9, 9, 18, 22, 11, 21, 30, 31, 32	Mordida Abierta	Ortodoncia con brackets fijos o removibles. En algunos casos, puede ser necesaria la cirugía ortognática.	34.48%
21, 28, 30, 31, 52, 51	Mordida Profunda	Ortodoncia con brackets fijos o removibles. En algunos casos, puede ser necesaria la extracción de algunos dientes.	20.69%

Fuente: Datos de Historias clínicas de pacientes atendidos en la Fundación MontiSion ubicada en Palma de Mallorca.

Discusión

Con respecto a los resultados encontrados, se destaca que en pacientes atendidos en la Fundación MontiSion ubicada en Palma de Mallorca se presenta con mayor recurrencia el tipo mordida cruzada posterior con 44.8%, mientras que la mordida abierta se presentó en 34.5% de los pacientes analizados. Estas cifras son superiores a las del nivel general en Europa según los diversos estudios sobre las maloclusiones dentales que indican mordida cruzada posterior afectando a 10-20% de la población europea¹⁴, mientras que la mordida abierta se presenta en un 3-7% de los niños europeos¹⁵, aunque en caso de la mordida profunda se diagnosticaron

20.7% de pacientes, encontrándose en el rango de la población europea que se ve afectada generalmente en un 20-30%¹⁶.

En cuanto al género la mayor tendencia fue para la mordida cruzada posterior tanto para el género masculino (24.14%) como para el género femenino (20,69%); con una relación de significancia para el tipo de maloclusión en función del género fue de $p = -0,035$ y al ser $p < 0.05$ existe correlación entre ambas variables (género-tipo de maloclusión), lo cual no se presentó en el caso de la edad porque la relación $p = 0.429$ fue mayor a 0.05.

Las maloclusiones se caracterizaron en su mayoría por la condición típica de posición dental (mordida cruzada = dientes superiores muerden por detrás de los inferiores en 31.03% de los pacientes con esta condición), mientras que también se observó desgaste dental en 10.34% de pacientes con mordida cruzada y 3.45% presentó problemas en las encías y de la articulación temporomandibular. Los pacientes con mordida abierta en 17.24% se caracterizaron por la posición de dientes superiores no se superponen con los inferiores cuando la boca está cerrada y 20.69% del total de pacientes que se encontraron con tipo de maloclusión mordida vierta referían problemas para masticar, hablar e incluso respirar.

Con relación al tratamiento la mayoría fueron de tipo ortodoncia con brackets fijos o removibles para todas los tipos de maloclusiones, sin embargo, en casos de mordida cruzada 27.59% y 20.69% de mordida profunda también requerían extracción de algunos dientes, mientras que 34.48% que presentaban mordida abierta además necesitarían cirugía ortognática.

Conclusiones

Se llevó a cabo una investigación para determinar la prevalencia actual de maloclusiones (mordida cruzada posterior, mordida abierta, mordida profunda) en pacientes atendidos en la Fundación Montisíon

ubicada en Palma de Mallorca, a partir de un estudio observacional, descriptivo y con diseño documental analizando las historias clínicas de 29 pacientes atendidos en la Fundación Montisíon ubicada en Palma de Mallorca durante un período de 2 meses (Octubre y Noviembre de 2023). El análisis estadístico de los datos recolectados permite concluir que la maloclusión más prevalente fue la mordida cruzada posterior, seguida de la mordida abierta y la mordida profunda, además, las características de las maloclusiones variaron según el tipo y se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la prevalencia de maloclusiones y el género.

En general, los hallazgos de este estudio sugieren que la maloclusión dental es un problema de salud pública que afecta a una proporción significativa de la población, por lo tanto, es necesario realizar estudios adicionales para identificar los factores de riesgo específicos de cada tipo de maloclusión que están influyendo en su recurrencia y prevalencia para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento más efectivas, por lo tanto, se recomienda a nivel académico realizar estudios longitudinales para evaluar el impacto de las maloclusiones en la salud bucal y la calidad de vida de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Salud bucodental. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>. 2021.
- Lozano S, Moncada A. Revisión histórica de la ortodoncia. *Revista Odontológica Mexicana*. 2019; 23(4):213-8.
- Bakir M, Ozdemir H. History of Orthodontics. *Orthodontics*. 2019; Cham: Springer.(1-10).
- Kaplan L, Ellis E. History and evolution of orthodontic brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2014; 145(3):394-403.
- Ayala J. Ortodoncia clínica EE.UU.: McGraw-Hill Medical Publishing Company; 2016.
- Jiménez J. Ortodoncia y Ortopedia dentofacial Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2014.
- Graber K, Vig R, Vanarsdall R, Huang G. Ortodoncia: Principios y técnicas actuales España: Elsevier España, S.L.U.; 2017.
- Dean JA, McDonald y Avery. Odontología pediátrica y del adolescente Países Bajos: Elsevier Health Sciences.; 2018.
- Ruf S, Proff P, Lisson J. Zahn- und Kieferfehlstellungen – gesundheitliche Relevanz und Behandlung [Health relevance of malocclusions and their treatment]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021 Aug;64(8):918-923. German. doi: 10.1007/s00103-021-03372-3.
- Mota I, Ramos J, Freitas L, Ferreria F, Ramos M, Paiva S, et al. The prevalence of malocclusion is higher in schoolchildren with signs of hyperactivity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2021; 159 (5):653-9.
- Goncalves F, Taveira K, Araujo C, Ravazzi G, Guariza O, Zeigelboim B, et al. Association between atypical swallowing and malocclusions: a systematic review. *Dental Press J Orthod*. 2023; 27(6):e2221285. doi: 10.1590/2177-6709.27.6.e2221285.oar).
- García V, Ustrell J, Sentis J, García García, VJ, Ustrell Torrent JM, et al. Evaluación de la maloclusión, alteraciones funcionales y hábitos orales en una población escolar: Tarragona y Barcelona.. *Avances en Odontostomatología*. 2011; 27(2):75-84.
- Román A. Consideraciones del tratamiento ortodóncico compensatorio en relación al tratamiento quirúrgico. Repositorio Institucional de la Universidad de Sevilla. 2016.
- Kiliaridis S, Polychronopoulou A, Giannakopoulos C. Prevalence of posterior crossbite in European orthodontic patients: A meta-analysis.. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2017; 151(4):508-16. <https://doi.org/10.1016/j.ajdo.2016.11.022>.
- Bjerregaard B, Buch E, Poulsen S. Prevalence of open bite in Danish schoolchildren. *European Journal of Orthodontics*. 2016; 38(2):196-201.
- Giannakopoulos C, Kiliaridis S, Polychronopoulou A. Prevalence of deep bite in European orthodontic patients: A meta-analysis. *Angle Orthodontist*. 2018; 88(2):222-8.
- Okeson J. Tratamiento de oclusión y afecciones temporomandibulares Países Bajos: Elsevier Health Sciences; 2019.
- Rosero J, Menoza F, Pin G. Tratamiento ortopédico de pacientes clase II división 1. *RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento*. 2022; 6(3):70-84.
- Fundación Montisíon. FUNDACIÓ MONTI-SION SOLIDÀRIA.
- García M, Bermejo A. Epidemiología de las maloclusiones en España. *Revista de Ortodoncia y Cirugía Maxilofacial*. 2020; 50(3):147-56.

Efficacy of Maternal Hydration Therapy Intravenous Fluid Versus Amino Acid Drip In Increase Amniotic Fluid Volume In Oligohydramnios

Eficacia de la Terapia de Hidratación Materna: Líquidos Intravenosos Versus Infusión de Aminoácidos en el Aumento del Volumen de Líquido Amniótico en Oligohidramnios

Khalida Majeed Saeed¹ , Enas Mahmood Yaseen² 

1. Kirkuk Health Directorate, Kirkuk, Iraq.

2. Gynecology and Obstetrics, College of Medicine, Tikrit University, Tikrit, Iraq.

Corresponding author

Khalida Majeed Saeed

E-mail: Khalidamajeed668@gmail.com

Received: 5 - VIII - 2024

Accepted: 3 - IX - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.32

Abstract

Background: Oligohydramnios, also known as decreased amniotic fluid volume, is a frequently seen issue in obstetrics during pregnancy, especially in the third trimester. It is linked to several reproductive problems, including as congenital abnormalities, and functional disorders of the mother, fetus, and placenta.

Aim: This study aims to determine the efficacy of maternal hydration therapy in increasing amniotic fluid volume (AFV) in cases of oligohydramnios. Specifically, it evaluates the role of intravenous (IV) fluid compared to amino acid drip and their impact on the mode of delivery and neonatal outcomes.

Materials and Methods: The study sample consisted of 90 pregnant women with oligohydramnios, between 24-36 weeks of gestation, divided into three groups: Group A: 30 women received 2 liters of 5% dextrose per day for three days. Group B: 30 women received an amino acid drip of 500 ml daily for three days. Group C: 30 women received no intervention (control group).

Results: Post-infusion, an increase in amniotic fluid index (AFI) measurements of more than 4 cm was observed in 36.7% of Group A (IV fluid), 23.3% of Group B (amino acid drip), and none of Group C (control). The correlation between pre- and post-intervention AFI measures was significant for all groups, with Group A showing the best improvement, followed by Group B. The study demonstrated a significant increase in AFI and improvement in fetal outcomes among pregnant women with oligohydramnios. Both IV fluid infusion and amino acid drip hydration reduced perinatal mortality and the need for operative interventions. IV hypotonic fluid hydration was found to be more effective in increasing AFI compared to amino acid drip.

Conclusion: Maternal intravenous hydration therapy and amino acid therapy are effective in increasing amniotic fluid in pregnant women less than 36 weeks of gestational age with oligohydramnios. These interventions help avoid preterm labor induction and its serious consequences for the mother and newborn. Therapeutic intervention is desirable to prolong pregnancy, minimizing the risks of prematurity and allowing time for steroid prophylaxis. Intravenous infusion of dextrose fluid and amino acid drip are feasible and cost-effective methods, particularly in resource-poor countries.

Key words: Oligohydramnios, Amniotic fluid, Maternal hydration therapy, Intravenous fluid, Amino acid drip.

Resumen

Antecedentes: El oligohidramnios, también conocido como disminución del volumen de líquido amniótico, es un problema frecuente en obstetricia durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre. Está asociado con varios problemas reproductivos, incluidas anomalías congénitas y trastornos funcionales de la madre, el feto y la placenta.

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo determinar la eficacia de la terapia de hidratación materna para aumentar el volumen de líquido amniótico (VLA) en casos de oligohidramnios. Específicamente, evalúa el papel de los líquidos intravenosos (IV) en comparación con la infusión de aminoácidos y su impacto en el modo de parto y los resultados neonatales.

Materiales y Métodos: La muestra del estudio consistió en 90 mujeres embarazadas con oligohidramnios, entre 24-36 semanas de gestación, divididas en tres grupos: Grupo A: 30 mujeres recibieron 2 litros de dextrosa al 5% por día durante tres días. Grupo B: 30 mujeres recibieron una infusión de aminoácidos de 500 ml diarios durante tres días. Grupo C: 30 mujeres no recibieron ninguna intervención (grupo de control).

Resultados: Después de la infusión, se observó un aumento en las mediciones del índice de líquido amniótico (ILA) de más de 4 cm en el 36.7% del Grupo A (líquido IV), 23.3% del Grupo B (infusión de aminoácidos) y ninguno del Grupo C (control). La correlación entre las medidas de ILA antes y después de la intervención fue significativa para todos los grupos, mostrando el Grupo A la mejor mejoría, seguido del Grupo B. El estudio demostró un aumento significativo en el ILA y la mejora en los resultados fetales entre las mujeres embarazadas con oligohidramnios. Tanto la infusión de líquidos IV como la hidratación con infusión de aminoácidos redujeron la mortalidad perinatal y la necesidad de intervenciones quirúrgicas. La hidratación con líquidos hipotónicos IV resultó ser más efectiva para aumentar el ILA en comparación con la infusión de aminoácidos.

Conclusión: La terapia de hidratación intravenosa materna y la terapia con aminoácidos son efectivas para aumentar el líquido amniótico en mujeres embarazadas con menos de 36 semanas de gestación con oligohidramnios. Estas intervenciones ayudan a evitar la inducción del parto prematuro y sus graves consecuencias para la madre y el recién nacido. La intervención terapéutica es deseable para prolongar el embarazo, minimizando los riesgos de la prematuridad y permitiendo tiempo para la profilaxis con esteroides. La infusión intravenosa de líquidos con dextrosa y la infusión de aminoácidos son métodos factibles y rentables, particularmente en países con recursos limitados.

Palabras clave: Oligohidramnios, Líquido amniótico, Terapia de hidratación materna, Líquidos intravenosos, Infusión de aminoácidos.

Cite as: Majeed Saeed K, Mahmood Yaseen E. Efficacy of Maternal Hydration Therapy Intravenous Fluid Versus Amino Acid Drip In Increase Amniotic Fluid Volume In Oligohydramnios. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 32-39 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.32

Introduction

Pregnancy is a symbol of a woman's femininity because pregnancy is characteristic of a female's life cycle¹. In pregnancy, having an abnormally low amount of amniotic fluid around the baby is known as oligohydramnios. It is a common problem that can happen during pregnancy². This condition is linked to many reproduction problems, such as birth defects in the fetus and problems with how the mother, fetus, and placenta work^{2,3}. Oligohydramnios can happen at any time during pregnancy, but it happens most often in the third trimester⁴. When a pregnancy goes on for two weeks past the due date, the placenta often stops working properly, which can lead to oligohydramnios⁵. Having this condition is linked to a number of bad outcomes for the fetus, including intrauterine growth restriction, impaired pulmonary development (pulmonary hypoplasia), congenital malformations, a higher risk of fetal distress, more surgeries, deformities caused by pressure, and meconium aspiration^{6,8}. Oligohydramnios can be caused by problems with the fetus's urinary tract, diseases like uteroplacental insufficiency and fetal growth restriction, some medicines, or the opening of the membranes^{2,9}. Acute oligohydramnios can happen when the membranes around the baby are torn¹⁰. Chronic oligohydramnios can happen when there is constant fluid leaking or problems with the baby's kidneys, bladder, or ureters. Chronic oligohydramnios can cause serious problems, such as the death of the fetus, lung hypoplasia, and abnormalities of the bones¹¹. Because pregnancies with low amniotic fluid volume are more likely to be dangerous, labor is often started early when oligohydramnios is present⁶. This is because women who have never given birth before are more likely to need a cesarean delivery. If the amount of amniotic fluid is more than two standard deviations below the mean for a certain gestational age or less than the fifth percentile for that age, this is called oligohydramnios¹². Another way to describe oligohydramnios is as the largest vertical pocket of liquor that doesn't have any cord or fetal limbs inside it and is less than 3 cm, 2 cm, or 1 cm in size. This means that the oligohydramnios is mild to serious. A different method is to use a fetal fluid index (AFI) that is less than the 5th percentile for gestational age^{13,14}. An important part of prenatal tests is figuring out how much amniotic fluid there is. This helps doctors figure out the risks of fetal discomfort, meconium passage, surgery for birth, and even death. To help AFV get better, different methods have been used, such as bed rest, a high-protein diet, alanine infusion, 1-deamino vasopressin, transabdominal and transvaginal amniocentesis, vesicoamniotic shunt, 10% maltose infusion, and oral or intravenous water treatment¹⁵. One of these that works well, doesn't cost much, is easy to do, has few side effects, doesn't need any special skills, and is hydration treatment. A lot of writers say that maternal hydration treatment can bring the amount of amniotic fluid back to normal, which can lower the risk of perinatal illness and death¹⁶. Worldwide perinatal death is counted at more than 4.9 million where all of them (98%) are found in low- and middle-income countries¹⁷. In theory, keeping moms

hydrated could increase the amount of amniotic fluid in the baby's body by making the baby pee and better blood flow to the placenta¹⁸. Intravenous hypotonic solutions change the osmolality of amniotic fluid to keep it in balance and greatly increase the amount of pee that a fetus makes every hour. Also, being well-hydrated is linked to a faster mean uterine artery velocity^{19,20}. This study aims to assess the efficacy of maternal hydration therapy on amniotic fluid index in cases of oligohydramnios.

Materials and methods

This study is a prospective randomized controlled trial. The study was conducted in the Obstetrics and Gynecology outpatient and emergency departments at Salahaddin Teaching Hospital. A total of 90 cases of oligohydramnios were included in the study, which was carried out from January 2017 to September 2017. The patients were randomly divided into three groups, each comprising 30 patients. The study population included 90 pregnant women diagnosed with oligohydramnios by ultrasound between 24 and 36 weeks of gestation. The intervention group consisted of 60 patients who received either intravenous fluid therapy or amino acid infusion, and 30 control patients who did not receive any intervention. The groups were matched for variables such as maternal age, gestational age, pregnancy complications, and fetal outcomes.

Inclusion Criteria:

Singleton pregnancy. Pregnant women with gestational age between 24 and 36 weeks. AFI less than or equal to 8 cm. Intact membranes. Accurate gestational age confirmed by LMP and ultrasound. Absence of true labor pain. Oligohydramnios with or without complications such as diabetes, anemia, pregnancy-induced hypertension, or renal disease.

Exclusion Criteria:

Multiple pregnancies. Gestational age less than 24 weeks or more than 36 weeks. Ruptured membranes.

Ethical approval: Approval permission was presented to the director of Kirkuk Health Directorate/Kirkuk Oncology Center according to the document number 671 (including the number and the date in 13/1/2017). An interview was conducted with these patients using a questionnaire form created by the investigator, which included demographic information such as age, gender, and so on.

Methodology

Baseline Evaluation:

Detailed medical history and complete clinical examination were conducted for all selected cases and controls. Routine investigations included CBC, GUE, RBS, blood group typing, and viral hepatitis screening.

Clinical evidence of oligohydramnios was verified through previous obstetric records and ultrasound reports. A pretreatment ultrasound was performed to confirm gestational age, amniotic fluid volume, singleton pregnancy, fetal presentation, placental location, and fetal viability. Measurements of AC, FL, BPD, and AFI were recorded. Baseline color Doppler was performed for patients with a history of pregnancy-induced hypertension to rule out fetal growth restriction^{21,22}.

Fetal Compromise Assessment:

Maternal measurements of fetal movements (kick counts). Non-stress test. Fetal heart monitoring along with maternal vital sign measurement²³.

Management Protocol Intervention Groups:

Group A: 30 cases of oligohydramnios received intravenous fluid therapy (2 liters of 5% dextrose water per day for three days). Group B: 30 cases of oligohydramnios received amino acid infusion (500 ml per day for three days). Group C: 30 cases of oligohydramnios served as the control group without any intervention. Amniotic fluid index (AFI) was re-evaluated by ultrasonography at the end of the three-day period. Maternal vital signs and signs of overhydration (such as nausea, vomiting, headache, confusion, water intoxication, hyponatremia, and in severe cases, fits or coma) were monitored during fluid therapy.

Patients were discharged after the last drip and advised on proper diet and adequate oral hydration. All participants were followed until delivery, and prenatal outcomes, mode of delivery, and neonatal outcomes were recorded.

Statistical analysis

Demographic data, characteristics of the women with oligohydramnios, and sonographic indices before and after ultrasonography were recorded on prepared data collection forms. Data were analyzed using SPSS

software version 18. Comparisons within each group were made using paired t-tests, and comparisons of AFI measures between different groups were made using one-way analysis of variance (ANOVA).

Results

The minimum age of the women is 16 years and the maximum is 42 years, the mean maternal age is 28, 28.4, 27.4 years for the groups A,B,C respectively this relation as statistically not significant. The mean parity is 1.2, 1.7, 1.8, for the groups A,B,C respectively this relation is statistically not significant. The mean gestational age at delivery is 36.7, 36.8, 36.5 weeks for the groups A,B,C respectively this relation is statistically not significant, as shown in **table I**:

The age group distribution show that most of the age group is 20-35 years, 25(83.3%), 21(70%), 15(50%), for the groups A,B,C respectively this relation is statistically not significant, as shown in **figure 1**.

Figure 1: The Age Distribution According to the Study Groups.

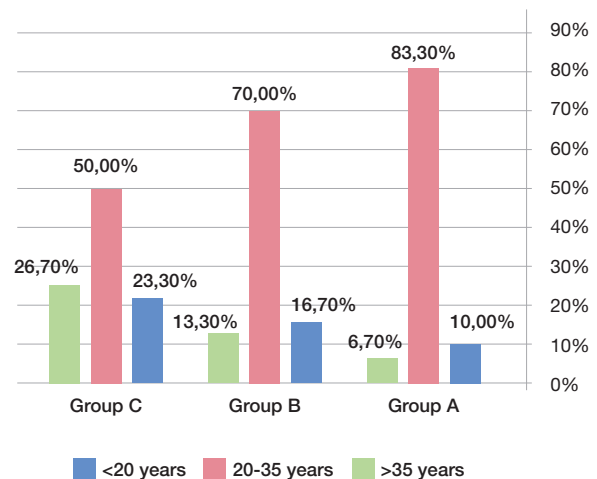


Table I: Demographic profile of three groups.

		N	Mean	SD	(F) P
Age	Group A	30	28	5.4	(0.055) > 0.05 NS
	Group B	30	28.4	7.1	
	Group C	30	27.8	8.3	
Gravida	Group A	30	2.7	1.3	(-0.947) > 0.05 NS
	Group B	30	3.3	1.9	
	Group C	30	3.2	2.3	
Parity	Group A	30	1.5	1.2	(0.428), > 0.05 NS
	Group B	30	1.86	1.7	
	Group C	30	1.6	1.8	
Abortion	Group A	30	0.2	0.63	(1.053), > 0.05 NS,
	Group B	30	0.5	0.7	
	Group C	30	0.5	0.93	
Gestational age at time of admission	Group A	30	29.6	3.7	(0.71), > 0.05 NS
	Group B	30	29.7	3.5	
	Group C	30	30.6	3.3	
Gestational age at delivery	Group A	30	36.7	3.9	(0.044), > 0.05 NS
	Group B	30	36.8	3.2	
	Group C	30	36.5	3.4	

Antenatal complications are associated with oligohydramnios are 48.8% of the three groups and 51.1% isolated oligohydramnios without complication. The complications associated with oligohydramnios PIH, APH, IUGR, was equally distributed among the study groups and control group and there was no statistically significant difference in their distribution in three groups. In this study the most common complications were PIH as 26.6% and IUGR as 15.5%, as show in **table II**.

The most parity frequency is 1-3 parity represented as 21(70%), 15(50%), and 13(43.3%), this relation is statistically not significant, as shown in **table III**.

Sever Oligohydramnios <5 cm is found in 34(37.80%), of the study sample, and 9 (30%), 13 (43.3%), and 12 (40%) among the groups A, B, C respectively, 5-8 cm found among 56 (62.2%) of the patient. 21 (70%), 17 (56.7%), and 18 (60%) among the groups A, B, C respectively. This relation is statistically not significant.as shown in **figure 2**.

Most of Oligohydramnios complain is at gestational age of 32-36 week 44 (49%), followed by 24-28 week 24 (27%), as shown in **figure 3**.

The post infusion increase in AFI measurements show > 4cm increase found among 11 (36.7%) of the group A, 7 (23.3%) of group B, and non of group C, 2-4cm increase found among 18 (60%) of group A, 12 (40%) of group B and none of group C, this relation is statistically significant as shown in **figure 4**.

The mean increase in AFI is 4.43 ± 1.5 , 3.25 ± 1.5 for group A and B respectively, this relations is statistically significant, while for group C is 0.13 ± 1.6 , which is statistically not significant, as shown in **table IV**.

The correlation between AFI measures before and after the intervention is significant for all these groups, group A is better than group B, 0.853, 0.830 respectively, as shown in **table V**.

Table II: Distribution of maternal status among three groups.

Maternal Status	Complication	Group A	Group B	Group C	Total
Complication	Mild IUGR	4 (13.3%)	6 (20%)	4 (13.3%)	14 (15.5%)
	Pregnancy induced hypertension (PIH)	8 (26.6%)	9 (30%)	7 (23.3%)	24 (26.6%)
	APH	2 (6.6%)	1 (3.3%)	3 (10%)	6 (6.6%)
No Complication		16 (53.3%)	14 (46.6%)	16 (53.3%)	46 (51.1%)
Total		30 (100.0%)	30 (100.0%)	30 (100.0%)	90 (100.0%)

P > 0.05 not significant

Table III: The Parity Distribution According to the Study Groups.

Parity		Study Group			Total
		Group A	Group B	Group C	
0		8	8	12	28
		26.7%	26.7%	40.0%	31.1%
1-mar		21	15	13	49
		70.0%	50.0%	43.3%	54.4%
>3		1	7	5	13
		3.3%	23.3%	16.7%	14.4%
Total		30	30	30	90
		100%	100%	100%	100%

P > 0.05 not significant

Figure 2: Oligohydramnios distribution according to the study groups before treatment.

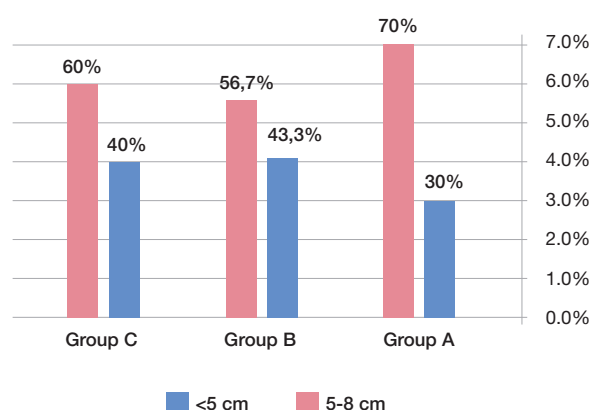


Figure 3: The Distribution of the Oligohydramnios According to Gestational Age.

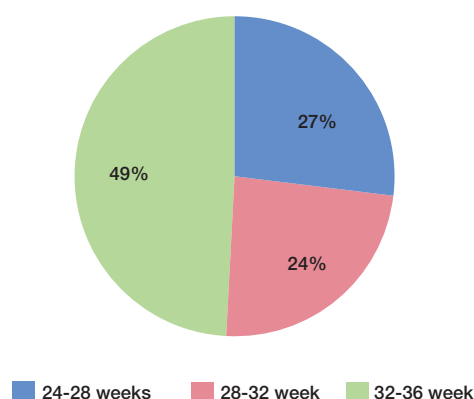
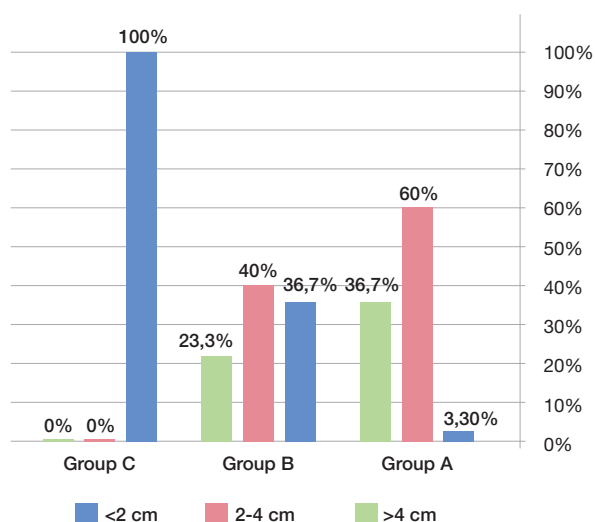


Figure 4: The Post Infusion Increase in AFI According to the Study Groups.

Discussion

Oligohydramnios, or a lack of amniotic fluid, makes it possible for the baby belly to be compressed, which makes it hard for the diaphragm to move. In addition to chest wall fixation, pulmonary hypoplasia is caused by the fetal lung not getting enough amniotic fluid. This is linked to meconium staining of the amniotic fluid, fetal heart conduction abnormalities, umbilical cord compression, poor labor tolerance, lower Apgar scores, and fetal acidosis^{24,25}. Oligohydramnios is a late sign of fetal malnutrition². Improving the nutritional status of the mother during pregnancy and weight gain is linked to better pregnancy outcomes²⁶. Several studies have been done around the world to see if it is possible to increase the liquor amount and fetal weight by giving different types of intravenous fluids, such as amino acids, dextrose, maltose, etc. The intravenous amino acid infusion seems to work by improving the nutritional state of the mother, which food alone could not have done because of poor obedience and social factors. A big part of the nutrients in fetal fluid are amino acids. The amount of amino acids in fetal fluid can change a lot depending on how many calories the mother eats²⁷⁻²⁹. Intravenous fluids like maltose and glucose help the maternal fluid move around. Osmotic pressure controls the flow of water between the mother and baby. Electrolyte differences determine the net exchange of water across the placenta. As the child grows, dextrin molecules easily pass through the placenta and provide energy for the developing baby. This may be helpful for babies whose growth is limited. Also, they are easily broken down into carbon dioxide and water when energy is made. Carbon dioxide is easily exhaled by the mother's lungs, and the intravenous fluid that is left over acts like a hypotonic solution, which makes the fetus pee more, even if the fetus is otherwise healthy. This study looked at the effects of two interventions—intravenous fluid and amino acid infusion—on oligohydramnios. The current study found that the age group of 20 to 35 years

Table IV: The Mean AFI Increase Post Infusion Among the Study Groups.

Study Group	AFI before	AFI After	AFI After - AFI before	(t), P
Group A	6.21±1.7	10.65 ±2.7	4.43±1.5	(15.9), < 0.05 S
Group B	5.7±1.9	8.97±2.6	3.25±1.5	(11.99), <0.05 S
Group C	5.6 ±1.8	5.75 ± 2.2	0.13±1.6	(0.68), > 0.05 NS

P < 0.05 significant

P > 0.05 not significant

Table V: The Correlation of AFI Among the Study Groups.

Study Group		N	Correlation	Significant.
Group A	AFI before& AFI After	30	0.853	s
Group B	AFI before& AFI After	30	0.830	s
Group C	AFI before& AFI After	30	0.876	s

old has the highest number of cases compared to other age groups. This is because that's when most women are ready to have children; the mean age of mothers in the study groups is 28.4 years, while it's 27.8 years in the control groups. It agrees with Abdullah and Huda (2023), which found that the mean age of mothers with oligohydramnios was 27.72 ± 6.830 . Shivkumar et al. (2011), found that 78% of the cases were women aged 20 to 29 years, with an average age of 22.8 ± 4.2 years²⁰. Prabha et al. (2015) found that most of the women in their study were first-time mothers (51.2%)³¹. In this study, on the other hand, most of the women (54.4%) were already pregnant. In this study, the average gestational age at admission was 29.6 weeks for the control group, 30.6 weeks for the study groups, and 33.4 ± 1.9 weeks for the study groups. This is similar to what Hebbar et al. (2014) found³². Obstetric problems that are often linked to oligohydramnios include pregnancy-induced hypertension (PIH), pregnancy after the due date, intrauterine growth restriction, fetal kidney abnormalities, birth defects, and death of the baby inside the uterus. Oligohydramnios is caused by hypertensive diseases that make the placenta stop working properly over time. This study showed that maternal complications are linked to 48.8% of the three groups and to 51.1% of cases of isolated oligohydramnios without complications. Regarding the association between oligohydramnios and maternal complications, the present study found that 26.6% of women in both the study and control groups had high blood pressure during pregnancy. This is in line with previous studies that have reported an increased risk of adverse perinatal outcomes, such as preeclampsia, in pregnancies complicated by oligohydramnios. The study of Mohammed et al. (2024) showed that 14 (17%) of the participants with oligohydroaminos problem had blood pressure, which is lower than the results of the present study. This difference may be caused by the sample size

and the methods used to conduct the study or the errors of the blood pressure measuring devices³³. In agreement with the present study, Saido and Hasan (2022), reported that the oligohydramnios were associated with a higher rate of hypertension and gestational diabetes³⁴. Hey.Mild intrauterine growth restriction (IUGR) was found in 15.5% of the patients in this study. Mild IUGR was seen in babies whose biometric measurements (mostly belly girth) were below the 10th percentile but whose Doppler scans did not show any changes, such as no or reversed diastolic flow in the umbilical arteries or changes in the veins. We didn't include women with serious IUGR who needed to give birth right away. Another study by Shivkumar et al. (2011) found that IUGR happened in 20% of cases. This study agrees with that study cases²⁰. The current study showed that most oligohydramnios happened when the pregnancy was 32 to 36 weeks. The results showed that oligohydramnios was more likely later in pregnancy. Lack of blood flow to the placenta is mostly caused by natural or medical factors in the near future. The results of this study are consistent with the results of Jinat Fatema (2024), who found that most oligohydramnios occur more late in pregnancy. This study showed that 60% study patients were 34-36 weeks of gestational age followed by 32% were 37-39 weeks and 8% were 40-42 weeks³⁵. Of the cases that were admitted, 37.8% had an AFI of less than 5 cm and 62.2% had an AFI of 5 to 8 cm. In the study by Hebbar et al. (2014), the average AFI at the time of admission was 6.9 (SD 1.7)³². In the study by Prabha et al. (2015), the average AFI at the time of admission was 5.782±1.08931. We noticed a big difference in how well AFI got better between the groups that got fluids and amino acids and the control group. This was seen on USG after the last drip. The A.F. was mostly fine. I gained 4.43±1.5 cm in group A (IVF) and 3.25±1.5 cm in group B (amino acid), both of which were much more than the 0.13±1.6 cm gained in the control group. It was shown in this study that both IV fluid injection and amino acid drip hydration led to a significant rise in the AFI. We did find that it worked better for raising the AFI when hypotonic fluid was given through an IV. It was also interesting to note that the mother's vital signs or peripheral venous pressure did not change during water treatment. No patients dropped out of the study because of bad effects. Like our study, this one looked at whether nutrition and hydration treatment for the mother affect the fetal surroundings in any way. Magann et al. (2000) looked at 17 women who were getting an amniocentesis to check if the fetus' lungs were fully developed before they chose to have a cesarean birth. This study agrees with that study. It was possible to get AFI both before and during the amniocentesis. The average amount of fluid in the AF before it was rehydrated was 450 ml, and the average amount of fluid added was 188 ml. They thought that giving water to the mother through an IV raised both the real and ultrasound-estimated AF volumes in healthy third-trimester pregnancies³⁶. This study backs up what Sreedharan and Jajoo et al. (2013) said. looked at how l-arginine affected 100 women between 28 and 36 weeks

of pregnancy who were identified with oligohydramnios. By taking l-arginine sachets with 3 g of the active ingredient for one to four weeks. The AFI got better by 2.03 ± 0.39 cm, and the researchers think that l-arginine could be used instead of ultrasound-guided amnioinfusion, which can be expensive and hard to do when the liquor level is low. [61] Patrelli et al. Researchers looked at 66 women with oligoamnios (AFI < 5) who were given 1500 ml of isotonic fluid every day through an IV. At the time of entry, the mean AFI ± SD was 3.9 ± 1.1 cm. After 7 days, it had grown to 7.7 ± 1.5 cm. For oligohydramnios, they suggested intravenous fluids because it is easy, doesn't have any bad effects, and doesn't need any extra tracking. It was found by Umber et al. (2007) that drinking water during pregnancy raised the amount of amniotic fluid (AFV) in both women with oligohydramnios (mean change in amniotic fluid index = 4.5 cm) and women with normal AFV. Average AFI went up by 58.6% in the oligohydramnios group compared to 28.4% in the control group³⁷.

The baby heart rate dropped from 141 beats per minute to 132 beats per minute after it was rehydrated. So, after 4 hours of not drinking any water, the rate at which the fetus makes pee increases after a brief oral hypotonic rehydration. The results show that a human baby that is still very close to being born can handle sudden changes in fluid osmolality by making more pee to keep its fluid balance. Based on this process, changes in the osmolality and volume of the mother's plasma probably play a big part in setting the volume of the amniotic fluid³⁸. Tayade et al. (2011) did a study on the effects of intravenous hydration and amino acid injection in oligohydramnios and intrauterine growth restriction. They found that women with sonographically proven oligohydramnios and intrauterine growth restriction were split into 4 groups of 100 each²⁰. The women in Group I were admitted but did not get an infusion. They were put on a high-protein diet and had to stay in bed. Group II got normal saline, ringer lactate, and 5% dextrose through an IV drip every other day for three days in a week. The ratio of the fluids was 2:1:2. Group III got a 100-mL drip of amino acids twice a day, every other day for three days. A 100-mL drip of amino acids was given to Group IV twice a day, three days a week. They also got normal saline, ringer lactate, and 5% dextrose through an IV injection every other day, three days a week. The ratio of these fluids was 2:1:2. The groups that were given intravenous water and amino acids had a large rise in AFI. The baby gained a lot more weight in the groups that got amino acids than in the groups that got no care or only intravenous fluids. The group 1V babies gained the most weight, by 40%, between 400 and 500 grams. In groups 111 and 1V, it was much more usual for women to have normal births with no problems. The rate of Caesarean sections was much lower in groups 11, 111, and 1V than in group 1. There was a lot less fetal discomfort in groups 111 and 1V. Babies born in those groups were also heavier, and there were a lot fewer prenatal deaths, both clinically and sonographically.

Conclusions

Based on the study, I've come to the conclusion that maternal intravenous hydration therapy and amino acid therapy boost amniotic fluid. This helps pregnant women with oligohydramnios avoid going into labor early, which can have dangerous effects on both the mother and the baby.

It is best for the pregnancy to last longer so that the risks of birth defects are lower and the doctor has time to give steroid protection and improve the baby's health.

A low amniotic fluid index, especially one below 5 cm, is a sign of limited growth inside the uterus and a bad result during pregnancy. So, giving a regular IV injection of fluids and amino acids raises AFI and also makes the baby heavier, which is good for both the mother and the baby in cases of oligohydramnios.

Based on what we know so far, maternal hydration treatment is a safe, well-tolerated, and helpful way to improve AFV in women who have oligohydramnios.

Recommendations

The AFI has positive predictive value for oligohydramnios, we recommend that an AFI under 8 cm should prompt additional antenatal testing rather than immediate induction in low risk pregnancies.

The following recommendations apply to women having oligohydramnios as defined by amniotic fluid volume of less than 8 cm.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Baftiu D, Abazaj E, Shundi L, Nikolla L. Pregnancy obesity, weight gain during pregnancy, and its association with birth outcomes. *Academic Journal of Health Sciences: Medicina Balear*. 2023;38(1):139-46 <https://doi.org/10.3306/AJHS.2023.38.01.139>
2. Keilman C, Shanks AL. Oligohydramnios. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Anthony Shanks declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing, Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
3. Wallace MJ, Hooper SB, Harding R. 63 - Physiologic Mechanisms of Normal and Altered Lung Growth Before and After Birth. In: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, editors. *Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition)*: Elsevier; 2017. p. 646-57.e4.
4. Aneela AU, Zaheen Z, Maria SAJ, Irum F, Aamir K, Naz A. Fetal outcome in pregnancy with oligohydramnios. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2023;17(01): 716-. <https://doi.org/10.53350/pjmhs2023171716>.
5. Qader SM, Al-Azzawy MA, Tawfiq SK. Possible roles of human cytomegalovirus immunoglobulin G and its avidity to specific human cytomegalovirus antigens in the prevention of abortion among pregnant women. *Medical Journal of Babylon*. 2023;20(1): S41-S7. https://doi.org/10.4103/mjbl.mjbl_368_22.
6. Figueroa L, McClure EM, Swanson J, Nathan R, Garcés AL, Moore JL, et al. Oligohydramnios: a prospective study of fetal, neonatal and maternal outcomes in low-middle income countries. *Reproductive health*. 2020;17(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s12978-020-0854-y>.
7. Ali AA-S, El-Sayed YAE, El-Sayed E-SFK, Abdel-Wahab M. Effect Of Oligohydramnios On Fetal Growth During Pregnancy. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022;13(10): 3045-8. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S10.367>.
8. Rahman TRD. Oligohydramnios and Its Maternal and Neonatal Outcomes: A Single Centre Study. *Obstetrics and Gynecology Research*. 2024;7(1): 8-15.
9. Huri M, Di Tommaso M, Seravalli V. Amniotic Fluid Disorders: From Prenatal Management to Neonatal Outcomes. *Children (Basel, Switzerland)*. 2023;10(3): 561. <https://doi.org/10.3390/children10030561>.
10. Ismaili K, Avni FE, Hall M. CHAPTER 4 - Antenatal Assessment of Kidney Morphology and Function. In: Geary DF, Schaefer F, editors. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Mosby; 2008. p. 63-78.
11. Gilbert W, Brace R, editors. Amniotic fluid volume and normal flows to and from the amniotic cavity. *Seminars in perinatology*; 1993.
12. Meetanpreet RB, Kamal P, Nagpal M. Optimising management of oligohydramnios. *The New Indian Journal of OBGYN*. 2017;4(1): 59-65. <https://doi.org/10.21276/obgyn.2017.4.1.13>.
13. Adebayo F, Onafowokan O, Babalola A, Adewole N, Nggada B. Comparison of Amniotic Fluid Index at different gestational age in normal pregnancy. *J Women's Health Care*. 2017;6(10.4172): 2167-0420.1000377.
14. Locatelli A, Zagarella A, Toso L, Assi F, Ghidini A, Biffi A. Serial assessment of amniotic fluid index in uncomplicated term pregnancies: prognostic value of amniotic fluid reduction. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2004;15(4): 233-6. <https://doi.org/10.1080/14767050410001668671>.
15. Cicily T, Sams S, Gopal AK. Effect of hydration therapy on oligohydramnios. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2017;6(5): 1800-6.

16. Rabie N, Magann E, Steelman S, Ounpraseuth S. Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;49(4): 442-9. <https://doi.org/10.1002/uog.15929>.
17. Baslam A, Merrou S, Azraida H, Belghali MY, Ouzennou N, Marfak A. Factors Associated with Perinatal Mortality in Pregnant Women in Marrakech: Case Control Study. *Academic Journal of Health Sciences: Medicina Balear*. 2023;38(6): 50-6. <https://doi.org/10.3306/AJHS.2023.38.06.50>.
18. Mulyani EY, Hardinsyah, Briawan D, Santoso BI, Jus'at I. Effect of dehydration during pregnancy on birth weight and length in West Jakarta. *Journal of nutritional science*. 2021;10: e70. <https://doi.org/10.1017%2Fjns.2021.59>.
19. Alkhiary MM, Elebiedy MG, Elbohuty YAE. Evaluation of intravenous maternal hydration therapy in isolated oligohydramnios: a randomized controlled clinical trial. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2022;89(2): 6707-15.
20. Shivkumar P, Tayade S, Pramodkumar T, Bagde N, Bagde N. The role of intravenous hydration and amino infusion in intrauterine growth restriction and oligohydramnios. *Int J Biol Med Res*. 2011;2(4): 1078-83.
21. Nicksa GA, Yu DC, Kalish BT, Klein JD, Turner CGB, Zurakowski D, et al. Serial amnioinfusions prevent fetal pulmonary hypoplasia in a large animal model of oligohydramnios. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011;46(1): 67-71. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.09.065>.
22. Umber A. Intravenous versus oral maternal hydration therapy for increasing amniotic fluid volume. *Annals of King Edward Medical University*. 2010;16(1): 14-. <https://doi.org/10.21649/akemu.v16i1.129>.
23. Ulkumen BA, Pala H, Baytur YB, Koyuncu F. Outcomes and management strategies in pregnancies with early onset oligohydramnios. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(3): 355-7.
24. Bannerman CG. Oligohydramnios at 340/7–366/7 weeks: observe. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011;205(3): 163-4.
25. Ek S, Andersson A, Johansson A, Kublicas M. Oligohydramnios in Uncomplicated Pregnancies beyond 40 Completed Weeks. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2005;20(3): 182-5. <https://doi.org/10.1159/000083901>.
26. Kabahenda MK, Stoecker BJ. Associations between maternal dietary intake and nutritional status with fetal growth at 14 to 26 weeks gestation: a cross- sectional study. *BMC Nutrition*. 2024;10(1): 77. <https://doi.org/10.1186/s40795-024-00885-3>.
27. Shinde A, Chaudhari K, Dewani D, Shrivastava D. Effect of Amino Acid Infusion on Amniotic Fluid Index in Pregnancies Associated With Oligohydramnios and Fetal Growth Restriction. *Cureus*. 2023;15(5): e39027. <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.39027>.
28. Shahnazi M, Sayyah Meli M, Hamoony F, Sadrimehr F, Ghatre Samani F, Koshavar H. The effects of intravenous hydration on amniotic fluid volume and pregnancy outcomes in women with term pregnancy and oligohydramnios: a randomized clinical trial. *Journal of caring sciences*. 2012;1(3): 123-8. <https://doi.org/10.5681%2Fjcs.2012.018>.
29. Lorzadeh N, Kazemirad S, Lorzadeh M, Najafi S. Comparison of the effect of oral and intravenous fluid therapy on women with oligohydramnios. *Res J Obstet Gynecol*. 2008;1(1): 25-9.
30. Abdullah FK, Ahmed HA. Prevalence of pregnant women with oligohydramnios and its effect on maternal and fetal outcome. *Electronic Journal of University of Aden for Basic and Applied Sciences*. 2023;4(4): 393-400. <https://doi.org/10.47372/ejua-ba.2023.4.308>.
31. Prabha S, Vivekanand A, Sarojini A, Sethi P. The role of amino acid infusion in isolated Oligohydramnios. *Perspectives in medical research*. 2015;3: 1-5.
32. Hebbar S, Rai L, Adiga P. Maternal hydration and L-arginine supplementation improves liquor volume in patients with decreased liquor and prolongs pregnancy. *Medical Journal of Dr DY Patil University*. 2014;7(4): 429-34. <https://doi.org/10.4103/0975-2870.135255>.
33. Mohammed SS, Ahmed AA. Prevalence Rate, Probable Causes, and Perinatal Outcomes in Women With Oligohydramnios in Labor. *Cureus*. 2024;16(5): e61290. <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.61290>.
34. Saido VA, hasan JN. The effect of amniotic fluid changes in late pregnancy on maternal and fetus outcomes. *Journal of Duhok University*. 2022;25(2): 210-21.
35. Fatema J, Chowdhury TI, Chakma B, Parveen M, Kamrunnahar, Rahman AKMS, et al. Oligohydramnios and Its Maternal and Neonatal Outcomes: A Single Centre Study. *Obstetrics and Gynecology Research*. 2024;7(2024): 08-15.
36. Magann EF, Sanderson M, Martin JN, Chauhan S. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(6): 1581-8.
37. Sreedharan R, Jajoo S. Effect of L-arginine on amniotic fluid index in oligohydramnios. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2013;2(1): 80-2.
38. Patrelli TS, Gizzo S, Cosmi E, Carpano MG, Di Gangi S, Pedrazzi G, et al. Maternal hydration therapy improves the quantity of amniotic fluid and the pregnancy outcome in third-trimester isolated oligohydramnios: a controlled randomized institutional trial. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2012;31(2): 239-44.

The effects of Aflibercept and Ranibizumab in patients with wet-type age-related macula degeneration

Efectos de Aflibercept y Ranibizumab en pacientes con degeneración macular asociada a la edad de tipo húmedo

Selahattin Vural¹ , Sedat Ava² , Ferhat Bayer Polat³ , Uğur Keklikçi⁴ 

1. Department of Ophthalmology, Nusaybin State Hospital, Mardin, Turkey

2. Department of Ophthalmology, Dicle University Medical School, D.bakır, Turkey

3. Dogubeyazit state hospital, Department of Ophthalmology, Ağrı, Turkey

4. Dicle University Medical School, Department of Ophthalmology, Diyarbakır, Turkey

Corresponding author

Selahattin Vural

E-mail: selahattinwural@gmail.com

Received: 7 - VIII - 2024

Accepted: 6 - IX - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.40

Abstract

Background and objective: This study aims to compare the effects of two different anti-VEGF drugs, aflibercept and ranibizumab, on OCT findings in patients with AMD.

Materials and methods: We reviewed the medical records of patients diagnosed with wet type AMD between 2013-2020, who were treated with intravitreal ranibizumab or aflibercept, and had a minimum follow-up period of six months.

Results: Aflibercept was injected into 50 eyes and ranibizumab was injected into 53 eyes. In best corrected visual acuity (BCVA) measurements, aflibercept was found to be superior especially at 1 month ($p=0.003$), and no difference was found in BCVA at 6 months ($p=0.233$). A negative correlation was found between BCVA measurements and SFC measurements at 1 month ($r=-0.322$, $p=0.001$). In the comparison of aflibercept and ranibizumab at 6 months; Aflibercept was found to be more effective than ranibizumab in reducing CFT ($p=0.014$). However, no statistically significant difference was found between aflibercept and ranibizumab in horizontal PED, vertical PED, HRD, IRC, SRF, ERM, ELM, ISOS, and CNVM measurements ($p=0.119$; $p=0.220$; $p=0.167$; $p=0.531$; $p=0.351$; $p=0.844$; $p=0.768$; $p=0.944$; $p=0.703$, respectively).

Conclusions: Intravitreal aflibercept and ranibizumab injections in wet AMD patients were found to have similar effects on other OCT findings except for CFT. Studies with long follow-up and large series on this subject will provide more information.

Key words: Age-related macular degeneration, optical coherence tomography, aflibercept, ranibizumab, choroidal neovascular membrane.

Resumen

Antecedentes y objetivo: Este estudio tiene como objetivo comparar efectos de diferentes fármacos anti-VEGF, aflibercept y ranibizumab, en los hallazgos de la tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con DMAE.

Materiales y métodos: Se revisaron registros médicos de pacientes diagnosticados con DMAE húmeda 2013-2020, que fueron tratados con inyecciones intravítreas de ranibizumab o aflibercept, y tuvieron un período de seguimiento mínimo de seis meses.

Resultados: Aflibercept se inyectó en 50 ojos y ranibizumab en 53 ojos. En mediciones de BCVA, aflibercept demostró ser superior, especialmente a 1 mes ($p=0.003$), y no se encontró diferencia en BCVA 6 meses ($p=0.233$). Se encontró una correlación negativa entre las mediciones de BCVA y mediciones de SFC a 1 mes ($r=-0.322$, $p=0.001$). En la comparación de aflibercept y ranibizumab a 6 meses; se encontró que aflibercept era más efectivo que ranibizumab en reducir CFT ($p=0.014$). Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el aflibercept y el ranibizumab en las mediciones de PED horizontal, PED vertical, HRD, IRC, SRF, ERM, ELM, ISOS y CNVM ($p=0.119$; $p=0.220$; $p=0.167$; $p=0.531$; $p=0.351$; $p=0.844$; $p=0.768$; $p=0.944$; $p=0.703$, respectivamente).

Conclusiones: Inyecciones intravítreas de aflibercept y ranibizumab en pacientes con DMAE húmeda se encontraron tener efectos similares en otros hallazgos de OCT excepto para CFT. Estudios con seguimiento a largo plazo y grandes series sobre este tema proporcionarán más información.

Palabras clave: Degeneración macular asociada a la edad, tomografía de coherencia óptica, aflibercept, ranibizumab, membrana neovascular coroidea.

Cite as: Ava S, Vural S, Bayer Polat F, Keklikçi U. The effects of Aflibercept and Ranibizumab in patients with wet-type age-related macula degeneration. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 40-47 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.40

Introduction

Age-related macular degeneration (AMD) is the primary cause of serious vision loss and blindness in all high-income countries¹. According to a meta-analysis, among individuals aged 70 and older in 10 European countries, the overall prevalence of AMD was 13.2% for early-stage and 3.0% for late-stage AMD². Furthermore, late-stage AMD is expected to affect 77 million people in Europe by 2050³.

AMD progresses gradually over an average of 10 years, ranging from the early to the middle and late stages of the disease. It can be either 'dry' or non-exudative, or 'wet' or neovascular, including combinations of these stages^{4,5}. Neovascular AMD (nAMD), which accounts for about two-thirds of late-stage AMD cases, develops rapidly and usually results in significant vision loss if not treated. Current pharmacological treatment for nAMD involves intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents. Anti-VEGF monotherapy is the preferred treatment for nAMD, offering rapid intervention that limits vision loss in 95% of patients^{6,7}.

It has been demonstrated that VEGF inhibition leads to the regression of choroidal neovascularization and subsequently reduces associated risks⁸⁻¹⁰. Currently, ranibizumab and aflibercept are the two anti-VEGF drugs approved by the US FDA for the treatment of wet AMD^{11,12}. Ranibizumab is a monoclonal antibody fragment (Fab) against VEGF, derived from the same parent mouse antibody as bevacizumab. Aflibercept is a recombinant fusion protein composed of the extracellular domains of human VEGF receptors types 1 and 2, and the Fc portion of human IgG1 immunoglobulin¹³. Furthermore, the use of Optical Coherence Tomography (OCT) has been reported to be of great significance in the diagnosis and treatment monitoring of age-related nAMD patients, due to its ability to visualize markers such as pigment epithelial detachment, choroidal neovascular membrane, and subretinal fluid¹⁴.

This study aims to compare the effects of two different anti-VEGF drugs, aflibercept and ranibizumab, on OCT findings in patients with AMD.

Materials and methods

This retrospective study was conducted at the Ophthalmology Clinic of our hospital. We reviewed the medical records of patients diagnosed with wet type Age-Related Macular Degeneration (AMD) between January 2013 and November 2020, who were treated with intravitreal ranibizumab or aflibercept, and had a minimum follow-up period of six months.

The age and gender of the patients included in the study, visual acuity (VA) before and after the injection at 1 month

and 6 months, central foveal thickness (CFT), horizontal and vertical dimensions of pigment epithelial detachment (PED), hyperreflective foci (HRF), intraretinal cysts (IRC), the integrity of the inner segment/outer segment (IS/OS) band, subretinal fluid (SRF), epiretinal membrane (ERM), external limiting membrane (ELM), and findings of choroidal neovascularization membrane (CNVM) using Optical Coherence Tomography (OCT) were recorded.

The inclusion criteria for the study were as follows: Patients aged 50 and above, who had been definitively diagnosed with w-AMD through a detailed fundus examination and had received intravitreal aflibercept and ranibizumab treatments, along with regular follow-ups, were enrolled. Patients with diabetic retinopathy, hypertensive retinopathy, occlusive vascular diseases of the retina (such as retinal artery or vein occlusion), a history of vitreoretinal surgery or uveitis were excluded. Additionally, individuals with high myopia, multifocal choroiditis, angioid streaks, ocular histoplasmosis, choroidal ruptures, or any other pathologies known to cause CNVM, as well as those with anterior segment pathology that impeded clear fundus visualization, were also excluded.

Clinical monitoring and treatment methods

To assess the patients' VA, the Snellen chart was employed. The best-corrected visual acuities obtained were then converted into logMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution or Recognition) values for a more precise analysis. The patients were categorized into two groups: those who received aflibercept injections and those who were treated with ranibizumab injections. The treatment protocol followed was pro re nata (PRN), meaning injections were administered as needed, ensuring a patient-specific approach to treatment.

All injections were administered in a sterile environment. Ranibizumab (LucentisTM, Genentech, South San Francisco) at a dosage of 0.5 mg/0.05 ml and aflibercept (EyleaTM, Regeneron, NY) at 2 mg/0.05 ml were used. Prior to the injections, thorough local cleansing of the patients' eyes and adnexa was conducted. Eyelids were secured with a blepharostat, and 5% povidone-iodine was applied, followed by a 3-minute waiting period. The injections were then performed approximately 3.5 mm posterior from the limbus in the upper temporal area. Post-injection, all patients were prescribed 0.5% moxifloxacin eye drops (5mg/1ml), administered hourly on the first day. During the initial post-injection check-up on the first day, no signs of infection were observed in any patient, and no complications were noted in subsequent follow-ups.

The measurements for these patients were accurately recorded using advanced equipment: Optical Coherence Tomography (OCT) with the Heidelberg Engineering Spectral OCT (USA), Fluorescein Angiography (FFA) using a Canon device (JAP, version 4.3.0.3), and OCT Angiography (OCTA) with an Optovue device (Fremont, CA, version 2016.2.0.35).

Statistical analysis

The behavior of quantitative variables was characterized using centralization and variance measurements, specifically mean $\pm$ SD (standard deviation). For instances where sample sizes were small, the Fisher Exact test and the Chi-square test were utilized to determine differences in ratios or relationships among categorical variables. For detection disturbance type, the Shapiro-Wilk test was used. To examine the variations within groups, the Paired Test was employed. In cases where the assumptions of normality and homoscedasticity were not met, the Mann-Whitney U Test method was used to demonstrate differences in group behavior. For calculating the correlation between any two numerical variables, the non-parametric Spearman's Rank Correlation test was applied due to the lack of normal distribution in the data. The McNemar test was conducted to assess the dependency between matched categorical variables, while Woolf's Method Test was used for comparing these change rates across different groups. Statistical significance was set at $p:0.05$ for all cases. Statistical analyses were performed using the IBM SPSS software package (Statistical Package for the Social Sciences, Version 21.0, Armonk, NY, IBM Corp.).

Results

A total of 103 eyes from 85 patients diagnosed with w-AMD were included. The average age of patients in the aflibercept group was 72.96 ± 9.43 years, compared to 75.0 ± 9.2 years in the ranibizumab group, but this difference was not statistically significant ($p=0.269$). Gender distribution was almost identical in both groups, with 64% male and 36% female in the aflibercept group, and 64.2% male and 35.8% female in the ranibizumab group ($p=1.000$). Regarding the affected eye, 54% ($n=27$) were right eyes in the aflibercept group and 58.5% ($n=31$) in the ranibizumab group ($p=0.794$). However, significant differences were observed in disease duration and number of injections; the aflibercept group had a shorter disease duration (5.44 ± 1.91 years) compared to the ranibizumab group (7.25 ± 2.59 years, $p<0.001$), and fewer injections on average (4.06 ± 0.91 for aflibercept vs. 5.32 ± 1.77 for ranibizumab, $p<0.001$) (**Table I**).

In comparing Aflibercept and Ranibizumab, no significant differences were found in CNVM types, presence of PED, or PED types (p -values >0.05 , 1.000, and 0.596, respectively) (**Table II**).

Table I: Comparison of demographics between groups.

Variables	Aflibercept (n=50)	Ranibizumab (n=53)	p-value
Age (year)	72.96 ± 9.43 72 (53 - 96)	75.0 ± 9.2 75 (51 - 94)	0.269
Gender			1.000
Male	32 (64%)	34 (64.2%)	
Female	18 (36%)	19 (35.8%)	
Side			0.794
Right	27 (54%)	31 (58.5%)	
Left	23 (46%)	22 (41.5%)	
Disease duration (year)	5.44 ± 1.91 5 (3 - 10)	7.25 ± 2.59 7 (2 - 13)	<0.001
Number of injections	4.06 ± 0.91 4 (3 - 6)	5.32 ± 1.77 5 (3 - 10)	<0.001

Mean $\pm$ SD/ Median (Min-Max).

Table II: Comparison of groups in terms of CNVM type and PED type.

	Aflibercept (n=50)	Ranibizumab (n=53)	p-value
CNVM type			>0.05
Type 1	15 (70%)	36 (68%)	
Type 2	8 (16%)	10 (19%)	
Type 3	7 (14%)	7 (13%)	
Presence of PED			1.000
No	34 (68%)	36 (67.9%)	
Yes	16 (32%)	17 (32.1%)	
PED type			0.596
No PED	34 (68%)	36 (67.9%)	
Serous	8 (16%)	11 (20.8%)	
Fibrovascular	8 (16%)	6 (11.3%)	

* PED: pigment epithelial detachment; CNVM: choroidal neovascularization membrane.

When comparing the two groups, it was observed that the reduction in logMAR values one month after injection was statistically significantly greater with Aflibercept compared to Ranibizumab ($p=0.03$). However, this difference was no longer significant at the 6-month mark; there was no statistically significant difference in the reduction of logMAR values between the two groups at 6 months ($p=0.286$). The decrease in logMAR values for both Anti-VEGF treatments is also illustrated in **Figure 1**.

No statistically significant difference was found in the average decrease in CFT at 1 month after injection between the aflibercept and ranibizumab groups ($p=0.06$). However, the decrease in CFT from before the injection to 6 months after was higher in the aflibercept group compared to the ranibizumab group. This difference was statistically significant ($p=0.014$). (**Figure 2**).

The decrease in the length of PED before the injection was not found to be statistically significant at either 1 month or 6 months post-injection ($p=0.445$ and $p=0.220$, respectively) (**Figure 3**).

When comparing the reduction in HRF in the eyes between the two groups, there was no statistically significant difference observed at 1 month and 6 months after the injection when compared to pre-injection values ($p=0.092$ and $p=0.167$, respectively). When both groups were compared based on the decrease in IRC size prior to injection, no statistically significant difference was found at 1 month and 6 months post-injection ($p=0.584$ and $p=0.531$, respectively). No statistically significant difference was detected between the two drugs in the reduction of SRF at 1 month and 6 months post-injection when compared to pre-injection levels ($p=0.209$ and $p=0.351$, respectively). Upon comparing the two groups, no statistically significant difference was found between the two anti-VEGF treatments in reducing ERM at 1 month and 6 months post-injection compared to the levels prior to injection ($p=0.0811$ and $p=0.844$, respectively). No statistically significant difference was detected in the reduction of the ELM at 1 month and 6 months after the injection, relative to the levels before injection ($p=0.569$ and $p=0.768$, respectively). No statistically significant difference was found between the two anti-VEGF treatments in the reduction of CNVM at 1 month and 6 months post-injection, when compared to pre-injection levels ($p=0.677$ and $p=0.703$, respectively). When comparing the two groups, no statistically significant difference was observed in the correction of IS/OS band defects at 1 month and 6 months post-injection compared to before the injection ($p=0.944$, $p=0.944$, respectively) (**Table III**).

When comparing logMAR and OCT findings, we observed a statistically significant negative correlation between the initial measurement of CFT and the measurement of CFT at 1 month ($r=-0.322$, $p=0.001$) (**Table IV**). The statistical changes between LogMAR and other OCT findings are presented in **table V**.

Figure 1: 1st and 6th month LogMAR measurements of patients.

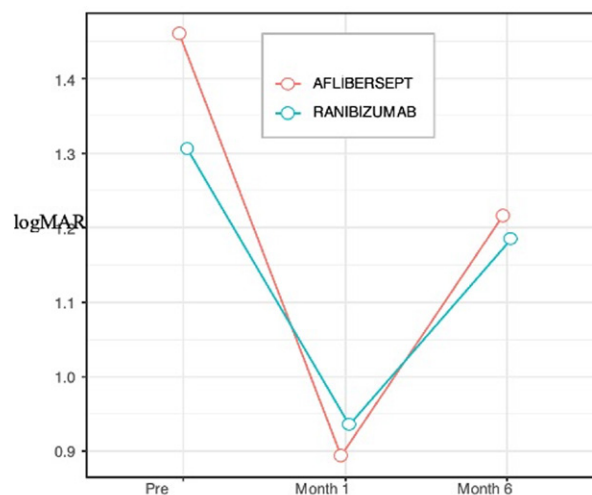


Figure 2: CFT measurements of patients at 1st and 6th months.

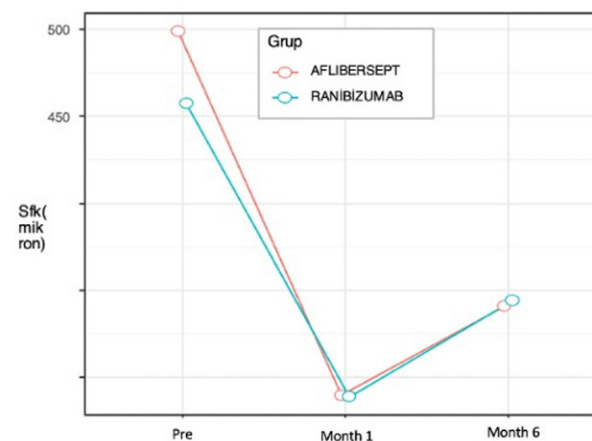


Figure 3: Vertical PED size measurements of patients at 1st and 6th months.

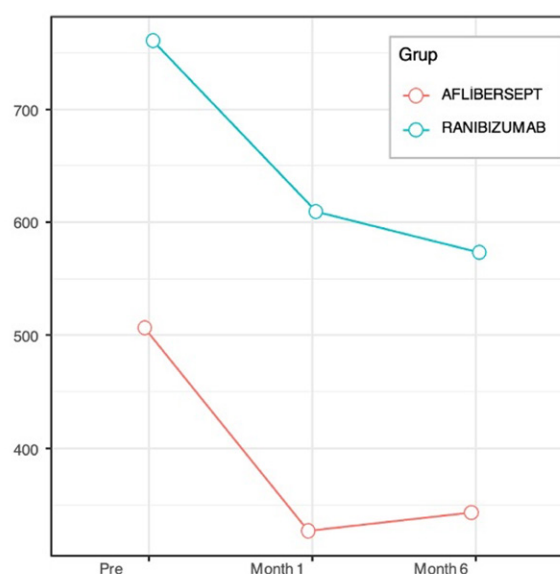


Table III: Comparison of treatments outcome (post-injection versus pre-injection).

			Ranibizumab (n=53)		Aflibercept (n=50)		p-value
			Pre-inj (Yes)	Pre-inj (No)	Pre-inj (Yes)	Pre-inj (No)	
HRF	Post-inj 1.Month	Yes	14 (28%)	0	0	0	0.092
		No	36 (72%)	3 (100%)	43 (100%)	7(100%)	
	Post-inj 6.Month	Yes	13 (26%)	0	1 (2.3%)	0	0.167
		No	37 (74%)	3 (100%)	42 (97.7%)	7(100%)	
IRC	Post-inj 1.Month	Yes	6 (13%)	0	4 (100%)	0	0.584
		No	40 (87%)	7 (100%)	40 (90.9%)	6 (100%)	
	Post-inj 6.Month	Yes	9 (19.6%)	0	6 (13.6%)	0	0.531
		No	37 (80.4%)	7 (100%)	38 (86.4%)	6 (100%)	
SRF	Post-inj 1.Month	Yes	9 (17.3%)	0	1 (2%)	0	0.209
		No	43 (82.7%)	1 (100%)	48 (98%)	1 (100%)	
	Post-inj 6.Month	Yes	9 (17.3%)	0	2 (4.1%)	0	0.351
		No	43 (82.7%)	1 (100%)	47 (95.9%)	1 (100%)	
ERM	Post-inj 1.Month	Yes	2 (50%)	48 (98%)	0	48 (100%)	0.0811
		No	2 (50%)	1 (2%)	2 (100%)	0	
	Post-inj 6.Month	Yes	0	48 (98%)	0	48 (100%)	0.844
		No	4 (100%)	1 (2%)	2 (100%)	0	
ELM	Post-inj 1.Month	Intact	17 (100%)	6 (16.7%)	23 (100%)	2 (7.4%)	0.569
		Damaged	0	30 (83.3%)	0	25 (92.6%)	
	Post-inj 6.Month	Intact	17 (100%)	4 (11.1%)	23 (100%)	2 (7.4%)	0.768
		Damaged	0	32 (88.9%)	0	25 (92.6%)	
CNVM	Post-inj 1.Month	Yes	14 (26.4%)	0	6 (12%)	0	0.677
		No	39 (73.6%)	0	44 (88%)	0	
	Post-inj 6.Month	Yes	15 (28.3%)	0	7 (14%)	0	0.703
		No	38 (71.7%)	0	43 (86%)	0	
IS/OS	Post-inj 1.Month	Intact	0	8 (15.1%)	0	9 (18%)	0.944
		Damaged	0	45 (84.9%)	0	41 (82%)	
	Post-inj 6.Month	Intact	0	8 (15.1%)	0	9 (18%)	0.944
		Damaged	0	45 (84.9%)	0	41 (82%)	

Table IV: Variables between logMAR and OCT findings.

Parameter	Difference_Logmar_Pre_1.Month		Difference_Logmar_Pre_6.Month	
	r	p	r	p
Pre-injection horizontal PED size (micron)	0.131	0.475	0.103	0.576
Pre-injected CFT (micron)	-0.322	0.001	-0.055	0.583
Pre-injection vertical PED size (micron)	-0.292	0.105	-0.197	0.28

Table V: Changes between LogMAR and other OCT findings.

Presence of PED	YES (33)	NO (70)	p
Difference Logmar Pre vs 1.Month	-0.52 ± 0.36 -0.4 (-1.4 - 0)	-0.44 ± 0.31 -0.4 (-1.6 - 0)	0.274
Difference Logmar Pre vs 6.Month	-0.22 ± 0.48 -0.3 (-1.3 - 1.3)	-0.16 ± 0.35 0 (-1.6 - 0.8)	0.17
Pre ELM	DAMAGED (63)	INTAKT (40)	
Difference Logmar Pre vs 1.Month	-0.48 ± 0.34 -0.4 (-1.4 - 0)	-0.45 ± 0.31 -0.4 (-1.6 - 0)	0.828
Difference Logmar Pre vs 6.Month	-0.16 ± 0.43 0 (-1.3 - 1.3)	-0.22 ± 0.32 -0.1 (-1.6 - 0.2)	0.66
Pre ERM	YES (6)	NO (97)	
Difference Logmar Pre vs 1.Month	-0.48 ± 0.26 -0.4 (-1 - -0.3)	-0.46 ± 0.33 -0.4 (-1.6 - 0)	0.882
Difference Logmar Pre vs 6.Month	-0.12 ± 0.36 -0.1 (-0.7 - 0.4)	-0.18 ± 0.4 -0.1 (-1.6 - 1.3)	0.66
Pre HRF	YES (93)	NO (10)	
Difference Logmar Pre vs 1.Month	-0.47 ± 0.32 -0.4 (-1.6 - 0)	-0.43 ± 0.41 -0.35 (-1.4 - 0)	0.414
Difference Logmar Pre vs 6.Month	-0.2 ± 0.36 -0.1 (-1.6 - 0.8)	-0.04 ± 0.63 -0.05 (-1.2 - 1.3)	0.46
Pre IRC	YES (90)	NO (13)	
Difference Logmar Pre vs 1.Month	-0.47 ± 0.32 -0.4 (-1.6 - 0)	-0.41 ± 0.38 -0.3 (-1.4 - 0)	0.264
Difference Logmar Pre vs 6.Month	-0.18 ± 0.39 0 (-1.6 - 1.3)	-0.21 ± 0.46 -0.2 (-1.3 - 0.8)	0.55

Discussion

In our study, it was determined that the effects of intravitreal aflibercept and ranibizumab injections on OCT findings in eyes with wet AMD were similar, excluding CFT effects. However, although aflibercept was found to be superior in increasing BCVA at the 1st month, it was observed that both anti-VEGF treatments were equally effective in the increase of best corrected visual acuity (BCVA) at the 6th month.

In the comprehensive studies VIEW 1 and VIEW 2 by Schmidt-Erfurth et al., involving over 2400 patients with wet AMD, it was reported that aflibercept and ranibizumab have similar effects on visual acuity¹⁵. This finding is supported by additional research, including a study by Lotery A et al, which found comparable changes in visual acuity among patients treated with either medication over 12 months¹⁶, and a study by Tso-Ting Lai et al., which reported similar visual acuity outcomes at 3, 6, and 12 months¹⁷. Our study, involving logMAR measurements, found significant within-group differences in BCVA before and after injections at both 1 and 6 months. Comparing the two groups, aflibercept showed a significantly greater improvement in BCVA at 1 month compared to ranibizumab, with no significant difference observed at 6 months. We attribute the superior early effect of aflibercept on visual acuity to its action on vascular growth factors including VEGF-A, VEGF-B, and PlGF, which likely inhibits vascularization more effectively in the early stages.

CFT can now be precisely measured with OCT. It's reported as the average thickness of the macula within the central 1 mm of the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) grid. CFT is affected by AMD OCT findings such as SRS, CNV, PED, and IRF¹⁷. Studies by Tso-Ting Lai et al. found that aflibercept and ranibizumab have similar effects on CFT and visual acuity at 3, 6, and 12 months, noting a correlation between early CFT and visual sharpness¹⁷. Waldstein et al. reported a significant reduction in CFT after ranibizumab treatment for AMD, linked to improved vision¹⁸. Our study found significant differences in CFT measurements before and after injections at 1 and 6 months, with aflibercept showing superior results at 6 months compared to baseline. The effect of CFT on visual acuity was significant before and one month after injection but not at 6 months. We attribute the significant relationship between visual acuity and CFT at 1 month to a greater decrease in CFT at 1 month compared to 6 months. The superior performance of aflibercept at 6 months is thought to be due to its longer half-life, higher affinity to all VEGF forms, and impact on PlGF.

PED occurs when the retina's pigment epithelium separates from the Bruch's membrane, often accompanying AMD^{19,20}. Serous PED refers to the accumulation of serous fluid between the detached retinal pigment epithelium (RPE) and Bruch's membrane, while fibrovascular PED is characterized by hemorrhage,

fibrovascular tissue, and choroidal neovascularization beneath the RPE^{19,20}. Studies by Sebastian M. Waldstein and others have shown that aflibercept and ranibizumab have similar effects on PED sizes in patients with AMD²¹. Research by Jaffe, GJ et al. reported a significant relationship between PED size and visual acuity in patients treated with aflibercept, whereas Bolz M. and his team found no such correlation²². Despite this, few studies have confirmed a significant link between PED size and visual acuity, such as the one by Georges Azaret al, which found a meaningful relationship after ranibizumab injections²³. Our study differentiated between vertical and horizontal PED sizes and found no significant correlation between PED size and visual acuity. This lack of correlation may be due to the preservation of the relationship between RPE and photoreceptors in most of our patients. Additionally, the prevalence of serous over fibrovascular PED types in our study could influence this outcome, as fibrovascular PED has been linked to earlier choroidal neovascularization and greater visual acuity loss. We observed no significant difference between the aflibercept and ranibizumab groups in our study, possibly due to lower PED sizes and a higher proportion of serous PED in the ranibizumab group. Further comprehensive studies are needed to compare the effects of anti-VEGF injections on PED sizes accurately.

Leung et al. found that aflibercept significantly reduced HRF in wet AMD patients without affecting visual acuity over a year²⁴. Coscas G.'s research similarly showed ranibizumab decreased HRF levels in wet AMD²⁵. Our findings also revealed early HRF presence in wet AMD, but no link to visual acuity was established. We suggest this lack of impact on vision might be because HRF doesn't severely affect RPE-photoreceptor interaction. We propose HRF in wet AMD, detectable by OCT, likely stem from inflammation, disappearing early after anti-VEGF therapy. This aligns with the understanding that HRF signifies early inflammation in wet AMD and reduces with treatment.

In OCT, IRCs appear as diffuse retinal thickening or more commonly as hyporeflective cystoid spaces. Not all IRCs in OCT are due to exudation associated with active CNV. Schmidt-Erfurth and Waldstein classified IRCs into exudative and degenerative types based on morphology and treatment responses; degenerative cysts, often small and associated with underlying retinal pigment epithelium (RPE) atrophy or scarring, and exudative cysts, larger and more responsive to anti-VEGF treatments^{26,27}. Studies by Tso-Ting Lai et al. have shown similar IRC findings between groups treated with aflibercept and ranibizumab, indicating a notable reduction in IRC sizes in wet AMD patients treated with aflibercept, with a significant relationship between IRC sizes and visual acuity observed over a year¹⁷. Waldstein's research reported a significant decrease in IRCs with ranibizumab, correlating to improved visual acuity¹⁸. Our study found significant differences in IRC measurements before and after injections at 1 and 6 months, with no significant

difference between the two groups or within the groups over time. Despite reductions in IRC structures after anti-VEGF therapy, we observed no significant improvement in visual acuity, likely due to the presence of degenerative cysts. This suggests that while anti-VEGF treatments reduce angiogenesis and inflammation, leading to a decrease or disappearance of IRCs, the impact on visual acuity may be limited by the type of cysts present.

Spectral-domain OCT (SD-OCT) can easily distinguish between the photoreceptor IS/OS junction and the ELM. Studies, including those by Tso-Ting Lai, have shown similar findings between aflibercept and ranibizumab treatments regarding IS/OS defects, with no significant correlation between IS/OS integrity and visual acuity after 12 months, while a correlation with ELM integrity was noted¹⁷. Research indicates that OCT biomarkers, such as the ELM and IS/OS integrity, affect visual acuity, with further studies suggesting that while IS/OS integrity can be restored after anti-VEGF treatments, visual improvement may not rely on initial IS/OS damage but on ELM integrity, which has less plasticity^{28,29}. Our study found significant differences in IS/OS measurements over time without significant differences between groups, supporting previous findings on IS/OS recovery. The lack of significant visual acuity improvement post-anti VEGF treatment in our study is thought to be due to the presence of pre-treatment ELM damage. Subretinal fluid (SRF) accumulation, appearing as hyporeflective spaces on OCT without retinal tears or traction, showed no significant correlation with visual acuity improvements in treatments with aflibercept, ranibizumab, or bevacizumab. Our study observed significant changes in SRF measurements post-treatment but found no meaningful relationship with visual acuity. This suggests that while anti-VEGF therapies reduce SRF, their impact on visual acuity might be more significant when combined with other OCT markers, considering AMD pathogenesis involves choroidal and RPE-Bruch's membrane disruptions leading to vascularization and fluid accumulation in the subretinal space.

ERMs are sheet-like structures that develop on the inner surface of the neurosensory retina³⁰. They are thought to form from microtears in the inner limiting membrane (ILM) due to posterior vitreous detachment, leading to the migration and proliferation of retinal glial or RPE cells. However, ERMs have also been observed in eyes without significant vitreous detachment. In OCT, ERMs appear as hyperreflective lines. Research, including studies by Tso-Ting Lai and Anne E Fung, shows that treatments with aflibercept and ranibizumab yield similar ERM findings without significantly affecting visual acuity or ERM measurements pre- and post-injection^{17,30}. Mojana et al. indicates that ERMs and vitreomacular traction can contribute to persistent edema and vision reduction post-anti VEGF injections in wet AMD patients (31). Our study found no significant changes in ERM formation measurements before and after injections at 1 and 6 months, with no differences between or within groups.

The absence of a correlation between ERM presence and visual acuity improvement in our study may be due to the lack of associated vitreomacular traction, cystic macular edema, or macular holes post-injection.

In the large-scale VIEW 1 and VIEW 2 studies involving 2,419 patients, it was reported that aflibercept and ranibizumab have similar effects on CNV in AMD both in the short (1 month) and long term (12 months), with comparable outcomes on visual acuity and CNV relationship³². The most common type of CNV observed in wet AMD was Type 1³². In our study, both the aflibercept and ranibizumab groups predominantly showed Type 1 CNV, with no significant differences between the groups regarding CNV types or their correlation with visual acuity. Consequently, the effects of anti-VEGF agents like aflibercept and ranibizumab on OCT findings in wet AMD patients were generally similar, suggesting potential improvements in visual acuity post-injection based on central foveal thickness measurements.

This study's limitations include its retrospective design and the absence of a randomized control group, which may introduce selection bias. The sample size, though substantial, still limits the generalizability of the findings across diverse populations. Additionally, the study's focus on only two anti-VEGF agents, aflibercept and ranibizumab, excludes the effects of other treatments available for wet AMD, potentially limiting a comprehensive comparison of treatment options. Another limitation is the reliance on OCT findings as the primary outcome measure, which, while informative, may not capture the full spectrum of disease progression or treatment response. Variability in the disease duration and number of injections between groups could also influence outcomes, necessitating careful interpretation of the results.

Conclusions

The impact of anti-VEGF agents such as aflibercept and ranibizumab on OCT findings in wet AMD patients is broadly similar. It's anticipated that, based on central foveal thickness measurements, visual acuity in wet AMD patients may improve after injection. We also believe that the presence of HRF could be an early indicator of inflammation in wet AMD. However, the relationship between these OCT markers and visual acuity requires further exploration through OCT-assisted studies with larger patient series to gain deeper insights.

Conflict of interest

None

Funding

None

Acknowledgment

No

References

- Wykoff CC, Ou WC, Brown DM, Croft DE, Wang R, Payne JF, et al. Randomized Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results of the TREX-AMD Study. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(4):314-321.
- Colijn JM, Buitendijk GH, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe. *Ophthalmology*. 2017;124:1753-1763.
- Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschwitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol*. 2019;104:1077-1084.
- Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1508.e1-25.
- Sepahi S, Mohajeri SA, Hosseini SM, Khodaverdi E, Shoeibi N, Namdari M, et al. Effects of Crocin on Diabetic Maculopathy: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2018;190:89-98.
- Bastola P, Bastola S, Basnet PS, Bastola P. Retinal Diseases among Patients Attending to the Department of Ophthalmology in a Tertiary Care Center of Central Nepal. *Academic Journal of Health Sciences* 2024; 39 (3):28-32 doi: 10.3306/ AJHS.2024.39.03.28
- Mantel I. Optimizing the anti-VEGF treatment strategy for neovascular age-related macular degeneration: from clinical trials to real-life requirements. *Transl Vis Sci Technol*. 2015;4(3):6.
- Nivison-Smith L, Milston R, Madigan M, Kalloniatis M. Age-related macular degeneration: linking clinical presentation to pathology. *Optom Vis Sci*. 2014;91(8):832-48.
- Singer M. Advances in the management of macular degeneration. *F1000Prime Rep*. 2014;6:29.
- Chappelaw AV, Kaiser PK. Neovascular age-related macular degeneration: potential therapies. *Drugs* 2008;68(8):1029-36.
- Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer*. 2011;2(12):1097-105.
- Luu KT, Seal J, Green M, Winskill C, Attar M. Effect of Anti-VEGF Therapy on the Disease Progression of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Model-Based Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol*. 2022;62(5):594-608.
- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-15.
- Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(5):389-414.
- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201.
- Lotery A, Griner R, Ferreira A, Milnes F, Dugel P. Real-world visual acuity outcomes between ranibizumab and aflibercept in treatment of neovascular AMD in a large US data set. *Eye (Lond)*. 2017;31(12):1697-1706.
- Lai TT, Hsieh YT, Yang CM, Ho TC, Yang CH. Biomarkers of optical coherence tomography in evaluating the treatment outcomes of neovascular age-related macular degeneration: a real-world study. *Sci Rep*. 2019;9(1):529.
- Waldstein SM, Wright J, Warburton J, Margaron P, Simader C, Schmidt-Erfurth U. Predictive Value of Retinal Morphology for Visual Acuity Outcomes of Different Ranibizumab Treatment Regimens for Neovascular AMD. *Ophthalmology*. 2016;123(1):60-69.
- Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(3):227-243.
- Mrejen S, Sarraf D, Mukkamala SK, Freund KB. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. *Retina*. 2013;33(9):1735-1762.
- Waldstein SM, Simader C, Staurenghi G, Chong NV, Mitchell P, Jaffe GJ, et al. Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(7):1521-1529.
- Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, Daniel E, Maguire MG, Ying GS, et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1860-1870.
- Azar G, Wolff B, De Bats F, Halfon J, Streho M, Tick S, et al. Morphological Predictive Features on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Visual Outcomes in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7438083.
- Leung KFC, Downes SM, Chong V. A Retrospective Analysis of the Effect of Subretinal Hyper-Reflective Material and Other Morphological Features of Neovascular Age-Related Macular Degeneration on Visual Acuity Outcomes in Eyes Treated with Intravitreal Aflibercept over One Year. *Vision (Basel)*. 2018;2(1):5.
- Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Thoraval F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013;229(1):32-37.
- Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016;50:1-24.
- Bolz M, Simader C, Ritter M, Ahlers C, Benesch T, Prunte C, et al. Morphological and functional analysis of the loading regimen with intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(2):185-189.
- Kim YM, Kim JH, Koh HJ. Improvement of photoreceptor integrity and associated visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(1):164-173.e1.
- Phadikar P, Saxena S, Ruia S, Lai TY, Meyer CH, Elliott D. The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers. *Int J Retina Vitreous*. 2017;3:1.
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):566-583.
- Mojana F, Cheng L, Bartsch DU, Silva GA, Kozak I, Nigam N, et al. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(2):218-227.
- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201.

Dieta mediterránea y la salud ginecológica de la mujer

The mediterranean diet on women's gynecological health

Mercedes Toledo González¹, Pedro J. Tárraga López¹ , Pedro Javier Tárraga Marcos²

1. Facultad de Medicina UCLM

2. Residente Medicina Familiar Hospital de San Juan (Alicante)

Corresponding author

Pedro J. Tárraga López

E-mail: pedrojuan.tarraga@uclm.es

Received: 10 - VIII - 2024

Accepted: 9 - IX - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.48

Resumen

La Dieta mediterránea (MedDiet) es uno de los patrones dietéticos mejor considerados, caracterizada por un consumo abundante y diario de fruta y verdura, derivados del cereal, aceite de oliva y frutos secos. Además de una elevada ingesta de productos lácteos, carne y pescado en función de la cercanía al mar. Ha sido extensamente relacionada con la mejora del riesgo de muchas patologías y con el mantenimiento de la salud. Por ello, el objetivo de este trabajo es analizar la bibliografía existente que evalúa la influencia de esta dieta en las distintas etapas de la vida fértil de la mujer. En los resultados se ha obtenido que la MedDiet puede ser útil en el manejo de algunas patologías relacionadas con la menstruación, embarazo, posparto y menopausia. Además, parece ayudar a mejorar la fertilidad tanto masculina como femenina, no mostrándose asociación significativa con el resultado de las técnicas de reproducción asistida. En conclusión, la Dieta Mediterránea constituye un patrón dietético variado y nutritivo que puede ser muy útil a lo largo de la vida fértil de la mujer tanto para mantener su bienestar y salud, como para el tratamiento y prevención de diversas patologías que pueden aparecer en las distintas etapas.

Palabras clave: Dieta Mediterránea, menstruación, fertilidad, embarazo, posparto, menopausia.

Abstract

The Mediterranean Diet (MedDiet) is one of the most highly regarded dietary patterns, characterized by abundant daily consumption of fruits and vegetables, cereals, olive oil, and nuts. Additionally, it includes a high intake of dairy products, meat, and fish depending on proximity to the sea. It has been extensively linked to improving the risk of many diseases and maintaining health. Therefore, the aim of this study is to synthesize existing literature that evaluates the influence of this diet on various stages of a woman's fertile life. The results indicate that the MedDiet may be useful in managing some conditions related to menstruation, pregnancy, postpartum, and menopause. Furthermore, it appears to help improve both male and female fertility, with no significant association observed with the outcome of assisted reproductive techniques. In conclusion, the Mediterranean Diet constitutes a varied and nutritious dietary pattern that can be very useful throughout a woman's fertile life for maintaining her well-being and health, as well as for the treatment and prevention of various conditions that may arise in different stages.

Key words: Mediterranean Diet, menstruation, fertility, pregnancy, postpartum, menopause.

Cite as: Toledo González M, Tárraga López PJ, Tárraga Marcos PJ. Dieta mediterránea y la salud ginecológica de la mujer. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 48-64 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.48

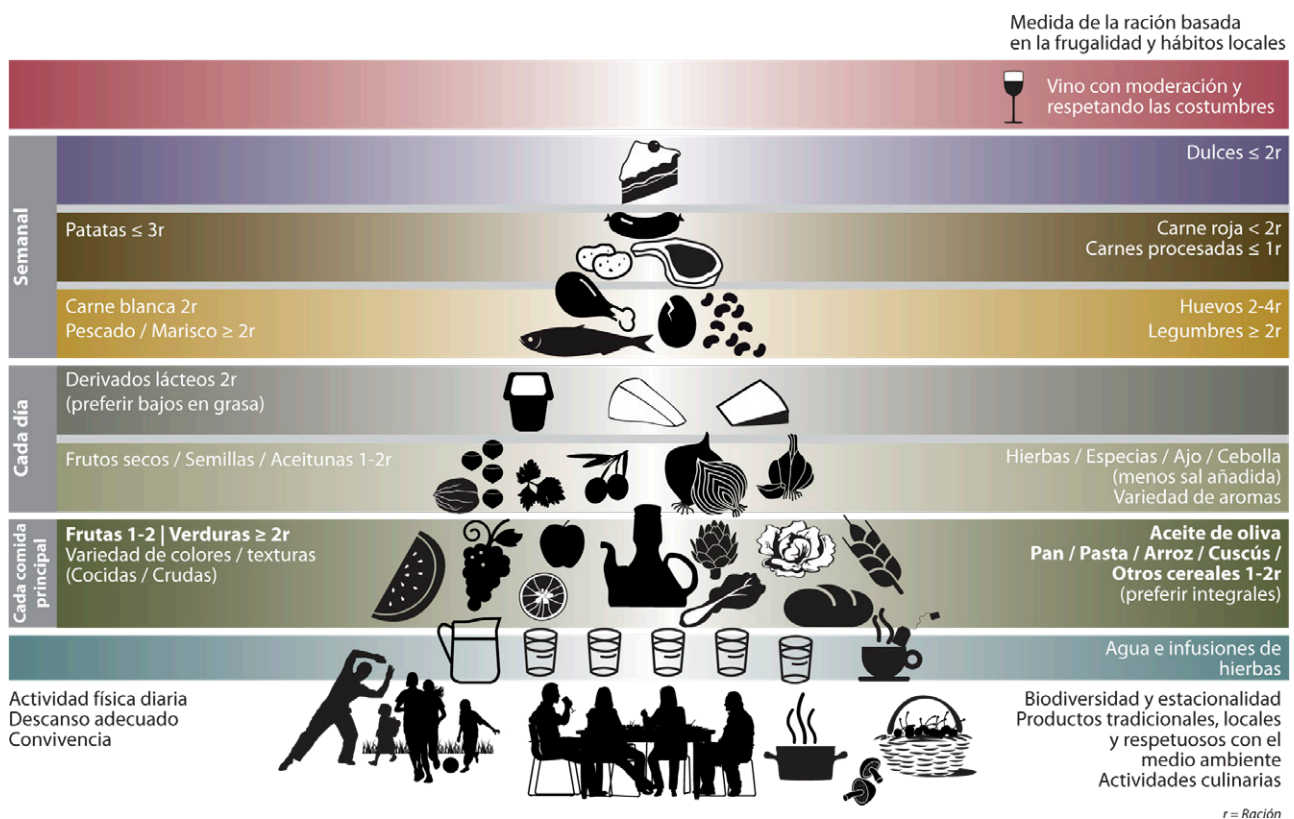
Introducción

La Dieta Mediterránea (DM) se trata de un patrón dietético asentado en las zonas de olivares de la cuenca del Mediterráneo. Su composición actual ha sido anunciada por diversas civilizaciones a lo largo de los siglos. Comenzando en la Grecia clásica y el Imperio Romano con una dieta basada en aceite de oliva, pan y vino. La utilización de especias, legumbres, cereales y frutos secos fue traída por el Imperio Turco y los árabes. El posterior descubrimiento de América aportó una amplia variedad de vegetales y nuevos tipos de legumbres. Todo ello ha forjado durante muchos años, la que es ahora, una de las dietas mejor consideradas en todo el mundo. Esta se caracteriza por el consumo abundante y diario de fruta y verdura, derivados del cereal como el pan, aceite de oliva y frutos secos. Además, consta de una ingesta de productos lácteos y de carne y pescado en función de la cercanía al mar. Se trata de una dieta muy variada, baja en grasas saturadas y no basada en restricciones. Todo ello hace

que sea un patrón de alimentación muy extendido y de fácil adherencia¹. Representa mucho más que una pauta nutricional, engloba un estilo de vida con una valiosa herencia cultural que recoge recetas, formas de cocinar, celebraciones, costumbres, productos típicos y actividades humanas diversas. La UNESCO la inscribió como uno de los elementos de la Lista Representativa del Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad².

La nueva pirámide elaborada por la Fundación Dieta Mediterránea² incorpora elementos cualitativos y cuantitativos en la selección de alimentos. Presenta en la base los alimentos que deben sustentar la dieta junto con una adecuada hidratación diaria, estando en estratos superiores los que deben consumirse con más moderación. También refleja cómo cocinar los alimentos y el número y composición de las raciones (Figura 1).

Figura 1: Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual.
Guía para la población adulta Medida de la ración basada en la frugalidad y hábitos locales.



© 2010 Fundación Dieta Mediterránea

Desglosando un poco más este estilo de vida, estos son los principios que constituyen sus características nutricionales y comportamentales:

1. Uso del aceite de oliva como principal grasa de adición. Siendo el más utilizado en la cocina mediterránea, representa un alimento clave por ser rico en vitamina E, ácidos grasos monoinsaturados y betacarotenos. Esto le confiere sus propiedades cardioprotectoras².
2. Consumo en abundancia de productos de origen vegetal. Las frutas, verduras y frutos secos son la principal fuente de vitaminas, fibra y minerales de nuestra dieta, aportando al mismo tiempo gran cantidad de agua. Su consumo diario de, al menos 5 raciones, es clave en la prevención de algunas enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, entre otras².
3. Los alimentos procedentes del cereal como el pan, pasta o arroz deben formar parte de la alimentación diaria. Aportan carbohidratos, necesarios para la obtención de energía².
4. Hay que priorizar los alimentos frescos y de temporada. Es importante evitar los procesados y optar por aprovechar los productos de temporada, lo que permite consumirlos en su mejor momento².
5. Consumir diariamente productos lácteos. Son una excelente fuente de proteínas de alto valor biológico, minerales y vitaminas. Además, contienen microorganismos vivos que mejoran el equilibrio de la microflora intestinal².
6. Se deben consumir con moderación las carnes rojas y procesadas, preferentemente en forma de guisos. En caso de consumo de carne, es mejor optar por carnes magras, tomándolas junto a verduras y cereales. Los huevos pueden ser una buena alternativa a la carne o el pescado en algunas comidas².
7. Consumir bastante pescado. Se recomienda tomar pescado azul mínimo una o dos veces a la semana, ya que tienen propiedades parecidas a las grasas de origen vegetal².
8. En caso de tomar postre, este debería ser siempre fruta fresca, relegando los dulces y pasteles a un consumo puntual. Es importante adoptar esto también en el desayuno y merienda, optando siempre por piezas de fruta antes que dulces procesados².
9. El agua es la bebida por excelencia, su aporte diario debe ser de 1,5-2 litros. El vino, una bebida tradicional en la dieta mediterránea, debería consumirse con moderación, durante las comidas y en el contexto de una dieta equilibrada².
10. La realización de actividad física diaria es tan importante como el llevar una dieta adecuada. Mantener una buena forma física es fundamental en la preservación de la salud².

Etapas de la vida fértil de la mujer

Desde su primer periodo, hasta el último, la vida fértil de la mujer está formada por varias etapas, cada una compuesta por unas características y, a veces, afectada de algunas patologías. Para este trabajo, estas etapas se han dividido en: menstruación, procreación y fertilidad, gestación y parto, menopausia y posmenopausia. Cada vez más investigaciones destacan el importante papel de la nutrición en el bienestar, manejo y prevención de múltiples enfermedades¹. Las hormonas tienen un papel muy importante en la salud ginecológica de la mujer y la nutrición constituye uno de sus moduladores más importantes. Al ser la Dieta Mediterránea una de las más valoradas a nivel global, en este trabajo se pretende realizar una síntesis de la investigación publicada sobre cómo esta dieta puede intervenir en las distintas etapas de la vida fértil de la mujer anteriormente mencionadas, viendo así cómo afecta en su salud ginecológica integrada.

Menstruación

La menstruación se trata de un proceso fisiológico natural que marca el inicio de la fertilidad, por el que pasan todas las mujeres jóvenes a partir de una edad en torno a los 12-13 años. El endometrio (tejido uterino responsable) tiene una resistencia y dependencia hormonal, que hace que se renueve mensualmente en previsión de la posible llegada de un blastocisto y, con ello, de un embarazo. En ausencia de este último, el endometrio circundante a la cavidad uterina se desintegra durante la menstruación, liberando fragmentos de tejido, sangre y líquido al exterior. Este proceso, marcado por la presencia de sangre en la vagina, es el sello de la menstruación. En sociedades modernas con tasas de natalidad reducidas, este evento puede repetirse unas 400 veces a lo largo de la vida fértil y reproductiva de una mujer acarreado consigo sus características propias y, a la vez, algunas posibles patologías³.

Procreación y fertilidad

Tras el acto sexual, el óvulo puede ser fecundado por un espermatozoide. La fusión de membranas de ambas células genera una señal para que el óvulo retome la meiosis y complete su segunda división. Una vez transformado en cigoto, comienza la mitosis mientras avanza por la trompa de Falopio hasta el útero, donde permanecerá durante el resto de la gestación.

Mientras algunas parejas consiguen concebir de manera fácil, para otras resulta muy complejo. Se denomina infertilidad a la incapacidad de concebir un hijo tras un año de mantener relaciones sexuales sin protección. Puede deberse a problemas en el varón, en la mujer, o en ambos. Lo más frecuente, es que la infertilidad masculina se deba a un recuento bajo de espermatozoides o por un número elevado de gametos defectuosos. En la mujer las causas suelen ser mecánicas (problemas estructurales) u hormonales. También se estima que hasta un tercio de

los embarazos terminan de forma espontánea, la mayoría dentro de las primeras semanas, antes incluso de que se tenga conocimiento del embarazo. Esto hace, que cada vez se haga más uso de técnicas de reproducción asistida, en las que se lleva a cabo una manipulación tanto del óvulo como de los espermatozoides según sea necesario, permitiendo la concepción en muchos casos de infertilidad⁴.

Gestación y parto

La gestación o embarazo, tiene una duración aproximada de 38-40 semanas, momento en el que llega su fin con el trabajo de parto. Este proceso consiste en una mezcla de señales mecánicas y hormonales que llevan a la expulsión del feto⁴.

Menopausia y posmenopausia

La menopausia tiene lugar cuando cesan completamente los ciclos reproductivos de la mujer. Tras unos cuarenta años de ciclos menstruales, los períodos se tornan irregulares hasta que finalmente cesan. Este proceso acarrea una ausencia de estrógenos que puede dar lugar a una sintomatología diversa como sofocos, atrofia de mamas y genitales y osteoporosis, entre otros⁴.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo son conocer las bases de la Dieta Mediterránea y realizar un análisis bibliográfico exhaustivo sobre la influencia de este patrón dietético en la salud ginecológica de la mujer, dividiéndola en varias etapas.

Materiales y métodos

Para la obtención de los materiales para esa revisión se ha utilizado la página web de la Fundación Dieta Mediterránea y la base de datos y plataforma de búsqueda Web Of Science (WOS) usando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Texto completo en inglés o español.
- Open Access.
- Año de publicación desde 2019 hasta ahora.

Criterios de exclusión

- Acceso restringido.
- Publicaciones en otros idiomas que no fueran inglés o español.

Búsqueda de artículos

La búsqueda de artículos se llevó a cabo usando los siguientes comandos de búsqueda y se obtuvieron los siguientes números de artículos:

- (TI=(mediterranean diet)) AND TI=(fertility) (OPEN ACCESS): 4 artículos

- (TS=(mediterranean diet)) AND ALL=(fertility) (OPEN ACCESS) (DESDE 2019): 52 artículos
- (TI=(mediterranean diet)) AND TI=(pregnancy) (OPEN ACCESS) (DESDE 2019): 36 artículos
- (TI=(mediterranean diet)) AND TI=(postpartum) (OPEN ACCESS) (DESDE 2019): 2 artículos
- (TS=(mediterranean diet)) AND TS=(postpartum) (OPEN ACCESS) (DESDE 2019): 20 artículos
- (ALL=(mediterranean diet)) AND ALL=(menopause) (OPEN ACCESS) (DESDE 2019): 28 artículos
- (TS=(mediterranean diet)) AND TS=(menstruation) (OPEN ACCESS) (DESDE 2019): 5 artículos
- (TI=(menstruation)) (OPEN ACCESS) (DESDE 2020): 261 artículos De ese total se han seleccionado 31 para elaborar este trabajo.

Resultados

Influencia de la dieta mediterránea en la etapa menstrual

La menstruación tiene comienzo en la pubertad, etapa que marca el cambio a un estado reproductivo, y que, para las mujeres, comienza con el desarrollo de las mamas (telarquia) y/o la aparición de vello púbico (pubarquia) y que progresa junto a la aparición de la primera menstruación (menarquia). El desarrollo puberal temprano, se ha asociado con algunos riesgos clínicos como el cáncer de mama. Concretamente, cada año más joven en la menarquia tiene una asociación de un 5% más de riesgo de cáncer de mama y la telarquia a los 10 o menos, con un 23% más de riesgo de padecer el mismo (en comparación con la telarquia a los 11-12 años) (5). Se ha visto que la dieta juega un papel importante en el tiempo de aparición de la pubertad, varios estudios relacionando esto con algunos alimentos o nutrientes concretos. Otra forma es estudiar esta relación con patrones nutricionales como la Dieta Mediterránea⁵.

En un estudio de cohortes en Nueva Jersey⁵, 202 niñas de 9-10 años fueron reclutadas a través del servicio de Pediatría local para evaluar la aparición de telarquia, menarquia y pubarquia en relación con la adherencia a la Dieta Mediterránea. Al inicio se les tomaron medidas antropométricas y el punto en el que se encontraban de la pubertad. La información del seguimiento se fue recopilando anualmente por correo a través de un formulario completado por las niñas, sus madres o ambas. Este formulario preguntaba si las niñas habían alcanzado la menarquia; y en caso afirmativo, si presentaba desarrollo mamario, y en ese caso especificar a qué edad comenzó; y su altura y peso actual. Las niñas fueron seguidas durante 2 años y medio desde el inicio del estudio. Los resultados indican que una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea se asocia significativamente con una menor probabilidad de telarquia, así como una aparición más tardía tanto de la misma, como de la menarquia. Este estudio es el primero en investigar la relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el momento de la

pubertad. Sin embargo, los resultados coinciden con estudios previos que sugieren que mayores ingestas de ácidos grasos monoinsaturados, fibra, pescado y lácteos bajos en grasa o desnatados, y una menor ingesta de carne roja (todos componentes de la Puntuación de Dieta Mediterránea), están asociados con una edad posterior de menarquia⁵.

Conviene hablar también de una patología que afecta alrededor del 6% de mujeres en edad fértil y, a su vez, constituye la endocrinopatía más frecuente de esta población, el síndrome del ovario poliquístico (SOP). Según los criterios de Rotterdam (2003), son necesarios 2 de los 3 criterios siguientes para establecer el diagnóstico de SOP⁶:

- Presencia de oligoovulación y/o anovulación. Signos clínicos (acné, hirsutismo, alopecia androgénica) y/o bioquímicos de hiperandrogenismo. Ovarios poliquísticos en ecografía: tienen que presentar 12 o más folículos de 2- 9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico >10 cc.

Posteriormente, la Androgen Excess Society (AES) actualizó el diagnóstico en 2006 estableciendo como criterios la presencia de hiperandrogenismo clínico y/o analítico más la presencia de al menos 1 de los siguientes⁶:

- Anovulación y/o disovulación.
- Ovario poliquístico en ecografía.

El SOP causa trastornos endocrinos reproductivos a corto plazo, que pueden llevar a síndromes metabólicos a largo plazo. La resistencia a la insulina está presente en un 50%-70% de mujeres con SOP y constituye un mecanismo importante que causa un metabolismo glucolipídico anormal y disfunción reproductiva. La obesidad, presente en un 60% de mujeres con SOP, aumenta la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, lo que a su vez aumenta la adipogénesis, disminuye la lipólisis, promueve la producción de andrógenos ováricos y exacerba el trastorno de hipersecreción de andrógenos ováricos, amplificando así aún más los trastornos endocrinos reproductivos y los problemas metabólicos en estas pacientes. Todo esto ocasiona que a largo plazo puedan presentar diabetes tipo 2, hígado graso y aumento del riesgo cardiovascular y de cáncer de endometrio⁷.

La pérdida de peso con una adecuada dieta y el ejercicio son la primera medida a adoptar como tratamiento, con esto la mayoría de los síntomas relacionados con el hiperandrogenismo se reducen o desaparecen, en caso de no ocurrir así, se recurre a las medidas farmacológicas⁷.

Se ha realizado bastante investigación que demuestra que una dieta baja en grasas es eficaz para reducir la obesidad y mejorar la resistencia a la insulina. Sin embargo, falta investigación en la comparativa de distintos regímenes dietéticos para obtener una dieta óptima⁷.

La Dieta Mediterránea ha sido estudiada ampliamente, constituyendo una dieta respetada pues su modelo nutricional ayuda, entre otras, a disminuir la secreción de adipocitoquinas proinflamatorias y a modular la acción de la insulina previniendo su resistencia⁷.

En un estudio realizado en Shanghái⁷ se compararon dos patrones dietéticos, uno basado en una combinación entre Dieta Mediterránea y dieta baja en carbohidratos y otro basado en una dieta baja en grasas, para estudiar su efectividad en la mejora de varios parámetros en mujeres con SOP. Los resultados mostraron que ambos modelos eran efectivos en la modificación de parámetros antropométricos, endocrinos, resistencia a la insulina y niveles de lípidos, siendo el modelo de dieta mediterránea más efectivo. Ambos tenían un papel similar en la recuperación de los ciclos menstruales. Por ese motivo, se estableció la dieta mediterránea como mejor recomendación para el tratamiento de pacientes con SOP.

En la **tabla I** se recogen las características principales de los dos artículos referenciados en este apartado.

Influencia de la Dieta Mediterránea en la fertilidad

La infertilidad, que afecta al 15-25% de las parejas en edad reproductiva del mundo, es reconocida por la Organización Mundial de la Salud como un problema de salud pública. Este problema concierne tanto al sistema reproductor femenino como al masculino de manera prácticamente equitativa. Puede llegar a ser muy abrumadora para las personas afectadas, llegando a generar mucha ansiedad y estrés. Esto hace que haya sido ampliamente estudiada con el objetivo de buscar causas y soluciones posibles.

Empezando por lo más básico, muchas investigaciones han demostrado que el estilo de vida es un factor clave para la fertilidad, destacando, sobre todo, una dieta equilibrada y la práctica regular de ejercicio^{8,9}.

Los nutrientes son precursores de muchas moléculas que intervienen en diversas reacciones del cuerpo, lo que hace que sea esencial su equilibrio para así poder regular correctamente diferentes sistemas como el endocrino. La producción hormonal está influenciada por el estado nutricional, pudiendo producirse disfunciones y problemas como la infertilidad si este está alterado¹⁰.

En el caso del hombre, los nutrientes afectan al desarrollo sexual, a la producción de espermatozoides y al mantenimiento de características sexuales secundarias y comportamientos¹⁰.

Varios estudios como los de Ricci et al.¹¹, Petre et al.⁸ y Pecora et al.¹⁰ demuestran el papel de la Dieta Mediterránea en el recuento y calidad del semen. Sus resultados muestran que una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea se asocia con mejores parámetros

Tabla 1: Artículos sobre la influencia de la Dieta Mediterránea en la menstruación (elaboración propia).

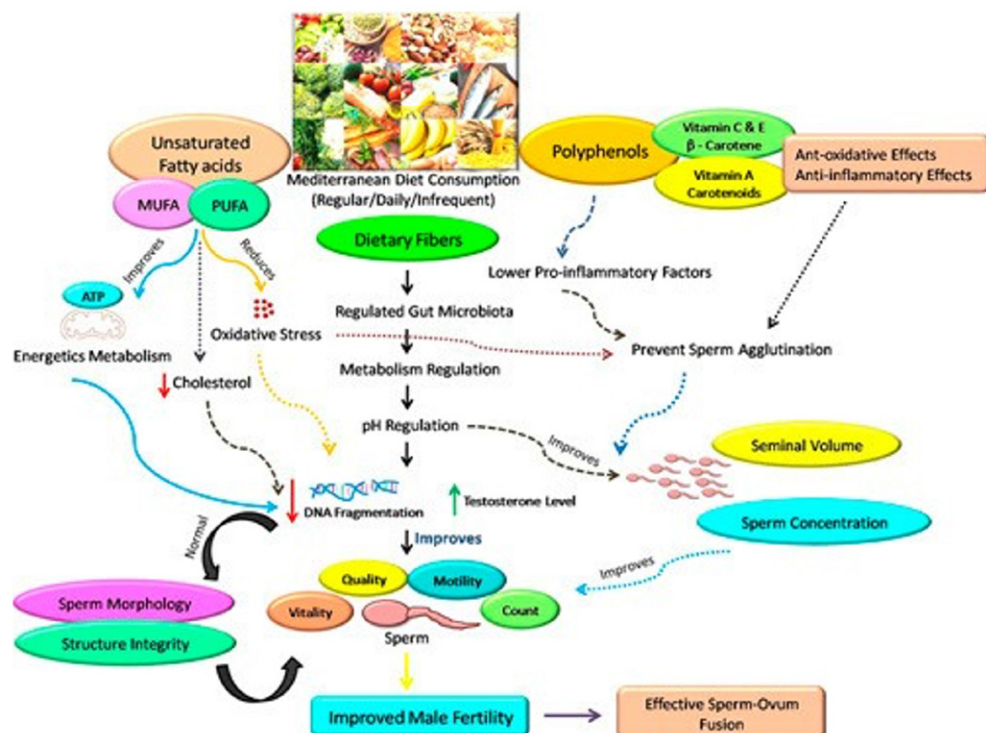
AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
A Szamreta et al. ⁵	Estudio de cohortes.	Estudiar la adherencia a una Dieta Mediterránea (MedDiet) en niñas de 9-10 años y su relación con el inicio del desarrollo mamario y la primera menstruación.	Una elevada adherencia a la dieta mediterránea se asoció con una menor prevalencia de telarquía en comparación con una baja adherencia. Los resultados también sugirieron una edad más tardía en la telarquía y en la menarquia con una mayor adherencia a la MedDiet.	Consumir una Dieta Mediterránea puede estar asociado con una edad más tardía para la telarquía y menarquia, aunque es necesario hacer más investigación sobre cuánto puede afectar la MedDiet al desarrollo puberal.
Mei et al. ⁷	Ensayo clínico.	Determinar el efecto terapéutico de una dieta mediterránea (MED) combinada con un modelo dietético bajo en carbohidratos (LC) en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) con sobrepeso, en comparación con una dieta baja en grasas (LF).	El grupo MED/LC mostró una tendencia de reducción más significativa en el peso, IMC, índice cintura-cadera, % grasa corporal, LH y LH/FSH en comparación con el grupo LF. Además, la glucosa plasmática en ayunas y la insulina en ayunas disminuyeron significativamente en el grupo MED/LC en comparación con el grupo LF. Al comparar los cambios en los parámetros lipídicos entre los dos grupos se observaron diferencias significativas en los TG, el Colesterol total y el LDL-C.	Los resultados sugieren que el modelo de dieta MED/LC es un buen tratamiento para pacientes con SOP con sobrepeso, restaurando significativamente su ciclo menstrual, mejorando sus parámetros antropométricos y corrigiendo sus niveles endocrinos alterados, y su efectividad general es significativamente mejor que el modelo de dieta LF. Por tanto, este estudio recomienda que el modelo de dieta MED/LC podría ser útil en el tratamiento clínico de pacientes con SOP con sobrepeso.

espermáticos, en particular con el recuento de espermatozoides, la concentración, la morfología y la motilidad.

En la figura siguiente se resume cómo afecta la Dieta Mediterránea a la fertilidad masculina (**Figura 2**).

La Dieta Mediterránea, enriquecida con fibra, regula la microbiota intestinal, que interviene en la regulación del metabolismo y del pH, lo que resulta en un aumento del

volumen seminal y la concentración de espermatozoides. Además, los ácidos grasos insaturados reducen el estrés oxidativo y el colesterol, disminuyendo la fragmentación del ADN, lo que conlleva una mejora en la vitalidad, cantidad, movilidad y calidad de los espermatozoides. De manera similar, los polifenoles ejercen efectos antioxidantes que reducen los factores proinflamatorios y previenen la aglutinación de espermatozoides. Todo ello lleva a una mejora en la fertilidad masculina¹².

Figura 2: Influencia de la dieta en la fertilidad masculina.

En la **tabla II** se recogen las características principales de los tres artículos referenciados en este apartado.

En el caso de la mujer, la causa más común de infertilidad es la disfunción ovulatoria, representando el 25% de los diagnósticos de infertilidad. El 70% de las mujeres con anovulación tienen SOP. Como se ha visto antes existe una fuerte relación entre la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la infertilidad en pacientes con SOP. La obesidad, también relacionada con el SOP, aumenta el riesgo de aborto espontáneo, malos resultados del embarazo y deterioro del bienestar fetal. Además, cabe mencionar que las mujeres con exceso de peso corporal a menudo sufren de menstruación irregular, trastornos de la ovulación, patología endometrial e infertilidad. Se ha demostrado que las mujeres obesas tienen más del doble de riesgo de infertilidad por trastornos ovulatorios que las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) normal. La Dieta Mediterránea tiene un papel muy relevante en estas mujeres al mejorar todos los síntomas relacionados con el SOP y, a su vez, ayuda a la pérdida de peso, lo que actúa en favor de la fertilidad al mejorar también los desórdenes ocasionados por la obesidad⁹.

En el endometrio se encuentran varias clases de metabolitos, varios estudios sugieren su importancia en las funciones endometriales. Se ha asociado el desequilibrio en los metabolitos con una baja tasa de implantación y endometriosis. Aunque se desconoce la composición completa del metaboloma uterino, se ha demostrado

que un patrón dietético saludable es un modulador de su composición y, por tanto, del microambiente uterino, constituyendo un factor importante en la protección frente a diferentes disfunciones endometriales¹³.

En un estudio realizado por la Universidad de Granada¹³, se analizaron los perfiles del metaboloma endometrial en la fase receptiva entre mujeres con infertilidad y sus asociaciones con la Dieta Mediterránea. El estudio incluyó a mujeres con infertilidad de factor masculino (n = 8), infertilidad inexplicada (n = 10), fracaso recurrente de la implantación (n = 14) y endometriosis (n = 13). El metaboloma endometrial se analizó con espectrometría de masas en tándem de ultrahigh-performance liquid chromatography (UPLC-MS/MS). La adherencia a la DM de los participantes se evaluó utilizando el cuestionario MEDAS de 14 puntos sobre la adherencia a la DM. En los resultados se obtuvo el perfil completo del metaboloma del endometrio, identificando 925 metabolitos diferentes, con predominio de ácidos grasos poliinsaturados. Se encontró que las mujeres con endometriosis y fracaso recurrente de la implantación tenían niveles más bajos de estos ácidos grasos en comparación con las mujeres con infertilidad por factor masculino o inexplicada. Se vio, además, que la adherencia a la MedDiet parece estar asociada con el perfil metabolómico endometrial. Esto pone de manifiesto su importancia en su posibilidad para modular el microambiente endometrial y, por lo tanto, las funciones endometriales involucradas en la implantación embrionaria y la infertilidad. (**Tabla III**).

Tabla II: Artículos sobre la influencia de la Dieta Mediterránea en la fertilidad masculina (elaboración propia).

AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Ricci et al. ¹¹	Estudio de cohortes.	Estudiar la relación de la adherencia a una Dieta Mediterránea (MedDiet) y parámetros espermáticos anormales en hombres de parejas infértiles.	Una elevada adherencia a la MedDiet se asoció positivamente con una concentración espermática y un recuento total normales, pero no con el volumen de semen.	Consumir una Dieta Mediterránea puede estar asociado con una mejora en la calidad del semen y, por tanto, de la fertilidad masculina.
Pecora et al. ¹⁰	Revisión bibliográfica.	Destacar el impacto de los diversos grupos de alimentos en las hormonas reproductivas y en la espermatogénesis, así como los efectos de los patrones dietéticos clásicos y más recientes (dieta mediterránea, dieta occidental, ayuno intermitente, dieta cetogénica y dieta vegana/vegetariana) en la fertilidad masculina.	El consumo de frutas, verduras, pescado, carnes procesadas, productos lácteos, azúcares, alcohol y cafeína tiene un impacto importante en la fertilidad masculina. Entre los patrones dietéticos, la dieta mediterránea y la dieta occidental están más fuertemente asociadas con la calidad del semen.	Los nutrientes, los patrones dietéticos y los niveles hormonales tienen un impacto en la infertilidad masculina. Por lo tanto, es importante comprender cómo estos factores interactúan entre sí para desarrollar estrategias para mejorar la fertilidad masculina.
Petre et al. ⁸	Estudio de casos y controles.	Evaluar la relación entre los parámetros de esperma y la adherencia a la MedDiet.	Los parámetros de esperma, el recuento de esperma, la movilidad, la viabilidad y la morfología normal, están significativa y positivamente correlacionados con una buena adherencia a la MedDiet independientemente del IMC y la edad.	Los hallazgos muestran que una mayor adherencia a la MedDiet está asociada con mejores parámetros seminales, sobre todo con el recuento, la concentración y la morfología espermática típica y la movilidad progresiva. Lo que aumenta su fertilidad.

Tabla III: Artículos sobre la influencia de la Dieta Mediterránea en la fertilidad femenina (elaboración propia).

AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
M. Molina et al. ¹³	Estudio de casos y controles.	Analizar los perfiles del metaboloma endometrial en fase receptiva entre mujeres con infertilidad y sus asociaciones con la MedDiet.	Se obtuvo el perfil completo del metaboloma del endometrio (925 metabolitos diferentes). Se encontró que las mujeres con endometriosis y fracaso recurrente de la implantación tenían niveles más bajos de ácidos grasos poliinsaturados en comparación con las mujeres con infertilidad por factor masculino o inexplicada. Se vio, además, que la adherencia a la MedDiet parece estar asociada con el perfil metabolómico endometrial.	Los hallazgos del estudio proporcionan información sobre el trasfondo molecular de la infertilidad femenina y llevan a la identificación de posibles biomarcadores moleculares y posibilidades para modular el microambiente endometrial y, por lo tanto, las funciones endometriales involucradas en la implantación embrionaria y la infertilidad.

Técnicas de reproducción asistida (TRA) El elevado porcentaje de parejas infértiles ha hecho que cada vez se utilicen más las técnicas de reproducción asistida (TRA) para mejorar las posibilidades de concebir. Esta tecnología engloba los métodos médicos y farmacológicos utilizados para tratar la infertilidad e incluye la fertilización in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por sus siglas en inglés). Debido a que solamente el 30-40% de las parejas que intentan concebir mediante TRA logran un nacimiento vivo con cada ciclo de tratamiento, se siguen investigando factores complementarios que puedan aumentar la probabilidad de resultados exitosos. La dieta ha sido uno de los factores más estudiados, existiendo múltiples investigaciones que relacionan la ingesta de determinados nutrientes específicos con resultados óptimos o pésimos de las TRA. Algunos nutrientes asociados con una mayor fertilidad en mujeres sometidas a TRA son vitamina D, ácido fólico y ácidos grasos omega-3, mientras que otros factores nutricionales asociados con peores resultados son la obesidad, el consumo de grasas trans, azúcar y alcohol¹⁴. Típicamente, los estudios se han centrado en nutrientes individuales y no en patrones dietéticos. Sin embargo, en los últimos años se han llevado a cabo varios con la intención de sintetizar el cuerpo de artículos publicados que investigan la relación entre los patrones dietéticos previos a la concepción y los resultados de embarazo clínico y/o nacimiento vivo en hombres y mujeres en edad

reproductiva sometidos a TRA, para determinar si se puede identificar un patrón dietético óptimo para las TRA.

En 2022 Kellow et al.¹⁴ realizaron una revisión de la bibliografía publicada que investigara la relación de algunos patrones dietéticos previos a la concepción y el embarazo clínico o el nacimiento vivo en hombres y mujeres en edad reproductiva sometidos a TRA. Los estudios fueron evaluados para determinar el riesgo de sesgo según las pautas de Cochrane y fueron sometidos a síntesis cualitativa y cuantitativa utilizando metaanálisis de modelos de efectos aleatorios. Finalmente, 13 estudios (12 estudios de cohortes, 1 ensayo controlado aleatorio) que informaron sobre 3638 participantes (93% mujeres) fueron incluidos en la revisión. De ellos se obtuvo la conclusión de que 4 patrones dietéticos (Dieta Mediterránea, nueva dieta profertilidad, dieta tradicional iraní y dieta holandesa) se asociaron con una mayor probabilidad de lograr un embarazo clínico y de ellos, 2 (MedDiet y dieta profertilidad) se asociaron con una mayor probabilidad de nacimiento vivo. Sin embargo, la asociación se consideró inconsistente, requiriendo más investigación.

En los estudios de Ricci et al.¹⁵, Sanderman et al.¹⁶ y Gaskins et al.¹⁷ tampoco se estableció ninguna asociación significativa entre la Dieta Mediterránea y resultados más exitosos de las TRA. (Tabla IV).

Tabla IV: Artículos sobre la influencia de la Dieta Mediterránea en las TRA (elaboración propia).

AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Kellow et al. ¹⁴	Revisión bibliográfica.	Sintetizar la bibliografía publicada que investiga la relación entre los patrones dietéticos preconceptionales y el embarazo clínico o el nacimiento vivo en hombres y mujeres en edad reproductiva sometidos a TRA.	4 patrones dietéticos (Dieta Mediterránea, nueva dieta profertilidad, dieta tradicional iraní y dieta holandesa) se asociaron con una mayor probabilidad de lograr un embarazo clínico y de ellos, 2 (MedDiet y dieta profertilidad) se asociaron con una mayor probabilidad de nacimiento vivo. Sin embargo, la asociación se consideró inconsistente.	La asociación entre los patrones dietéticos y los resultados de fertilidad asistida por ART es actualmente inconsistente, pero un pequeño número de patrones dietéticos muestran promesa y merecen una investigación adicional.

AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Ricci et al. ¹⁵	Estudio de cohortes.	Estudiar la relación entre la dieta mediterránea y los resultados de las técnicas de reproducción asistida en parejas con infertilidad en una población italiana.	De 474 mujeres (con una edad promedio de 36.6 años), 414 se sometieron a la transferencia de embriones, 150 tuvieron embarazos clínicos y 117 tuvieron nacimientos vivos. En un modelo que incluyó los posibles factores de confusión (edad, actividad física de ocio, índice de masa corporal, tabaquismo, ingesta calórica diaria y ciclos previos fallidos de fertilización in vitro), los hallazgos mostraron que el puntaje de dieta mediterránea no estaba significativamente asociado con los resultados de la fertilización in vitro.	No se observó una asociación clara entre la adherencia a una dieta mediterránea y el éxito de la fertilización in vitro.
Sanderman et al. ¹⁶	Revisión sistemática.	Identificar los patrones dietéticos femeninos asociados con los resultados de FIV, evaluar el cuerpo de evidencia para posibles fuentes de heterogeneidad y desafíos metodológicos, y ofrecer sugerencias para minimizar la heterogeneidad y el sesgo en futuros estudios.	Una mayor adherencia a la dieta mediterránea, una dieta "profertilidad" o una dieta holandesa "preconcepción" se asociaron con embarazo o nacimiento vivo después del tratamiento de FIV en al menos un estudio. Sin embargo, no se puede asumir la causalidad. Los estudios estuvieron potencialmente obstaculizados por desafíos metodológicos (clasificación errónea de la exposición, truncamiento izquierdo y falta de control completo de los factores de confusión) con un riesgo asociado de sesgo. Los estudios sobre la dieta mediterránea fueron elevadamente heterogéneos en hallazgos, población de estudio y métodos. Los patrones dietéticos restantes han sido únicamente evaluados en estudios relativamente pequeños.	Se necesitan estudios futuros más rigurosos para evaluar la asociación entre los patrones dietéticos femeninos y los resultados de FIV. A nivel clínico, los hallazgos de esta revisión no respaldan recomendar ningún patrón dietético único con la finalidad de mejorar las tasas de embarazo o nacimientos vivos en mujeres sometidas a tratamiento de FIV.
Gaskins et al. ¹⁷	Estudio de cohortes.	Evaluar la relación entre la adherencia previa al tratamiento a varios patrones dietéticos y los resultados de las tecnologías de reproducción asistida.	Seguir el Índice de Alimentación Saludable Alternativa 2010 y la Dieta de Fertilidad no demostró aumentar la tasa de nacimientos vivos tras TRA. Las mujeres con mayor adherencia a la dieta mediterránea tuvieron más probabilidades de tener un nacimiento vivo en comparación con aquellas con menor adherencia. Sin embargo, no se observó un beneficio adicional de seguir la dieta mediterránea más allá de cierto punto. Además, seguir la dieta profertilidad se relacionó de manera lineal con mejores resultados en las tecnologías de reproducción asistida, aumentando las probabilidades de implantación, embarazo clínico y nacimiento vivo, asociándose inversamente con la pérdida de embarazo clínico.	Una mayor adherencia previa al tratamiento a la dieta profertilidad se asoció con una mayor probabilidad de nacimiento vivo entre las mujeres sometidas a TRA. La MedDiet no parece prometer un resultado más exitoso en estas mujeres.

Influencia en el embarazo: El embarazo es una etapa muy particular en la vida de la mujer, que puede verse afectada por muchos factores de atención médica y estilo de vida¹⁸. Varios estudios ponen de manifiesto un aumento en los últimos años de la morbilidad materna de mujeres embarazadas. Los resultados adversos del embarazo (Adverse Pregnancy Outcomes, APO) son los factores principales asociados con la morbilidad y mortalidad maternas. Dos muy prevalentes son Diabetes Gestacional y Preeclampsia. Los APO se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar posteriormente enfermedades metabólicas, factores

de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y ECV manifiesta¹⁹.

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), alteración metabólica que más frecuentemente se asocia al embarazo, se trata de un estado de intolerancia a los carbohidratos que se desarrolla en el segundo o tercer trimestre. Constituye un problema que afecta tanto a la madre como al hijo, asociando algunas complicaciones como: aborto espontáneo, anomalías fetales, preeclampsia, muerte neonatal, macrosomía, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia neonatal, entre otras.

Se estima que la prevalencia de la DMG ha estado aumentando en todo el mundo, creciendo en paralelo con la obesidad²⁰.

La Preeclampsia está definida como hipertensión arterial de aparición después de la semana 20 de embarazo asociada al menos a uno de los siguientes criterios⁶: Proteinuria, Disfunción orgánica materna clínica o analítica. Su presencia aumenta el riesgo materno de presentar ECV a largo plazo como hipertensión crónica, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular isquémico e insuficiencia cardíaca. Los niños nacidos de madres con preeclampsia también presentan un riesgo elevado de tener una presión arterial más alta y otros parámetros cardiometabólicos anormales²¹.

Un buen número de investigaciones recientes han mostrado la relación entre la dieta materna antes y durante la gestación y la mayor o menor presencia de APO. Al estar el patrón de la Dieta Mediterránea asociado con un menor riesgo de múltiples enfermedades crónicas y mortalidad, varios estudios han evaluado su efecto en la aparición de APO.

Makarem et al.¹⁹ llevaron a cabo un estudio de cohortes (en el que participaron 7798 mujeres) en el que se evaluó si consumir una Dieta Mediterránea podría estar asociado con una menor aparición de APO. Los

resultados pusieron de manifiesto que una elevada adherencia a la MedDiet estaba asociada con un 21% menos de riesgo de desarrollar APO frente al grupo con una baja adherencia.

Olmedo-Requena et al.²⁰ realizaron en la Universidad de Granada un estudio de casos y controles (291 casos de DMG y 1175 controles sin DMG) en mujeres embarazadas, en el que se evaluó el efecto del nivel de exposición a la Dieta Mediterránea antes del embarazo y las probabilidades de desarrollar Diabetes Gestacional. Los resultados indicaron que, en comparación con una baja adherencia, una alta adherencia a la MedDiet se asoció con una reducción de la DMG (OR 0.61, IC del 95% 0.39,0.94; $p = 0.028$), y una adherencia muy alta a la DM estuvo aún más fuertemente asociada (OR 0.33, IC del 95% 0.15, 0.72; $p = 0.005$). Esto sugiere que un consumo de MedDiet antes y durante el embarazo debe aconsejarse como elemento preventivo al desarrollo de DMG.

Minhas et al.²¹ realizaron una regresión logística para examinar la asociación del puntaje de dieta de estilo mediterráneo con la Preeclampsia. Se utilizaron datos del Boston Birth Cohort, obteniendo una muestra de 8507 mujeres. El resultado destacó la asociación entre una mayor adherencia a la MedDiet y una menor probabilidad de desarrollar preeclampsia. **Tabla V.**

Tabla V: Artículos sobre la influencia de la Dieta Mediterránea en el embarazo (elaboración propia).

AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Makarem et al. ¹⁹	Estudio de cohortes.	Estudiar la relación de la adherencia a una Dieta Mediterránea (MedDiet) y la probabilidad de desarrollar APO.	Una elevada adherencia a la MedDiet estaba asociada con un 21% menos de riesgo de desarrollar APO frente al grupo con una baja adherencia.	Consumir una Dieta Mediterránea puede constituir un factor protector frente a la aparición de APO.
Olmedo-Requena et al. ²⁰	Estudio de casos y controles.	Estudiar la relación de la adherencia a una Dieta Mediterránea (MedDiet) y la probabilidad de desarrollar Diabetes Gestacional.	Una alta adherencia a la MedDiet se asoció con una reducción de la DMG (OR 0.61, IC del 95% 0.39,0.94; $p = 0.028$), y una adherencia muy alta a la DM estuvo aún más fuertemente asociada (OR 0.33, IC del 95% 0.15, 0.72; $p = 0.005$), en comparación con una baja adherencia.	El consumo de MedDiet antes y durante el embarazo debe aconsejarse como elemento preventivo al desarrollo de DMG.
Minhas et al. ²¹	Estudio trans-versal.	Examinar la asociación del puntaje de dieta de estilo mediterráneo con la Preeclampsia.	Una mayor adherencia a la MedDiet se relaciona con una menor probabilidad de desarrollar preeclampsia.	Consumir una Dieta Mediterránea puede constituir un factor protector frente a la aparición de preeclampsia.

No solo es importante estudiar el embarazo desde su esfera biológica, sino también desde su esfera psicológica. Al tratarse de un evento que conlleva tantos cambios biológicos y sociales, acarrea inevitablemente un gran cambio psicológico. La ansiedad y la depresión son los trastornos de salud mental más prevalentes durante el embarazo. Otro problema que afecta a un gran número de gestantes es el trastorno del sueño. Estos elementos no solo constituyen un problema por sí solos, sino que también pueden aumentar el riesgo de

complicaciones relacionadas con el embarazo. Lo que hace que sea necesario identificar factores protectores para la salud mental y bienestar de las mujeres embarazadas. La dieta podría ser uno de estos factores. Investigaciones previas relacionan el consumo de ciertos alimentos como bebidas energéticas, productos ultraprocesados y dulces con un aumento del riesgo de síntomas depresivos en comparación con otros alimentos más saludables. A su vez, estudios recientes sugieren una alta relación bidireccional entre el sueño

y la dieta: una mala calidad del sueño puede afectar negativamente al hábito dietético, y al mismo tiempo, una mala alimentación influye en la calidad del sueño. La Dieta Mediterránea (MD, caracterizada por una alta ingesta de frutas, verduras, cereales integrales, fibra, aceite de oliva, y una baja ingesta de carne roja, lácteos y alimentos procesados) está asociada con un menor riesgo de depresión en la población general. Por esta razón, merece la pena estudiar cómo la adherencia a la misma puede influir negativa o positivamente en la salud mental de las gestantes y en su calidad del sueño^{22,23}.

Dos estudios realizados por Flor-Alemaný et al. tuvieron como objetivo investigar la asociación de la MedDiet con los factores previamente mencionados. El objetivo del primero²² fue examinar la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y los componentes de la MedDiet con la salud mental durante el embarazo en 152 mujeres embarazadas. Los resultados mostraron que una mayor adherencia a la MedDiet se asoció de manera inversa con el afecto negativo y la ansiedad; y de manera positiva con la regulación emocional, la resiliencia y el afecto positivo en la 16ª y 34ª semana de gestación. Además, una mayor ingesta de cereales integrales, frutas, verduras, pescado, aceite de oliva y frutos secos,

y una menor ingesta de carne roja y dulces se asociaron con un menor afecto negativo, ansiedad, depresión y una mayor regulación emocional, resiliencia y afecto positivo a lo largo de la gestación. Esto puso de manifiesto que una mayor adherencia a esta dieta puede constituir un efecto protector para la salud mental de las gestantes.

El segundo estudio²³ tuvo como objetivo examinar la asociación entre los hábitos alimenticios y la adherencia a la dieta mediterránea (MD) con la calidad del sueño durante el embarazo. En los resultados, un mayor consumo de frutas, aceite de oliva y una mayor adherencia a la MedDiet se asoció con una mejor calidad del sueño. Por el contrario, un mayor consumo de carne roja y sus subproductos se asoció con una peor calidad del sueño en la. El grupo con la mayor adherencia a la MD mostró una mejor calidad del sueño que el grupo con la menor adherencia. Una mayor adherencia a la MedDiet, un mayor consumo de frutas y aceite de oliva, y un menor consumo de carne roja y sus subproductos se asociaron con una mejor calidad del sueño a lo largo del embarazo, especialmente entre las mujeres sedentarias. Esto demuestra que la MedDiet puede ser recomendada para mejorar el bienestar físico y mental de las gestantes. **Tabla VI**

Tabla VI: Artículos sobre la influencia de la Dieta Mediterránea en la salud mental y calidad del sueño durante el embarazo (elaboración propia).

AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Flor- Alemany et al. ²²	Estudio de casos y controles.	Examinar la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y los componentes de la MedDiet con la salud mental durante el embarazo.	Una mayor adherencia a la MedDiet se asoció de manera inversa con el afecto negativo y la ansiedad; y de manera positiva con la regulación emocional, la resiliencia y el afecto positivo en la 16ª y 34ª semana de gestación.	Consumir una Dieta Mediterránea puede constituir un factor protector para la salud mental de las embarazadas.
Flor- Alemany et al. ²³	Estudio de casos y controles.	Estudiar la relación de la adherencia a una Dieta Mediterránea y la calidad del sueño durante el embarazo.	Una mayor adherencia a la MedDiet, un mayor consumo de frutas y aceite de oliva, y un menor consumo de carne roja y sus subproductos se asociaron con una mejor calidad del sueño a lo largo del embarazo, especialmente entre las mujeres sedentarias.	Consumir una Dieta Mediterránea puede mejorar la calidad del sueño de las mujeres embarazadas.

Influencia del consumo de la Dieta Mediterránea durante el embarazo en los bebés

Varias investigaciones postulan que la exposición intrauterina constituye un factor clave para el riesgo de enfermedad en la edad adulta. El ambiente intrauterino se puede ver modificado por varios factores, afectando a periodos críticos del desarrollo temprano, lo que influye permanentemente en la fisiología y el metabolismo del organismo. Las consecuencias de esta programación metabólica a menudo se observan mucho más tarde en la vida. La dieta y el estilo de vida materno se ha visto que son factores claves en la modificación del ambiente intrauterino²⁴. La mayoría de las investigaciones han estudiado la relación de la nutrición materna con el

desarrollo infantil centrándose en alimentos y nutrientes individuales²⁵.

En adultos, la Dieta Mediterránea se ha asociado inversamente con el aumento de riesgo de muchas enfermedades. Por ese motivo, Bedard et al.²⁶ llevaron a cabo un estudio de cohortes para evaluar la adherencia materna durante el embarazo a la Dieta Mediterránea y el asma, sibilancias, eccema, fiebre del heno, atopia y función pulmonar actual en 8907 niños de 7 a 9 años. En los resultados se vio que el puntaje de la dieta mediterránea materna no se asoció con el asma u otros resultados alérgicos. Se encontraron asociaciones positivas débiles entre el puntaje de la

dieta mediterránea materna y el flujo espiratorio máximo en la mitad de la espiración después de controlar los factores de confusión. Puntajes más altos de la dieta mediterránea se asociaron con un aumento en los puntajes de FEF25–75% ajustados por edad, altura y sexo. Como conclusión, estos resultados sugieren que la adherencia a una dieta mediterránea durante el

embarazo puede estar asociada con una mayor función de las vías respiratorias pequeñas en la infancia, pero no se encontró evidencia de un riesgo reducido de asma u otros resultados alérgicos.

En la **tabla VII** se recogen las características principales del artículo referenciado en este apartado.

Tabla VII: Artículos sobre la influencia de la adherencia a la Dieta Mediterránea durante el embarazo a la salud del bebé (elaboración propia).

AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Bedard et al. ²⁶	Estudio de cohortes.	Evaluar la adherencia materna durante el embarazo a la Dieta Mediterránea y el asma, sibilancias, eccema, fiebre del heno, atopia y función pulmonar.	El puntaje de la dieta mediterránea materna no se asoció con el asma u otros resultados alérgicos. Se encontraron asociaciones positivas débiles entre el puntaje de la dieta mediterránea materna y el flujo espiratorio máximo en la mitad de la espiración después de controlar los factores de confusión. Puntajes más altos de la dieta mediterránea se asociaron con un aumento en los puntajes de FEF25–75% ajustados por edad, altura y sexo.	La adherencia a la dieta mediterránea durante el embarazo puede estar asociada con una mayor función de las vías respiratorias pequeñas en la infancia, sin existir evidencia de un riesgo reducido de asma u otros resultados alérgicos.

Influencia de la Dieta Mediterránea en el postparto

Un problema de salud que afecta a cerca de un cuarto de las mujeres después de su embarazo es la Depresión Posparto. Actualmente, presenta una prevalencia del 14-25%, aumentando un 34% desde la pandemia de COVID-19. Se trata de un problema de salud pública que afecta tanto a las madres como a los bebés y a su relación. Suele manifestarse durante las primeras 4 a 6 semanas después del parto. Las madres afectadas suelen presentar síntomas como ánimo bajo, trastornos del sueño, ansiedad, irritación, pérdida de energía, sentimientos de culpa, entre otros. Estos sentimientos afectan a la relación de la madre con su hijo, lo que puede llevar a una interrupción prematura de la lactancia con el consiguiente riesgo de bajo peso y retraso en el crecimiento para el bebé. Algunos factores de riesgo a presentar depresión posparto son poco apoyo social, bajo nivel socioeconómico, malas relaciones familiares y con la pareja y comorbilidad de otro trastorno mental. Además, varios estudios recientes se han centrado en los cambios fisiológicos hormonales y peptídicos que ocurren durante la gestación y en el posparto. Estos cambios pueden influir en los ejes hipotálamo-hipófisis-gónadas e hipotálamo-hipófisis-adrenal en las mujeres, lo que se ha relacionado con enfermedades asociadas al estado de ánimo durante la gestación y durante el periodo después del parto. Parte de estos cambios se asocian también a la dieta y al nivel de actividad durante este tiempo, por lo que el ejercicio y una alimentación saludable durante el embarazo puede reducir la prevalencia de la depresión posparto y los síntomas depresivos. La dieta mediterránea es el patrón dietético con más evidencia de apoyo para sus efectos sobre la depresión en adultos, por lo que resulta interesante

estudiar cómo su efecto en población no embarazada se puede extrapolar a las gestantes (27,28).

Flor-Almany et al.²⁷ llevaron a cabo un estudio de casos y controles en la Universidad de Granada, con el objetivo de estudiar los efectos de la Dieta Mediterránea sobre el ejercicio durante el embarazo en la depresión posparto. Se estudiaron a 85 mujeres (ejercicio n = 46, control n = 39) desde la semana 17 hasta el parto y se evaluó el papel de la MedDiet sobre ambos grupos de mujeres. Se utilizó la escala de Depresión Posnatal de Edimburgo para evaluar la depresión posparto. Los resultados mostraron que la puntuación de depresión posparto no fue estadísticamente diferente entre los grupos de control y ejercicio ($p > 0.05$). Sin embargo, un mayor consumo de frutas, menor ingesta de carne roja y una mayor adherencia a la MedDiet se asoció con niveles más bajos de síntomas depresivos y de depresión posparto.

Papadopoulou et al.²⁸ llevaron a cabo un estudio transversal para determinar la posible asociación entre la depresión posparto y las características sociodemográficas y antropométricas de las madres, los resultados perinatales, las prácticas de lactancia materna y la adherencia a la dieta mediterránea. Participaron 3941 mujeres, la adherencia a la dieta mediterránea fue evaluada mediante el MedDietScore, la depresión posparto se midió con la escala de Depresión Posnatal de Edimburgo y el resto de los valores se obtuvieron de los datos médicos de las madres. Los resultados fueron: la depresión posparto estuvo significativamente asociada con un nivel educativo más bajo, nacionalidad griega, mayor prevalencia de multiparidad y sobrepeso/

obesidad posparto, mayor incidencia de cesárea y no lactancia materna; y niveles más bajos de adherencia a la MedDiet. Este estudio proporcionó evidencia de que la Dieta Mediterránea podría ser un factor protector frente a la depresión posparto. **Tabla VIII.**

Influencia de la Dieta Mediterránea en la Menopausia

La menopausia es la cesación permanente de los ciclos menstruales tras la pérdida de la actividad folicular ovárica. Normalmente no ocurre de una, sino que gradualmente se produce una transición desde los primeros signos de senescencia ovárica hasta su instalación completa. De los cambios endocrinos que la componen, la disminución de los niveles circulantes de estrógenos ováricos es el más importante. Esto se asocia con síntomas vasomotores y es la causa de la atrofia urogenital, la pérdida ósea y el aumento del riesgo cardiovascular y metabólico, causando un fuerte impacto en la mujer²⁹. Se estima que 985 millones de mujeres en el mundo tienen más de 50 años¹. Por esta razón, se debe asesorar íntegramente a las mujeres menopáusicas enfatizando en el estilo de vida para contrarrestar los efectos negativos de la deficiencia de estrógenos y mejorar su bienestar general. Dentro del estilo de vida, los hábitos nutricionales son esenciales porque conciernen a todas las mujeres, pueden ser modificados e impactan tanto en la longevidad como en la calidad de vida²⁹.

Cano et al.¹ realizaron un estudio integrado con el objetivo de analizar la evidencia de estudios observacionales y ensayos aleatorizados sobre los efectos de la dieta mediterránea en la salud menopáusica a corto y largo plazo. Revisando múltiples estudios se vio que una elevada adherencia a esta dieta puede mejorar los síntomas vasomotores, la densidad mineral ósea, los factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, colesterol, glucosa en sangre), el estado de ánimo y los síntomas depresivos. Esto a largo plazo, supone una mejora en la calidad de vida y una disminución de la mortalidad.

Vetrani et al.³⁰ llevaron a cabo un estudio transversal con el objetivo de investigar si la adherencia a la Dieta Mediterránea podría influir en los síntomas menopáusicos en mujeres con obesidad. Para ello se evaluaron los parámetros antropométricos y clínicos y el estilo de vida. Se utilizaron cuestionarios para ver la adherencia a la dieta mediterránea, la calidad del sueño y la gravedad de los síntomas menopáusicos. En los resultados se vio que las mujeres con mayor intensidad de síntomas menopáusicos y peor calidad del sueño presentaban una menor adherencia a la MedDiet. Se destacó que el consumo habitual de legumbres y aceite de oliva estaba inversamente relacionado con los síntomas depresivos. Otro aspecto importante de la disminución de estrógenos es la mayor dificultad para la pérdida de peso. Por esta razón Lombardo et al.³¹ realizaron un ensayo clínico para evaluar si la Dieta Mediterránea era un método eficaz para la pérdida de peso en mujeres posmenopáusicas. Participaron 89 mujeres que habían asistido a una clínica de nutrición en Roma y se dividieron en dos grupos: uno compuesto por mujeres que aún no habían alcanzado la menopausia y otro que sí. Se les pidió a ambos grupos que no realizaran ejercicio para observar únicamente el efecto de la dieta. Fueron medidas antes y tras 8 semanas de tratamiento. En los resultados se vio que ambos grupos presentaron una mejora en la composición corporal y en la presión arterial, no habiendo diferencias entre ellos excepto por una reducción más alta del colesterol LDL en las mujeres posmenopáusicas. Estos datos sugieren que la MedDiet puede ser útil tanto en mujeres posmenopáusicas como en mujeres que aún no la han alcanzado para perder grasa y mantener la masa muscular.

Continuando con el peso corporal, en el estudio transversal realizado por Leone et al.³² se evaluó la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de obesidad metabólicamente no saludable (OMNS) en mujeres. Participaron 2.115 mujeres obesas sobre las que se realizaron exámenes médicos,

Tabla VIII: Artículos sobre la influencia de la Dieta Mediterránea en el posparto (elaboración propia).

AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Flor-Alemany et al. ²⁷	Casos y controles.	Estudiar los efectos de la Dieta Mediterránea sobre el ejercicio durante el embarazo en la depresión posparto.	Una mayor adherencia a la MedDiet se asoció con niveles más bajos de síntomas depresivos y de depresión posparto.	Consumir una Dieta Mediterránea puede constituir un factor protector frente a la depresión posparto.
Papadopoulou et al. ²⁸	Estudio transversal.	Determinar la posible asociación entre la depresión posparto y las características sociodemográficas y antropométricas de las madres, los resultados perinatales, las prácticas de lactancia materna y la adherencia a la dieta mediterránea.	La depresión posparto estuvo significativamente asociada con un nivel educativo más bajo, nacionalidad griega, mayor prevalencia de multiparidad y sobrepeso/obesidad posparto, mayor incidencia de cesárea y no lactancia materna, y niveles más bajos de adherencia a la MedDiet.	Una mayor adherencia a la MedDiet disminuye el riesgo de depresión posparto.

evaluación antropométrica, impedancia bioeléctrica, mediciones de ultrasonido de la grasa visceral abdominal y subcutánea, extracción de sangre y evaluación de la adherencia a la dieta mediterránea mediante el cuestionario MEDAS. Fueron divididas en dos grupos en función de ser o no posmenopáusicas. Se encontró que una mayor adherencia a la MedDiet reducía el riesgo de presentar OMNS en mujeres posmenopáusicas, no encontrando asociación estadísticamente significativa en el grupo premenopáusico.

Otra patología padecida por un elevado número de mujeres posmenopáusicas (afectando al 21%) es la Osteoporosis³³. Se trata de la enfermedad metabólica ósea más frecuente y se caracteriza por una reducción de masa ósea generalizada (menor formación que resorción) y un deterioro de la arquitectura del hueso (disminución del grosor cortical, así como del número y grosor de las trabéculas del hueso esponjoso). Esta situación condiciona un aumento de la fragilidad ósea y del riesgo de fractura (6,34). Las fracturas por fragilidad ocurridas a causa de la osteoporosis, suponen un aumento en la morbilidad de estas mujeres. La

prevención de esta patología comienza con un estilo de vida saludable, compuesto por un ejercicio aeróbico y de fuerza habitual, junto con una dieta equilibrada y el abandono de hábitos como el alcohol y el tabaco. La dieta constituye un aspecto muy importante pues se trata de un factor modificable que puede ayudar gratamente a la prevención y contención del desarrollo de la osteoporosis³³.

En este aspecto, Quattrini et al.³³ llevaron a cabo un estudio observacional prospectivo en 200 mujeres menopáusicas en las que se estudió si una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea estaba relacionado con una mayor ingesta de calcio. En los resultados de la población de este estudio no se observó una relación significativa entre la MedDiet y el metabolismo óseo, aunque sí que aparece una mayor ingesta de calcio en las mujeres con mayor adherencia a esta dieta. Esto, junto con la amplia investigación que apoya la Dieta Mediterránea como buen patrón dietético en mujeres menopáusicas, ponen de manifiesto que esta dieta puede ser recomendable para la prevención y bienestar de las mujeres menopáusicas. **Tabla IX.**

Tabla IX: Artículos sobre la influencia de la Dieta Mediterránea en la menopausia (elaboración propia).

AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Cano et al. ¹	Revisión bibliográfica.	Analizar la evidencia de estudios observacionales y ensayos aleatorizados sobre los efectos de la dieta mediterránea en la salud menopáusica a corto y largo plazo.	Una mayor adherencia a la MedDiet puede mejorar los síntomas vasomotores, la densidad mineral ósea, los factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, colesterol, glucosa en sangre), el estado de ánimo y los síntomas depresivos.	Consumir una Dieta Mediterránea puede constituir un factor interesante para mejorar la calidad de vida y aparición de comorbilidades en las mujeres posmenopáusicas.
Vetrani et al. ³⁰	Estudio de casos y controles.	Estudiar si la Dieta Mediterránea podría influir en los síntomas menopáusicos en mujeres con obesidad.	Las mujeres con mayor intensidad de síntomas menopáusicos y peor calidad del sueño presentaban una menor adherencia a la MedDiet.	Una mayor adherencia a la MedDiet tiene una relación inversa con la intensidad de los síntomas menopáusicos.
Lombardo et al. ³¹	Ensayo clínico.	Evaluar el papel de la MedDiet como método eficaz para la pérdida de peso en mujeres posmenopáusicas.	Ambos grupos presentaron una mejora en la composición corporal y en la presión arterial, no habiendo diferencias entre ellos excepto por una reducción más alta del colesterol LDL en las mujeres posmenopáusicas.	La MedDiet puede ser útil tanto en mujeres posmenopáusicas como en premenopáusicas para perder grasa y mantener la masa muscular.
Lombardo et al. ³¹	Ensayo clínico.	Evaluar el papel de la MedDiet como método eficaz para la pérdida de peso en mujeres posmenopáusicas.	Ambos grupos presentaron una mejora en la composición corporal y en la presión arterial, no habiendo diferencias entre ellos excepto por una reducción más alta del colesterol LDL en las mujeres posmenopáusicas.	La MedDiet puede ser útil tanto en mujeres posmenopáusicas como en premenopáusicas para perder grasa y mantener la masa muscular.
Leone et al. ³²	Estudio de casos y controles.	Evaluar la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de obesidad metabólicamente no saludable (OMNS) en mujeres.	Una mayor adherencia a la MedDiet reducía el riesgo de presentar OMNS en mujeres posmenopáusicas, no encontrando asociación estadísticamente significativa en el grupo premenopáusico.	Una mayor adherencia a la MedDiet puede ser útil en el control del peso corporal en la menopausia.
Quattrini et al. ³³	Estudio de casos y controles	Evaluar si una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea estaba relacionada con una mayor ingesta de calcio	No se observó una relación significativa entre la MedDiet y el metabolismo óseo, aunque sí apareció una mayor ingesta de calcio en las mujeres con mayor adherencia a esta dieta	Una mayor adherencia a la MedDiet puede constituir un factor protector frente a la osteoporosis en la menopausia

Discusión

La Dieta Mediterránea es uno de los patrones dietéticos mejor considerados. Se caracteriza por un consumo abundante y diario de fruta y verdura, derivados del cereal, aceite de oliva y frutos secos¹. También consta de una elevada ingesta de productos lácteos, carne y pescado en función de la cercanía al mar. Constituye en sí misma un estilo de vida, con unos hábitos y estilo de cocinar propios². Es conocida mundialmente por ser muy equilibrada, nutritiva y saludable, existiendo un gran número de investigaciones que hablan de sus extensos beneficios para la salud. En este trabajo se ha elaborado una búsqueda exhaustiva para evaluar la influencia que esta dieta tiene sobre las distintas etapas de la vida fértil de la mujer.

Comenzando con la menstruación, la MedDiet ha demostrado influir en la prevención de una menarquia y telarquia prematuras, lo que su vez previene el riesgo de algunas patologías futuras como el cáncer de mama. También se ha visto su beneficio en el tratamiento de mujeres con síndrome de ovario poliquístico, restaurando significativamente su ciclo menstrual, mejorando sus parámetros antropométricos y corrigiendo sus niveles endocrinos alterados^{5,7}.

En la fertilidad, se ha visto que respecto a la masculina está asociada con mejores parámetros seminales, sobre todo con el recuento, la concentración, la morfología y la movilidad progresiva de los espermatozoides, haciendo que mejore su fertilidad^{9,10,11}. En la mujer también contribuye a mejorar la fertilidad ya que puede ayudar a modular el microambiente uterino, lo que mejora las funciones endometriales involucradas en la implantación embrionaria y la infertilidad¹³. Respecto a las técnicas de reproducción asistida, no se vio ninguna relación significativa entre la MedDiet y resultados más exitosos de las mismas¹⁴⁻¹⁷.

Durante el embarazo, pueden surgir algunos resultados adversos, siendo dos de los más frecuentes la aparición de Diabetes Gestacional y de Preeclampsia. En ese aspecto, la MedDiet constituye un factor protector¹⁹⁻²¹. Además, al ser un evento tan importante en la vida de la mujer, no hay que olvidarse de su bienestar. La MedDiet también parece tener una influencia positiva en esto, al relacionarse con una mejor calidad del sueño y una menor prevalencia de síntomas depresivos en las gestantes^{22,23}. A su vez, se ha visto la adherencia a la MedDiet durante el embarazo puede estar asociado con una mayor función de las vías respiratorias pequeñas en la infancia, sin encontrarse evidencia de un riesgo reducido de asma u otros resultados alérgicos²⁶. En el posparto, una afección que padecen un considerable número de mujeres es la Depresión Posparto. La MedDiet también ha sido considerada como un factor que puede reducir el riesgo de padecerla^{27,28}.

Tras el último ciclo ovulatorio, llega la menopausia, y con ello, una amplia variedad de cambios en el cuerpo de la mujer. La mayoría son debidos a la disminución de síntesis de estrógenos, lo que puede acarrear síntomas vasomotores, atrofia urogenital, pérdida ósea y aumento del riesgo cardiovascular y metabólico. Esto causa un fuerte impacto en la mujer, por lo que se están llevando a cabo múltiples investigaciones para encontrar factores que puedan ayudar a disminuir y mejorar todos estos signos y síntomas. La MedDiet constituye una opción interesante para promover la calidad de vida y salud de las mujeres menopáusicas pues ayuda a disminuir los síntomas vasomotores, ayuda a la pérdida de peso y al mantenimiento de la masa muscular y densidad ósea, protegiendo así frente a la aparición y desarrollo de osteoporosis^{1,30-33}.

En definitiva, un elevado número de investigaciones apoyan que la Dieta Mediterránea sea considerada un patrón dietético saludable y una medida recomendable que puede ayudar a prevenir muchas patologías y a mantener el bienestar. Por ello, promoviendo desde atención primaria esta dieta junto con un estilo de vida activo, se puede ayudar a mejorar la salud y calidad de vida de muchas mujeres sea cual sea la etapa de su vida en la que se encuentre.

Conclusiones

1. La Dieta Mediterránea se trata de un patrón dietético y estilo de vida muy saludable, caracterizado por un amplio consumo de frutas y verduras, derivados del cereal y legumbres, así como el consumo de productos lácteos, carne y pescado junto con una hidratación adecuada y práctica de ejercicio habitual. Ha sido muy estudiada y se ha visto que ayuda a mejorar la salud y prevenir muchas enfermedades.
2. En la salud ginecológica de la mujer se ha visto que durante la menstruación ayuda al control de los cambios hormonales de la pubertad y al manejo del síndrome del ovario poliquístico.
3. Promueve la fertilidad al mejorar los parámetros espermáticos en el hombre y mejorar el ambiente intrauterino de la mujer. Sin embargo, no se ha visto que ayude a obtener resultados más exitosos en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida.
4. En el embarazo, previene la aparición de diabetes gestacional y preeclampsia y ayuda a mantener una buena salud mental y calidad del sueño durante el mismo, disminuyendo también la depresión posparto. Además, constituye un factor importante para el menor desarrollo futuro de patologías por parte del bebé.
5. En la menopausia, constituye un factor clave pues ayuda a disminuir los síntomas vasomotores relacionados con la depleción estrogénica, ayuda

a la pérdida de peso y al mantenimiento de la masa muscular y densidad ósea, protegiendo así la aparición y desarrollo de osteoporosis.

6. Es prioritario promover desde atención primaria un adecuado seguimiento de hábitos alimenticios saludables, como la dieta mediterránea. Ya que ha demostrado mejorar y mantener el bienestar y salud de la mujer en todas las etapas de su vida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cano A, Marshall S, Zolfaroli I, Bitzer J, Ceausu I, Chedraui P, et al. The Mediterranean diet and menopausal health: An EMAS position statement. *MATURITAS*. septiembre de 2020;139:90-7.
2. ¿QUÉ ES LA DIETA MEDITERRÁNEA? [Internet]. FUNDACIÓN DIETA MEDITERRÁNEA. [citado 13 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://dietamediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/>
3. Cousins FL, Saunders PTK. Editorial: Menstruation: Myths, mechanisms, models and malfunctions. *Front Reprod Health*. 3 de abril de 2023;5:1158317.
4. SILVERTHORN. Fisiología humana. 2021.
5. Szamreta EA, Qin B, Rivera-Nunez Z, Parekh N, Barrett ES, Ferrante J, et al. Greater adherence to a Mediterranean-like diet is associated with later breast development and menarche in peripubertal girls. *PUBLIC Health Nutr*. abril de 2020;23(6):1020-30.
6. JOSEPH L. HARRISON. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA 21 ED. 2022. 4480 p.
7. Mei S, Ding J, Wang K, Ni Z, Yu J. Mediterranean Diet Combined With a Low- Carbohydrate Dietary Pattern in the Treatment of Overweight Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Front Nutr*. 4 de abril de 2022;9:876620.
8. Petre GC, Francini-Pesenti F, Di Nisio A, De Toni L, Grande G, Mingardi A, et al. Observational Cross-Sectional Study on Mediterranean Diet and Sperm Parameters. *NUTRIENTS*. diciembre de 2023;15(23):4989.
9. Lakoma K, Kukharuk O, Sliz D. The Influence of Metabolic Factors and Diet on Fertility. *NUTRIENTS*. marzo de 2023;15(5):1180.
10. Pecora G, Sciarra F, Gangitano E, Venneri MA. How Food Choices Impact on Male Fertility. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 20 de octubre de 2023 [citado 23 de enero de 2024]; Disponible en: <https://www.webofscience.com/wos/alldb/full-record/WOS:001087868900001>
11. Ricci E, Bravi F, Noli S, Ferrari S, De Cosmi V, La Vecchia I, et al. Mediterranean diet and the risk of poor semen quality: cross-sectional analysis of men referring to an Italian Fertility Clinic. *ANDROLOGY*. marzo de 2019;7(2):156-62.
12. Sehwat N, Sharma U, Yadav M, Sharma V, Dey A, Emran TB, et al. Dietary patterns and fertility status in men: Mediterranean diet does make a difference in ameliorating the rise in male infertility problems due to changing lifestyle. *Int J Surg*. marzo de 2023;109(3):564-7.
13. Molina NM, Jurado-Fasoli L, Sola-Leyva A, Sevilla-Lorente R, Canha-Gouveia A, Ruiz-Duran S, et al. Endometrial whole metabolome profile at the receptive phase: influence of Mediterranean Diet and infertility. *Front Endocrinol*. 19 de abril de 2023;14:1120988.
14. Kellow NJ, Le Cerf J, Horta F, Dordevic AL, Bennett CJ. The Effect of Dietary Patterns on Clinical Pregnancy and Live Birth Outcomes in Men and Women Receiving Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 1 de junio de 2022;13(3):857-74.
15. Ricci E, Bravi F, Noli S, Somigliana E, Cipriani S, Castiglioni M, et al. Mediterranean diet and outcomes of assisted reproduction: an Italian cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. diciembre de 2019;221(6):627.e1-e14.
16. Sanderman EA, Willis SK, Wise LA. Female dietary patterns and outcomes of in vitro fertilization (IVF): a systematic literature review. *Nutr J*. 18 de enero de 2022;21(1):5.
17. Gaskins AJ, Nassan FL, Chiu YH, Arvizu M, Williams PL, Keller MG, et al. Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction. *Am J Obstet Gynecol*. junio de 2019;220(6):567.e1-e18.
18. Morales-Suarez-Varela M, Peraita-Costa I, Perales-Marin A, Marcos Puig B, Llopis-Morales J, Pico Y. Effect of Adherence to the Mediterranean Diet on Maternal Iron Related Biochemical Parameters during Pregnancy and Gestational Weight Gain. *LIFE- BASEL*. 8 de mayo de 2023;13(5):1138.
19. Makarem N, Chau K, Miller EC, Gyamfi-Bannerman C, Tous I, Booker W, et al. Association of a Mediterranean Diet Pattern With Adverse Pregnancy Outcomes Among US Women. *JAMA Netw OPEN*. 22 de diciembre de 2022;5(12):e2248165.
20. Olmedo-Requena R, Gomez-Fernandez J, Amezcua-Prieto C, Mozas-Moreno J, Khan KS, Jimenez-Moleon JJ. Pre-Pregnancy Adherence to the Mediterranean Diet and Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *NUTRIENTS*. mayo de 2019;11(5):1003.
21. Minhas AS, Hong X, Wang G, Rhee DK, Liu T, Zhang M, et al. Mediterranean-Style Diet and Risk of Preeclampsia by Race in the Boston Birth Cohort. *J Am HEART Assoc*. 3 de mayo de 2022;11(9):e022589.
22. Flor-Aleman M, Baena-Garcia L, Migueles JH, Henriksson P, Lof M, Aparicio VA. Associations of Mediterranean diet with psychological ill-being and well-being throughout the pregnancy course: The GESTAFIT project. *Qual LIFE Res*. septiembre de 2022;31(9):2705-16.

23. Flor-Alemany M, Nestares T, Alemany-Arrebola I, Marin-Jimenez N, Borges-Cosic M, Aparicio VA. Influence of Dietary Habits and Mediterranean Diet Adherence on Sleep Quality during Pregnancy. The GESTAFIT Project. *NUTRIENTS*. noviembre de 2020;12(11):3569.
24. Biagi C, Di Nunzio M, Bordon A, Gori D, Lanari M. Effect of Adherence to Mediterranean Diet during Pregnancy on Children's Health: A Systematic Review. *NUTRIENTS*. mayo de 2019;11(5):997.
25. Dai F cai, Wang P, Li Q, Zhang L, Yu L jun, Wu L, et al. Mediterranean diet during pregnancy and infant neurodevelopment: A prospective birth cohort study. *Front Nutr*. 16 de enero de 2023;9:1078481.
26. Bedard A, Northstone K, Henderson AJ, Shaheen SO. Mediterranean diet during pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes: birth cohort study. *Eur Respir J*. 1 de marzo de 2020;55(3):1901215.
27. Flor-Alemany M, Migueles JH, Alemany-Arrebola I, Aparicio VA, Baena-Garcia L. Exercise, Mediterranean Diet Adherence or Both during Pregnancy to Prevent Postpartum Depression-GESTAFIT Trial Secondary Analyses. *Int J Environ Res Public Health*. noviembre de 2022;19(21):14450.
28. Papadopoulou SK, Pavlidou E, Dakanalis A, Antasouras G, Vorvolakos T, Mentzelou M, et al. Postpartum Depression Is Associated with Maternal Sociodemographic and Anthropometric Characteristics, Perinatal Outcomes, Breastfeeding Practices, and Mediterranean Diet Adherence. *NUTRIENTS*. septiembre de 2023;15(17):3853.
29. Silva TR, Oppermann K, Reis FM, Spritzer PM. Nutrition in Menopausal Women: A Narrative Review. *NUTRIENTS*. julio de 2021;13(7):2149.
30. Vetrani C, Barrea L, Rispoli R, Verde L, De Alteriis G, Docimo A, et al. Mediterranean Diet: What Are the Consequences for Menopause? *Front Endocrinol*. 25 de abril de 2022;13:886824.
31. Lombardo M, Perrone MA, Guseva E, Aulisa G, Padua E, Bellia C, et al. Losing Weight after Menopause with Minimal Aerobic Training and Mediterranean Diet. *NUTRIENTS*. agosto de 2020;12(8):2471.
32. Leone A, De Amicis R, Battezzati A, Bertoli S. Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Metabolically Unhealthy Obesity in Women: A Cross-Sectional Study. *Front Nutr*. 25 de abril de 2022;9:858206.
33. Quattrini S, Pampaloni B, Gronchi G, Giusti F, Brandi ML. The Mediterranean Diet in Osteoporosis Prevention: An Insight in a Peri- and Post-Menopausal Population. *NUTRIENTS*. febrero de 2021;13(2):531.
34. Basharat S, Gilani SA, Qamar MM, Ali M, Basharat B, Murtaza MA. Olive Oil can be a Useful Remedy to Prevent Osteoporosis. *J LIAQUAT Univ Med Health Sci*. junio de 2019;18(2):84-9.

ORIGINAL

Molecular Analysis Of Integrans Genes In Multidrug Resistance *Klebsiella pneumoniae*

*Análisis molecular de los genes integrones de la *Klebsiella pneumoniae* multirresistente*

Afrah Mehdi Alwan , Hanaa Naji Abdallah , Alaa Salim Hamzah 

College of Health and Medical Techniques, Middle Technical University (MTU), Baghdad, Iraq

Corresponding author

Afrah Mehdi Alwan

E-mail: edc0073@mtu.edu.iq

Received: 12 - VIII - 2024

Accepted: 13 - IX - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.65

Abstract

Background: Multidrug resistance *Klebsiella pneumoniae* causes invasive infections with high rates of morbidity and mortality. Resistance integrons are critical inherited elements that act as targets for therapeutics to antimicrobial drug resistances (AMRs) using gene silencing or combinative therapies.

Objectives: This study aimed to molecularly analyze the integron genes in MDR *K. pneumoniae*.

Methods: A total of 250 clinical samples were collected in a few hospitals in Baghdad from different clinical sources. *K. pneumoniae* was identified by morphological and biochemical tests and confirmed by the VITEK 2 system compact. Antibiotic susceptibility test used, according to CLSI, 2023. DNA from MDR bacterial isolates was extracted for genotyping tests. Integron genes (*Int1*, *Int2*, and *Int3*) were detected by PCR using specific primers. The PCR products were sent to MacroGen Corporation in Korea for sequencing. The analysis of sequences carried out by generous software and drawing phylogenetic trees between local isolates alone as well as between local and global isolates is documented in NCBI. Selected three local isolates that showed genetic variation and documented in the NCBI were Kp Iraq 94 *int1*, Kp Iraq 95 *int1*, and Kp Iraq 96 *int1*.

Results: Out of 68 isolates, 44 (64.70%) were categorized as MDR. PCR reaction results were positive (100%) for *Int1* and negative (0.0%) for both *Int2* and *Int3* genes. Gene sequencing analysis showed genetic variations between local and global bacterial isolates.

Conclusions: The presence of class 1 integron in MDR *K. pneumoniae* is significantly associated to *K. pneumoniae*'s capacity to acquire antibiotic resistance.

Key words: Class 1 integron, *Int1* gene, *Int2* gene, *Int3* gene, MDR, *K. pneumoniae*.

Resumen

Antecedentes: La *Klebsiella pneumoniae* multirresistente causa infecciones invasivas con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Los integrones de resistencia son elementos hereditarios críticos que actúan como dianas para la terapéutica de las resistencias a fármacos antimicrobianos (RAM) mediante silenciamiento génico o terapias combinadas.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue analizar molecularmente los genes integrones en *K. pneumoniae* MDR.

Métodos: Se recogieron un total de 250 muestras clínicas en algunos hospitales de Bagdad procedentes de diferentes fuentes clínicas. *K. pneumoniae* se identificó mediante pruebas morfológicas y bioquímicas y se confirmó mediante el sistema VITEK 2 compact. Se utilizó la prueba de susceptibilidad a los antibióticos, según CLSI, 2023. Se extrajo ADN de los aislados bacterianos MDR para las pruebas de genotipado. Los genes integrones (*Int1*, *Int2* e *Int3*) se detectaron mediante PCR utilizando cebadores específicos. Los productos de la PCR se enviaron a MacroGen Corporation en Corea para su secuenciación. El análisis de las secuencias realizado mediante un generoso software y el dibujo de árboles filogenéticos entre aislados locales solos, así como entre aislados locales y globales, está documentado en NCBI. Los tres aislados locales seleccionados que mostraron variación genética y se documentaron en el NCBI fueron Kp Iraq 94 *int1*, Kp Iraq 95 *int1* y Kp Iraq 96 *int1*.

Resultados: De los 68 aislados, 44 (64,70%) se clasificaron como MDR. Los resultados de la reacción PCR fueron positivos (100%) para *Int1* y negativos (0,0%) para los genes *Int2* e *Int3*. El análisis de secuenciación génica mostró variaciones genéticas entre los aislados bacterianos locales y globales.

Conclusiones: La presencia del integrón de clase 1 en *K. pneumoniae* MDR se asocia significativamente a la capacidad de *K. pneumoniae* para adquirir resistencia a los antibióticos.

Palabras clave: Integrón de clase 1, gen *Int1*, gen *Int2*, gen *Int3*, MDR, *K. pneumoniae*.

Cite as: Mehdi Alwan A, Naji Abdallah H, Salim Hamzah A. Molecular Analysis Of Integrans Genes In Multidrug Resistance *Klebsiella pneumoniae*. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 65-73 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.65

Introduction

Klebsiella pneumoniae is a Gram-negative bacteria belonging to the genus *Klebsiella* and family Enterobacteriaceae and¹. The pathogen is found in the gut and respiratory tract of about 5% of healthy individuals². The genus *Klebsiella* has developed into a significant global clinical and public health threat. Members of genus *Klebsiella*, such as *Klebsiella pneumoniae*, can cause a variety of infections, involving pneumonia, soft tissue and surgical wound infections, bloodstream infections³, urinary tract infections⁴ and burn contamination⁵. During the last decade, *K. pneumoniae* has become to be a crucial pathogen due to the prevalence of nosocomial infections caused by multidrug resistant *K. pneumoniae* (MDR-KP) and hypervirulent *K. pneumoniae* (hvKP). The ability of *K. pneumoniae* to acquire genetic elements is well known through horizontal gene transfer. Consequently, the above two *K. pneumoniae* groups are produced^{6,7}. This bacteria resists many antibiotics critically through specific mechanisms such as the production of enzymes, biofilm formation, modification of membrane permeability⁸ and efflux pumping⁹. This pathogen acquires a variety of resistance genes with both plasmid and chromosomal-encoded antidrug resistance genes (ARGs). Carbapenem resistance genes, enlarged-spectrum β -lactamase genes¹⁰, and AmpC genes are the most common¹¹. Biofilm formation make bacteria more resistant for antimicrobial activity of many agents¹².

Integrations are well thought out strong mobile genetic elements, particularly positioned on plasmids, transposons and pathogenicity islands which improve their transmitting among diverse bacteria. As stated by reports obtainable, integrations are widely distributed among clinically isolated bacteria^{13,14}. Structurally, They are a section of dsDNA made up of the three required machinery, which are the integrase (*intI* gene), promoter *P_c*, and recombination site *attI*. Through a method known as site specific recombination, these elements are able to acquire gene cassettes that carry antibiotic resistance genes¹⁵. All known β -lactam antibiotics, aminoglycosides, trimethoprim, chloramphenicol, streptothricin, erythromycin, and other antibiotics are included in these classes¹⁶.

Integrase protein sequences, which shared 45-59% amino acid homogeneity, are the basis for classifying integrations, there are many classes. Nonetheless, class 1, 2, and 3 are referred to as resistance integrations (RIs) because of their significant relationship with antibiotic resistance gene cassettes. In addition, they are classified as mobile integrations (MIs), compromising the essential rout of antibiotic resistance dissemination between bacteria¹⁷. Class 1 integrations are the most common and frequently appeared in clinically isolated gram negative bacteria involving *K. pneumoniae*¹³. Gene cassettes can be distributed among other integration classes by class I integrations. This broadcast is the

result of a natural transition or conjugation. Additionally, class I integration carries distinct antimicrobial resistance gene cassettes encoding aminoglycoside-modifying enzymes (AMEs), dihydroflavonol-4-reductase (*dfr*), broad-spectrum β -lactamase, sulfonamide (*sul1*), and quaternary ammonium compound disinfectant (*qacE Δ 1*)¹⁵ and is a critical inherited element that act as a target for therapeutics to AMRs using gene silencing or combinative therapies¹⁸.

Methods

Bacterial isolates

A total of two hundred fifty specimens from different clinical sources including urine, blood, sputum, body fluids, pus, wound, ear swab, endotracheal tube, foly tip, tissue swab and cerebrospinal fluid (CSF). These sample collected from both sexes in different Hospitals in Baghdad, Iraq, during December 2023 to March 2024. Identification of *K. pneumoniae* was accomplished by morphological and biochemical tests after culturing on MacConkey agar media and incubation for 24 h at 37°C. Mucoid and shiny characteristic colonies were selected and identified by VITEK 2 system compact.

Antibiotic sensitivity test

Susceptibility to antimicrobial agents was tested for all clinical isolates to recognize MDR strains by applying disk diffusion technique designed by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (guidelines. According to the CLSI, 2023 standard and previous studies, antibiotics were elected as follows: Cefotaxime (CTX)(30 μ g), Cefepime (FEp)(30 μ g), imipenem(IMI) (10 μ g), meropenem (MEM)(10 μ g), amoxicillin/clavulanic acid (AMC)(20 μ g), gentamicin(GEN)(10 μ g), aztreonam (AZT) (30 μ g) and amikacin (AK)(30 μ g).The above antibiotics were applied to the surface of bacteria cultivated on a Mueller-Hinton agar plate and then incubated at 37°C for 18 hr. The diameter of free growth zones was quantified by a ruler.

DNA Extraction

Genomic DNA was isolated from bacterial growth according to the protocol of ABIOPure Extraction. overnight culture in NB was centrifuged for 2min at 13000 rpm, supernatant was discarded. Following steps of The ABIOPure Extraction kit's procedure, genomic DNA extracted from bacterial isolates. Quantus Fluorometer was used to detect the concentration of extracted DNA in order to detect the quality of samples for downstream applications. For 1 μ l of DNA, 200 μ l of diluted Quantifluor Dye was mixed. After 5min incubation at room temperature, DNA concentration values were detected.

Detection of integrations genes (*Int1*, *Int2* and *Int3*)

1. PCR amplification

Extracted DNA from the 24 MDR bacterial isolates, was utilized. A polymerase chain reaction (PCR) analysis using specific primers (Table I) was done for the purpose of

looking for integrons genes in MDR *K. pneumoniae*. The PCR reactions were prepared in a total volume of 25 μ L and amplification was performed in a thermal cycler (Eppendorf master cycler®, MA) as follows: 5 min at 94°C; 35 cycles of 1 min at 94°C, 1 min at 55°C, 30s at 72°C; 10 min at 72°C for detection of *Int1* gene and 5 min at 94 °C; 32 cycles of 1 min at 94 °C, 1 min at 60 °C, 2 min at 72°C; 10 min at 72°C for detection of *Int2*, and *Int3* genes.

2. Gene sequencing

Int1 genes of 24 bacterial isolates were forwarded

to Macrogen Corporation – Korea that utilized an automated DNA sequencer known as the ABI3730XL to perform Sanger sequencing for PCR products. The results were received by email. After that, a generous software was used for results analysis. The last step was registration of nucleotide sequences of *Int1* genes with highest percentage of genetic variation in NCBI and they were compared locally and internationally with global sequences that documented in NCBI.

Results

Identification of bacteria

This study was administered on 250 patients of both male and female at different ages. Following laboratory diagnosis by traditional morphological (**Figure 1**) and biochemical tests along with conformation using VITEK 2 system compact (**Table II**).

There were 68(27.2%) bacterial isolates returned to *K. pneumoniae* (**Table III**) for patients aged between 1- 65 years, 29(42.6%) present in males and 39(57.3%) in females.

These isolates from clinical samples distributed as shown in **table IV**.

Figure 1: Morphological identification of *K. pneumoniae* on MacConkey agar media.



Table I: Primers used for the Detection of *K. pneumoniae* Integrons genes.

Primers		Sequence 5'-3'	Annealing Temp. (°C)	Product Size (bp)	Reference
Int1	F R	TCTCGGGTAACATCAAGG AGGAGATCCGAAGACCTC	55	254	(13)
Int2	F R	CACGGATATGCGACAAAAGG TGTAGCAAACGAGTGACGAAATG	60	788	
Int3	F R	AGTGGGTGGCGAATGAGTG TGTTCTTGATCGGCAGGTG		600	

Table II: *Klebsiella pneumoniae* diagnosis by the Vitek-2 system.

Probability of verification(%)	No. of isolates	Percentage (%) of isolates
(90-93%) Good verification	2	2.9%
(94-96%) Very good verification	11	16.17%
(more than 96%) Excellent verification	55	80.88%
Total	68	100%

Table III: Frequency of microorganisms found in clinical sample isolates.

Name of the identified bacteria	No. of bacteria	% of bacteria
<i>Escherichia coli</i>	75	30.0%
<i>K. pneumoniae</i>	68	27.2%
<i>Staphylococcus. sp</i>	55	22.0%
<i>Pseudomonas. sp</i>	20	8.0%
<i>Proteus. sp</i>	17	6.8%
No growth	15	6.0%
Total	250	100%

Table IV: Frequency of *K. pneumoniae* depending on the source of the sample.

Source of specimens	No. samples	Percentage of <i>K. pneumoniae</i>
Urine	25	36.76 %
Sputum	21	30.88%
Blood	15	22.05%
Wound swab	7	10.29%
Total	68	100%

Antibiotic susceptibility test

Phenotypically, multi drug resistance property indicated through patterns of antimicrobial susceptibility test by disk diffusion (**Figure 2**) as utilized by¹⁹. Results of this test exhibited varying degrees of antibiotic resistance rate. highest rates were (92.64%), (88.23%), (85.29%), (83.82%) and (76.47%) for Cefotaxime, amoxicillin-clavulanic acid, cefepime, azetronam and gentamicin respectively while the intermediate resistances were meropenem, imipenem and Amikacin (**Table V**).

A total of 68 isolates were 44(64.70%) isolates categorized as multidrug resistance (MDR), 14(20.58%) isolates categorized as extensively drug resist (XDR) and the residual 10(14.70%) isolates categorized as sensitive (S).

Figure 2: Antimicrobial susceptibility test for detection of MDR *K. pneumoniae*.

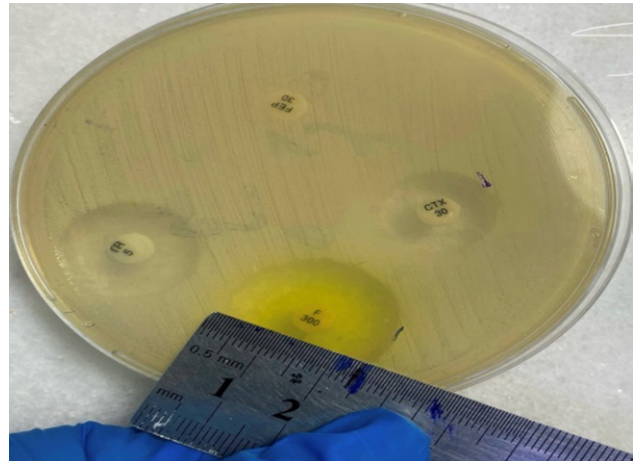


Table V: Antibiotic resistance of *K. pneumoniae*.

Antibiotic agent	Resist		Intermediate		Susceptible	
CTX	No.	63	No.	0	No.	5
	%	(92.64)	%	(0)	%	(7.35)
FEP	No.	58	No.	0	No.	10
	%	(85.29)	%	(0)	%	(14.70)
IMI	No.	44	No.	13	No.	11
	%	(64.70)	%	(19.11)	%	(16.17)
MEM	No.	41	No.	4	No.	23
	%	(60.29)	%	(5.88)	%	(33.82)
AMC	No.	60	No.	1	No.	7
	%	(88.23)	%	(1.47)	%	(10.29)
GEN	No.	52	No.	2	No.	14
	%	(76.47)	%	(2.94)	%	(20.58)
AZT	No.	57	No.	3	No.	8
	%	(83.82)	%	(4.41)	%	(11.76)
AK	No.	45	No.	1	No.	22
	%	(66.17)	%	(1.47)	%	(32.35)
Total	No.	68	No.	68	No.	68
	%	(78.20)	%	(3.81)	%	(17.99)

Integrases genes detection

Products of PCR reactions for extracted DNA(23-35ng/μl) of MDR bacterial isolates electrophoresed on 2% agarose gel revealed positive results (100%) for *Int1* gene about 254bp (**Figure 3**) However, results for *Int2* (**Figure 4**) and *Int3* genes (**Figure 5**) were negative (0%). In this study results of *Int1* as well as *Int3* genes agreed with¹³ while results of *Int2* gene disagreed with the previously mentioned study.

Gene sequencing of *Int1* gene

Gene sequencing results of 10 virulent genes (*Int1*) for MDR *K. pneumoniae* isolates revealed genetic variation in nucleotide sequence compared to global isolates and likewise with local isolates as explained in the phylogenetic trees.

Phylogenetic tree of sequencing *Int1* genes

In phylogenetic tree of *Int1* genes, there are two main groups A and B. Our Iraqi isolates Kp Iraq96 was within group A while other two isolates(Kp Iraq 94 and Kp Iraq 95) were included in group B. There are genetic variations between bacterial isolates of group A and B. Our Iraqi isolate (Kp Iraq 96) show genetic variations with other global isolates in group A as well as there are genetic variations between our Iraqi isolates(Kp Iraq 94 and Kp Iraq 95) and other global isolates in group B as shown in **figure 6**.

In phylogenetic tree of *Int1* genes, there are two main groups A and B. There are genetic variations between our locally isolates of group A (3_int-1-F ab1, 5_int-1-F ab1, 9_int-1-F ab1 and 10_int-1-F ab1) and B(1_int-1-F ab1, 2_int-1-F ab1, 4_int-1-F ab1, 6_int-1-F ab1, 7_int-1-F ab1, 8_int-1-F ab1) as shown in **figure 7**.

Figure 3: PCR results of *Int1* gene for MDR *K. pneumoniae*.

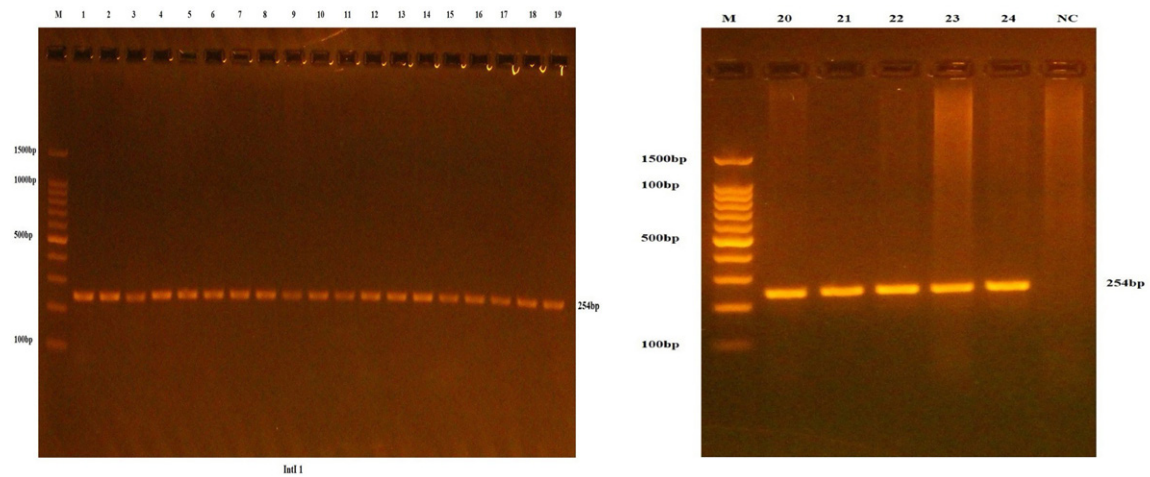


Figure 4: PCR results of *Int2* gene for MDR *K. pneumoniae*.

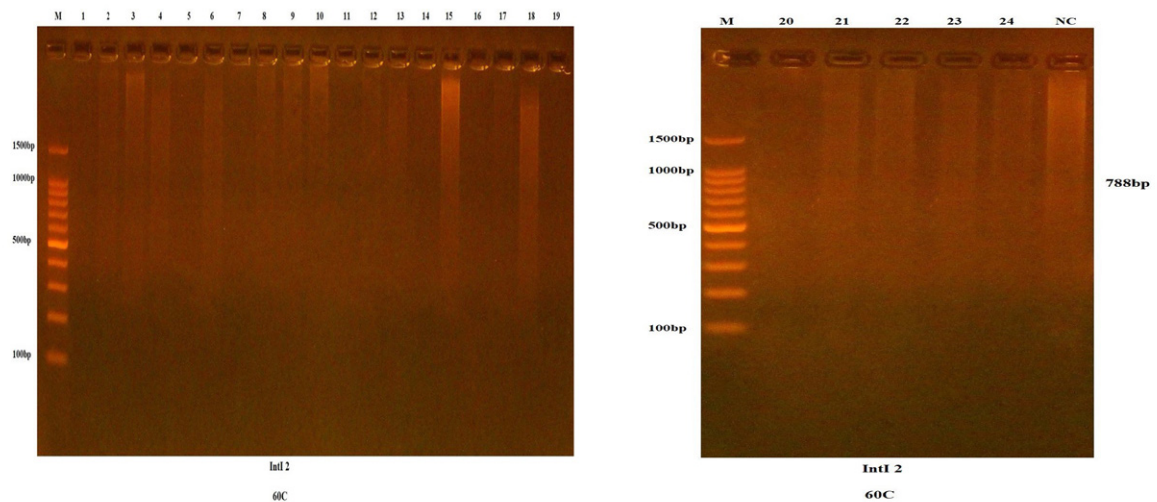
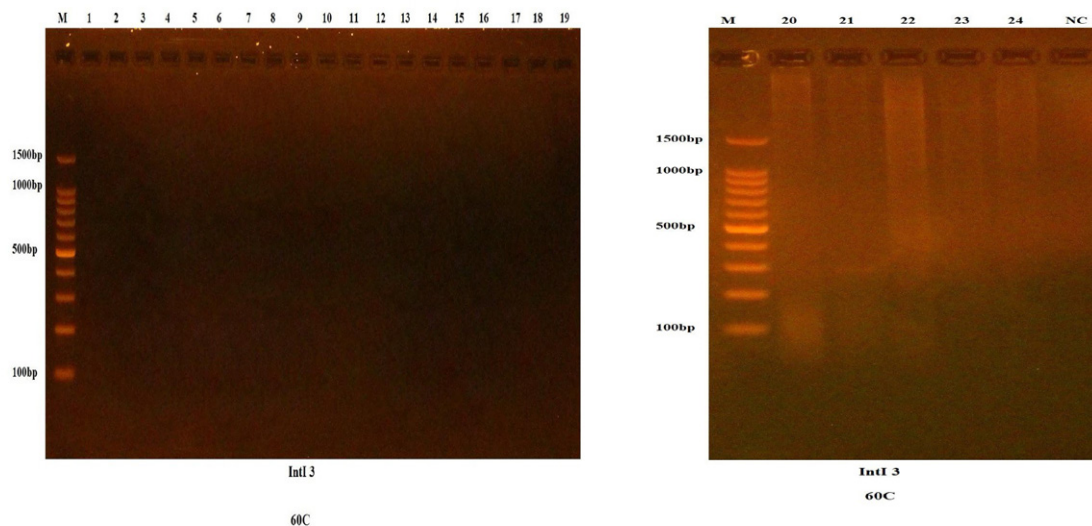


Figure 5: PCR results of *Int3* gene for MDR *K. pneumoniae*.



Local bacterial gene documentation in NCBI

Documentation genes from isolates of Iraqi *K. pneumoniae* were carried out as a new Iraqi strain. selected three isolates of *Int1* genes, have a specific sequence of nucleotides with genetic variation to the world strains.

The results showed the accepted sequence of gene isolates in NCBI were *Klebsiella pneumoniae* Kp Iraq 94 *Int1* gene (LC806215.1), *Klebsiella pneumoniae* Kp Iraq 95 *Int1* gene (LC806216.1) and *Klebsiella pneumoniae* Kp Iraq 96 *Int1* gene (LC806217.1).

Figure 6: Phylogenetic tree of *Int1* gene in Locally Clinical Isolates *K. pneumoniae* (Kp Iraq 94, Kp Iraq 95 and Kp Iraq 96) Comparison with global *K. pneumoniae* isolates in NCBI.

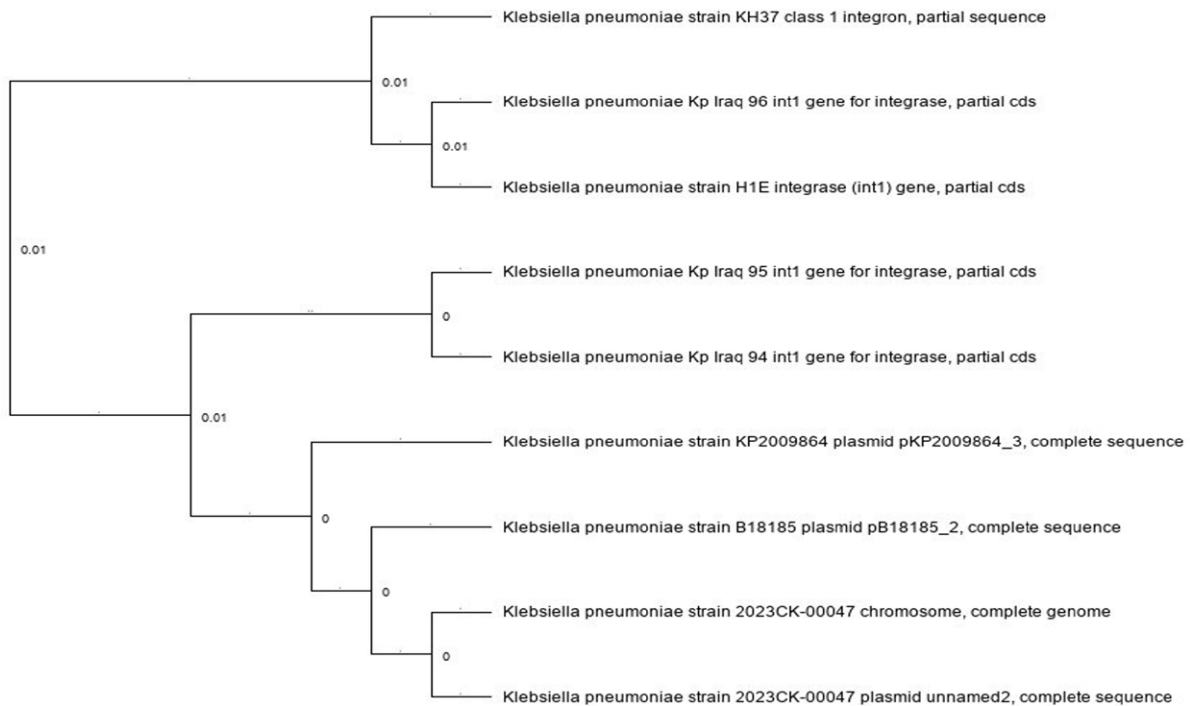
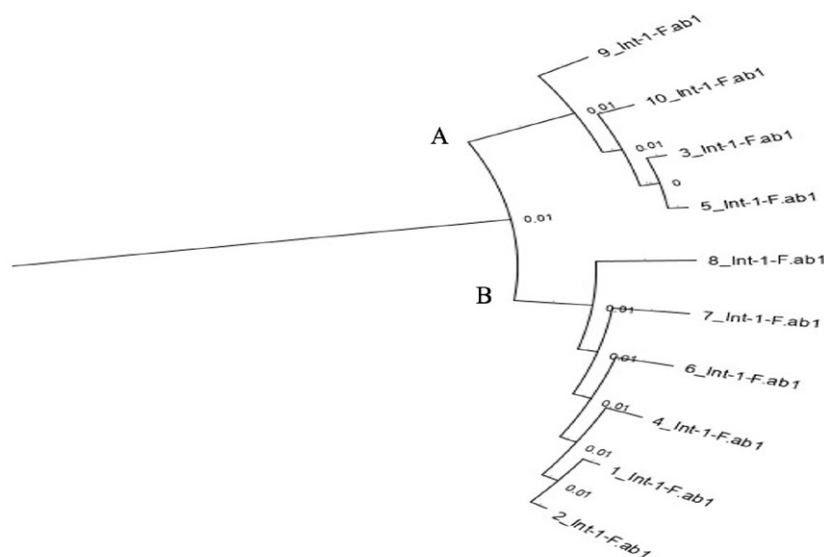


Figure 7: Phylogenetic tree of *Int1* gene, Comparison between Locally Clinical Isolates of *K. pneumoniae*.



Discussion

This bacterium is harmful because it contains a capsule and is resistant to numerous antibiotics, the environment, and disinfectants. It contains endotoxin, capsular and somatic antigens, and a complicated antigenic structure. Exotoxin can also be produced by Certain strains²⁰. In this study, the pathogen isolated from urine (36.76 %), sputum (30.88%), blood (22.05%) and wound swab (10.29%). MDR *K. pneumoniae* cause significant harm in the clinic and can cause multi system illnesses²¹ among them are pneumonia, urinary tract infections, endocardial inflammation, sepsis, and various wound infections²² and this may interpret isolation of bacteria from different clinical sample in this study. Additionally, It has been isolated from CSF and certain body fluids from patients may be due to infection by second strain of *K. pneumoniae* (hv *K. pneumoniae*), compared with c *K. pneumoniae*, hv *K. pneumoniae* can cause invasive infection such as meningitis, liver abscesses and endophthalmitis²³.

In this study most isolates of *K. pneumoniae* isoates were from urine (25%) and sputume (20.5%), this may be returned to that *K. pneumoniae* is responsible for most frequently acquired urinary tract infection in hospitals including Pyelonephritis, cystitis, a perianal abscess and renal inflammation²⁴ in addition to spesific human illnesses, like Friedländer's pneumonia²⁵. This study showed that the pathogen is highly resistant to many antibiotics as shown by results of antibiotic susceptibility test including Cefotaxime (92.81%), amoxicillin-clavulanic acid(89.12%), cefepime (86.20%), azetronam (83.98%) and gentamicin (77.31%) as a result *K. pneumoniae* described as MDR bacteria that were higher percentage than XDR and sensitive strain. Findings of this study agreed with a recent studies by Authman *et al.* (2019)²⁶. The pathogen have many resistance mechanisms such as biofilm formation, which can inhibit the uptake of antibiotics so it can protect *K. pneumoniae* against antimicrobial medications also they easily aquire antibiotics resistance by producing enzymes like Extended Spectrum β -Lactamase (ESBLs) and Carbapenemase²⁷.

The overuse and misuse of drugs are contributing to development of antibiotic resistance²⁸ as well as genetic mutations on bacterial chromosomes, which result from the evolution of genetic material resistant to antibiotics and its transmission to the following generation, are another way that antibiotic resistance arises²⁹. Plasmid transfer is another way of resistance, and it's probably the most important one since it can confer more genetic information expressing antibiotic resistance to the host organism and its progeny³⁰. In this study, results of PCR reactions were positive for *Int1* gene(100%) and (0.0%) for both *Int2* and *Int3* genes in MDR bacterial sample confirmed presence of class1 Integron in all these strains. Many previous studies showed presence and prevalence of class1 Integron among other classes such as study by Abasali *et al* (2020) which indicated class1 integron(45%)

of 65 isolate while class2 integron (0.7%)³¹ and class3 integron (0.0%). Further study in Kashan, Iran, (100%) and (36.7%) of the MDR *K. pneumoniae* isolates carried *int1* and *int2* genes, respectively, none of the MDR *Klebsiella pneumoniae* isolates carried class 3 integrons¹³. Due to the fact that these mobile genetic elements frequently carry multiple drug resistance genes that can move among bacteria by horizontal gene transfer, the spread of integron-positive isolates in hospitals may result in the proliferation of multi-drug resistant isolates^{32,33}.

It has been shown that there is a strong correlation between the occurrence of MDR in gram negative bacteria and the presence of class 1 integrons³⁴ and this may be returned to fact that class I integrons with distinct gene cassette arrays that encode various resistance genes that may confer resistance against various medications have emerged as a result of integrons' remarkable capacity to capture multiple drug resistance genes³¹. As shown by this study class2, class3 integrons were not appeared may be due to absence of this classes in our isolates, or may be Since the class 2 integron's int gene is less active than that of Class I integrons, class II's ability to acquire resistance gene cassettes is more constrained¹⁵. Clinical specimens rarely included class 3 integrons¹⁶ and were not isolated from clinical sample in many previous researches^{13,31,35}. Result of sequencing analysis show genetic variations between group A and B of locally isolates may be due to ocurance of some genetic mutations such as deletion, substitution or insertion mutation and may be due to geographic distribution.

Conclusions

Increase spreading multidrug resistance *K. pneumoniae* in clinical samples. All isolates of *K. pneumoniae* exhibited different levels of antibiotic resistance against antibiotic that used in this study and some isolates resist all antibiotics. All MDR *K. pneumoniae* have *Int1* gene in their genome. All isolates of MDR *K. pneumoniae* donot have *Int2* and *Int3* genes. There are genetic variations in sequence of *Int1* gene between locally and globally isolates. Sequence of *Int1* gene from Iraqi isolates registered in NCBI under accession number (LC806216.1, LC806216.1 and LC806217.1).

Acknowledgment

We would like to express our appreciation to the administrations of Al-naaman Educational Hospital Laboratories and Ibn al-Baladi Hospital for their help in completing this study. Additionally, we would like to express our appreciation to each and every volunteer participant who supplied clinical samples.

Conflict of interest

None

References

- Ma Y, Wu X, Li S, Tang L, Chen M, An Q. Proposal for reunification of the genus *Raoultella* with the genus *Klebsiella* and reclassification of *Raoultella electra* as *Klebsiella electra* comb. nov. *Research in Microbiology*. 2021;172(6):103851.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2021.103851>.
- Al-Zalabani A, AlThobyane OA, Alshehri AH, Alrehaili AO, Namankani MO, Aljafri OH. Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* antibiotic resistance in Medina, Saudi Arabia, 2014-2018. *Cureus*. 2020;12(8).
- Dong N, Yang X, Chan EW-C, Zhang R, Chen S. *Klebsiella* species: Taxonomy, hypervirulence and multidrug resistance. *EBioMedicine*. 2022;79.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103998>.
- Tawfeeq AA. Prevalence and antimicrobial sensitivities of Uropathogenic bacteria in a group of patients in Kirkuk city. *Journal of Techniques*. 2014;27(2).
- Ibraheem HH, Hindi WA, AL-Amedi BH, Abd-AL-Ameer SA. Bacteriological study of nosocomial infections caused by aerobic bacteria in Hilla General Hospital. *ALTAQANI*. 2009;22(4):196-201.
- Yang X, Man MY, Heng H, Chan BK, Hu Q, Chan EW, et al. Molecular epidemiology and clinical impact of *Klebsiella* spp. causing bloodstream infections in Hong Kong. *EBioMedicine*. 2024;101:104998.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.104998>.
- Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2020;19(1):1-9.
- Karami-Zarandi M, Rahdar HA, Esmaeili H, Ranjbar R. *Klebsiella pneumoniae*: an update on antibiotic resistance mechanisms. *Future Microbiology*. 2023;18(1):65-81.DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0097>.
- Al-Ruobayiee MR, Ibrahim AH. The Relationship Between OqxAB Efflux Pump and Drug Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Clinical Sources. *Al-Rafidain Journal of Medical Sciences* (ISSN 2789-3219). 2023;5(1S):S106-12.DOI: <https://doi.org/10.54133/ajms.v5i1S.309>.
- Bezares AP, Cifre AP, Salom MdPR, Garcés AT, Antolín MPD, Seco MCP. Incidencia de " *Staphylococcus aureus*" resistente a la Meticilina y de " *Escherichia coli-Klebsiella pneumoniae*" con producción de b-Lactamasa de espectro ampliado en el Hospital de Son Llatzer, durante el periodo 2003-2006: Un análisis de serie temporal. *Medicina balear*. 2008;23(1):25-31.
- Li Y, Kumar S, Zhang L, Wu H, Wu H. Characteristics of antibiotic resistance mechanisms and genes of *Klebsiella pneumoniae*. *Open Medicine*. 2023;18(1).DOI: [doi:10.1515/med-2023-0707](https://doi.org/10.1515/med-2023-0707).
- Haddadi A, Jalalian R, Nosrati F, Salehi A, Fardi E, Jamali S. A Meta-analysis and Systematic Review of the Antimicrobial Activities of Calcium Hydroxide Paste Mixed with Different Metallic Salts, Polymers, and Metallic Nanoparticles. *Academic Journal of Health Sciences: Medicina Balear*. 2024;39(2):114-22.
- Firoozeh F, Mahluji Z, Khorshidi A, Zibaei M. Molecular characterization of class 1, 2 and 3 integrons in clinical multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2019;8:1-7.
- Hamzah AS, Shabeeb AK, Riad AD. Genetic study of resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from different clinical sources to imipenem. *Journal of Techniques* 2014;27(2):E15-E21.
- Akrami F, Rajabnia M, Pournajaf A. Resistance integrons; A Mini review. *Caspian journal of internal medicine*. 2019;10(4):370-6.DOI: <https://doi.org/10.22088%2Fcjim.10.4.370>.
- Sabbagh P, Rajabnia M, Maali A, Ferdosi-Shahandashti E. Integron and its role in antimicrobial resistance: A literature review on some bacterial pathogens. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2021;24(2):136-42.DOI: [10.22038/ijbms.2020.48905.11208](https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.48905.11208).
- Fonseca É L, Vicente AC. Integron Functionality and Genome Innovation: An Update on the Subtle and Smart Strategy of Integrase and Gene Cassette Expression Regulation. *Microorganisms*. 2022;10(2).DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020224>.
- Bhat BA, Mir MA. Integrons in the development of antimicrobial resistance: critical review and perspectives. *Frontiers in Microbiology*. 2023;14:1231938.DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1231938>.
- Al-Falahi A, Al-Falahi R. Bacterial etiological agents associated with urinary tract infection and their antibiotic susceptibility in diabetic and nondiabetic women. *Al-Taqni*. 2010;23(3):43-8.
- Lenchenko E, Blumenkrantz D, Sachivkina N, Shadrova N, Ibragimova A. Morphological and adhesive properties of *Klebsiella pneumoniae* biofilms. *Veterinary world*. 2020;13(1):197.DOI: <https://doi.org/10.14202%2Fvetworld.2020.197-200>.
- Bassetti M, Righi E, Camelutti A, Graziano E, Russo A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control. *Expert review of anti-infective therapy*. 2018;16(10):749-61.DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1522249>.
- Shen LF, He T, Zhuang JR, Hu XC, Rui XH, Huang J, et al. Evaluation of virulence of *Klebsiella pneumoniae* using zebrafish behavior as a biological indicator. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2023;29(12):1145-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.08.014>.
- Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019;32(3).DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.00001-19>.
- Rafiq H, Ullah K, Ahmad B, Rehman AU, Shah MK, Khan A, et al. A computational subtractive genome analysis for the characterization of novel drug targets in *Klebsiella pneumoniae* strain PittNDM01. *Microbial Pathogenesis*. 2020;146:104245.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104245>.
- Brisse S, Fevre C, Passet V, Issenuth-Jeanjean S, Tournebise R, Diancourt L, et al. Virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: identification and evolutionary scenarios based on genomic and phenotypic characterization. *PloS one*. 2009;4(3):e4982.DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004982>.
- Ali FS, Authman SH, Al Marjani MF. Imipenem resistance and biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae* from some hospitals in Baghdad city. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019;11(1):233-8.
- Nirwati H, Sinanjung K, Fahrurrisa F, Wijaya F, Napitupulu S, Hati VP, et al., editors. Biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia. *BMC proceedings*; 2019: BioMed Central.
- Mittal AK, Bhardwaj R, Mishra P, Rajput SK. Antimicrobials misuse/ overuse: adverse effect, mechanism, challenges and strategies to combat resistance. *The Open Biotechnology Journal*. 2020;14(1).DOI: <https://dx.doi.org/10.2174/1874070702014010107>.

29. Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Aatif M. Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals*. 2023;16(11):1615.DOI: <https://doi.org/10.3390/ph16111615>.
30. Tahlan K, Ahn SK, Sing A, Bodnaruk TD, Willems AR, Davidson AR, et al. Initiation of actinorhodin export in *Streptomyces coelicolor*. *Molecular microbiology*. 2007;63(4):951-61.
31. Delarampour A, Ghalehnoo ZR, Khademi F, Vaez H. Antibiotic resistance patterns and prevalence of class I, II and III Integrons among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Infez Med*. 2020;28(1):64-9.
32. Xu X, Li X, Luo M, Liu P, Su K, Qing Y, et al. Molecular characterisations of integrons in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese tertiary hospital. *Microbial pathogenesis*. 2017;104:164-70.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.01.035>.
33. Partridge SR, Ginn AN, Paulsen IT, Iredell JR. pEI1573 carrying bla IMP-4, from Sydney, Australia, is closely related to other IncL/M plasmids. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(11):6029-32.DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.01189-12>.
34. Li B, Hu Y, Wang Q, Yi Y, Woo PC, Jing H, et al. Structural diversity of class 1 integrons and their associated gene cassettes in *Klebsiella pneumoniae* isolates from a hospital in China. *PloS one*. 2013;8(9):e75805.DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075805>.
35. Bhattacharjee A, Sen MR, Prakash P, Gaur A, Anupurba S, Nath G. Observation on integron carriage among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases. *Indian journal of medical microbiology*. 2010;28(3):207-10.DOI: <https://doi.org/10.4103/0255-0857.66472>.

Effect of six-week immobilization on the results of arthroscopic suturing of the supraspinatus tendon in patients with shoulder joint synovitis

Efecto de la inmovilización de seis semanas en los resultados de la sutura artroscópica del tendón del supraespinoso en pacientes con sinovitis de la articulación del hombro

Serhii Strafun¹ , Serhii Bohdan¹ , Lyubomyr Yuriychuk² , Oleksandr Strafun¹ , Ruslan Sergienko³ 

1. SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine", 27 Bulvarno-Kudriavska St., 01061, Kyiv, Ukraine

2. Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, 91, Fedkovich Str., 76008, Ivano-Frankivsk, Ukraine

3. SPE Company "Rehabilitation", 17, Lobanovsky Avenue, 03037, Kyiv, Ukraine

Corresponding author

Serhii Strafun

E-mail: strafun-s@ukr.net

Received: 15 - VIII - 2024

Accepted: 14 - IX - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.74

Abstract

Background: The question of the timing of the onset of passive movements in the shoulder joint after arthroscopic suture of the supraspinatus tendon, the transition from passive to active movements still remains relevant, especially in patients with synovitis of the shoulder joint.

Objectives: The aim of our study was to compare the results of a double-row suture of a full-layer rupture of the supraspinatus tendon with rigid immobilization of the shoulder joint for 4 and 6 weeks in patients with shoulder joint synovitis.

Methods: Study design was cohort study. From 2015 to 2019, authors performed 825 operations to restore rotator cuff tear (RCT). Of these, 159 patients underwent a double-row technique suture of the supraspinatus tendon under arthroscopic control on the background of synovitis of the shoulder joint. The study included 129 patients who underwent a rehabilitation program and phased observation up to 24 months after surgery. In our study, we assessed the function of the shoulder joint on the Constant Shoulder Score and Pain VAS scales before surgery and 6, 12 and 24 months after surgery. Six months after surgery, all patients were subjected to ultrasound to assess the adhesion of the supraspinatus tendon.

Results: Group 1 showed statistically significantly better functional results than group 2 ($P=0.35$). 1 and 2 years after surgery, the indicators on the Constant and Pain VAS scales were almost the same ($P=0.6$; $P=0.94$). The frequency of recurrent ruptures of the supraspinatus tendon in patients of group 1 was significantly higher than in group 2 (6.9%, and 1.3% accordingly ($P < 0.03$)).

Conclusion: We concluded that synovitis of the shoulder joint has a positive effect on the healing of the tendon of the supraspinatus muscle, but has a negative effect on the functional outcome of treatment in group 2 at 6 months and 1 year after surgery. Two years after surgery, there was no significant difference between the groups in the Constant and Pain VAS scales. The frequency of recurrent ruptures of the supraspinatus tendon in the 6-week immobilization group is significantly lower than in the 4-week immobilization group and manifests better treatment outcomes in the long run.

Key words: Shoulder joint, Synovitis, Surgery, Supraspinatus tendon.

Resumen

Antecedentes: La cuestión del momento adecuado para iniciar los movimientos pasivos en la articulación del hombro después de la sutura artroscópica del tendón del supraespinoso, y la transición de movimientos pasivos a activos sigue siendo relevante, especialmente en pacientes con sinovitis de la articulación del hombro.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio fue comparar los resultados de una sutura en doble fila de una ruptura completa del tendón del supraespinoso con inmovilización rígida de la articulación del hombro durante 4 y 6 semanas en pacientes con sinovitis de la articulación del hombro.

Métodos: El diseño del estudio fue un estudio de cohorte. De 2015 a 2019, los autores realizaron 825 operaciones para restaurar el desgarramiento del manguito rotador (RCT). De estos, 159 pacientes se sometieron a una técnica de sutura en doble fila del tendón del supraespinoso bajo control artroscópico en el contexto de sinovitis de la articulación del hombro. El estudio incluyó a 129 pacientes que siguieron un programa de rehabilitación y observación progresiva hasta 24 meses después de la cirugía. En nuestro estudio, evaluamos la función de la articulación del hombro en las escalas Constant Shoulder Score y Pain VAS antes de la cirugía y 6, 12 y 24 meses después de la cirugía. Seis meses después de la cirugía, todos los pacientes fueron sometidos a una ecografía para evaluar la adhesión del tendón del supraespinoso.

Resultados: El grupo 1 mostró resultados funcionales estadísticamente significativamente mejores que el grupo 2 ($P=0.35$). 1 y 2 años después de la cirugía, los indicadores en las escalas Constant y Pain VAS eran casi los mismos ($P=0.6$; $P=0.94$). La frecuencia de rupturas recurrentes del tendón del supraespinoso en los pacientes del grupo 1 fue significativamente mayor que en el grupo 2 (6.9%, y 1.3% respectivamente ($P < 0.03$)).

Conclusión: Concluimos que la sinovitis de la articulación del hombro tiene un efecto positivo en la curación del tendón del músculo supraespinoso, pero tiene un efecto negativo en el resultado funcional del tratamiento en el grupo 2 a los 6 meses y 1 año después de la cirugía. Dos años después de la cirugía, no hubo una diferencia significativa entre los grupos en las escalas Constant y Pain VAS. La frecuencia de rupturas recurrentes del tendón del supraespinoso en el grupo de inmovilización de 6 semanas es significativamente menor que en el grupo de inmovilización de 4 semanas y manifiesta mejores resultados de tratamiento a largo plazo.

Palabras clave: Articulación del hombro, Sinovitis, Cirugía, Tendón del supraespinoso.

Cite as: Strafun S, Bohdan S, Yuriychuk L, Strafun O, Sergienko R. Effect of six-week immobilization on the results of arthroscopic suturing of the supraspinatus tendon in patients with shoulder joint synovitis. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 74-79 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.74

Introduction

Ruptures of the rotator cuff of the shoulder, among all injuries of the shoulder joint, account for 18% to 36%^{1,2,3}. Almost 25% of the population has a traumatic or degenerative full-thickness tear of the rotator cuff by the age of 60 years, and this proportion increases to 50% after the age of 80 years^{3,4,5}. The development of arthroscopic technologies has reached its peak in Ukraine, but the number of tendon sutures of the shoulder rotator cuff under arthroscopic control over the past two to three years continues to grow.

In the literature, numerous factors that affect the fusion of the rotator cuff of the shoulder tendons are widely discussed, starting with the peculiarities of the surgical technique and diagnosis of the initial condition of the shoulder joint^{1,2,5}, concomitant pathology, both of the shoulder joint and the whole body, which worsen the treatment results^{1,5}, features of the use of cell technologies, which significantly affect the repair of the shoulder rotator cuff, and ending with complications after the suture of the shoulder rotator cuff tendons^{6,7} and long-term treatment results^{8,9,10}.

In our opinion, insufficient attention is paid to the issues of the start of movements in the shoulder joint after arthroscopic suture of the supraspinatus tendon, the transition from passive to active movements in the shoulder joint^{3,11,12}. Some rehabilitation programs recommend starting passive movements from the 3rd day after the restoration of the tendons of the shoulder rotator cuff, while others recommend starting passive movements from the 4th week after the surgery^{12,13}. Our patients generally start passive movements only from the 7th week after surgery.

Late rehabilitation often leads to the development of contracture in the shoulder joint, which occurs with a frequency of 4.9% to 39% of cases after arthroscopic restoration of the shoulder rotator cuff tendons^{5,6,11,13,14}. Early onset of movements can lead to repeated partial or complete rupture of the shoulder rotator cuff tendon and unsatisfactory treatment result^{5,14}. There are works that report on the results of treatment of patients who underwent an arthroscopic suture of shoulder rotator cuff tendon rupture measuring 2.3x2.0 cm, with the absence of active and passive movements for 8 weeks¹⁵, which, in our opinion, is unacceptable and harmful to patients.

Thus, the issue of finding the optimal term of rigid immobilization after suturing various injuries of the shoulder rotator cuff tendons still remains unresolved. Works that take into account the influence of synovitis of the shoulder joint on the results of treatment of patients after the restoration of tendons of the shoulder rotator cuff with the use of various rehabilitation programs are extremely rare.

The aim of our study was to compare the results of a double-row suture of a full-layer rupture of the supraspinatus tendon with rigid immobilization of the shoulder joint for 4 and 6 weeks in patients with shoulder joint synovitis.

Methods

From 2015 to 2019, we performed 825 operations to restore shoulder rotator cuff tendons at the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" clinic of reconstructive and restorative surgery of the upper limb in Kyiv. 159 individuals received a double-row suture of the supraspinatus tendon under arthroscopic supervision in the presence of shoulder synovitis. The study was approved according to the extract from protocol No. 5, of December 7, 2003, of the meeting of the commission on bioethics of State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". The study excluded 30 participants since 7 of them did not have time to observe and see a doctor. Six months after the operation, five patients had a repeated rupture of the supraspinatus muscle tendon, which we revealed with the help of ultrasound; in ten patients, the suture of the supraspinatus muscle tendon was carried out with other retainers; and in eight patients, the tenodesis of the tendon of the long head of the biceps muscle was not performed. The research comprised 129 patients who went through a rehabilitation program and were monitored for up to 24 months following surgery. The age of the patients ranged from 30 to 60 years. All patients were divided into 2 groups (group 1 – immobilization for 4 weeks, group 2– immobilization for 6 weeks). The general characteristics of the groups are given in **table I**.

Table I: Groups main characteristics.

Characteristic	Group 1 (n=54)	Group 2 (n=75)	p
Age	44.5±8.5	42.1±12.1	0.751*
Gender: male/female	34 (63%) / 20 (37%)	40 (53.3%) / 35 (44.7%)	0.192**
Rupture size, mm	12.5±10.2	20.3±12.1	0.62*
Time from injury to surgery (months)	1.51±0.91	1.92±0.44	0.071***

* — Student's criterion; ** — χ^2 criterion; *** — Mann-Whitney criterion.

In this study, we used the Constant Shoulder Score and VAS scales to assess shoulder joint function before surgery, as well as 6, 12, and 24 months after. According to the Constant Shoulder Score scale, the highest amount of points is 100 and the minimum is 8. Sore and healthy upper limbs were compared. A difference of more than 30 points was regarded poor, 21-30 points reasonable, 11-20 points good, and fewer than 11 points exceptional¹⁶.

All patients received clinical and radiological examinations, as well as an MRI. MRI examinations of the anatomical structures of the shoulder joint, including the supraspinatus muscle tendon, were done in the T1, T2, Pd, and Pdfatsat modes. 6 ± 0 . Nine months following surgery, the patient received an ultrasound test to evaluate the fusion of the supraspinatus muscle tendon. Two devices with multifrequency sensors were used: a fixed Philips ATL 3500 and a portable Honda 2000. The "musculocutaneous superficialis" mode, at 7.5 MHz, provided the best vision.

The Davis scale (2017) was used to objectively assess shoulder joint synovitis, with a score of 0 to 3 indicating zero synovitis and 4 to 6 indicating synovitis¹⁷.

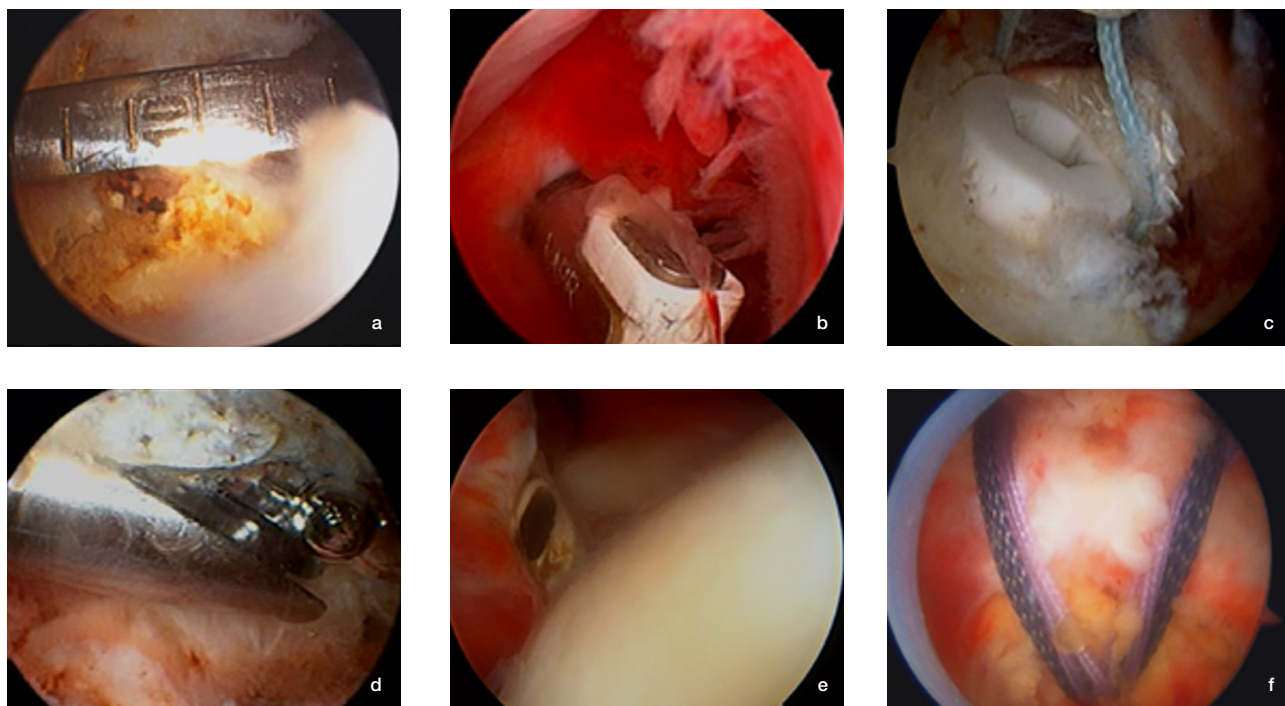
The criteria for inclusion in the study included: trauma in the anamnesis, age from 30 to 60 years, the presence of a rupture of the tendon of the supraspinatus muscle from 15 to 30 mm, which we determined objectively with the help of an arthroscopic ruler (**Figure 1a**), performance of the standard surgical intervention protocol, disease duration from 10 to 100 days, the presence of synovitis of the shoulder joint from 4 to 6 points according to the Davis scale (2017) (**Figure 1b**), the absence of

concomitant pathology of the shoulder joint (omarthrosis, rupture of the articular lip of the scapula, the presence of concomitant rupture of the tendon subscapular muscle, calcifying tendinitis of the shoulder rotator cuff tendons, any bone pathology of the proximal epimetaphysis of the humerus), examinations of the patient after surgery after 6, 12, and 24 months, the presence of a record of the surgery to assess the synovitis of the shoulder joint, compliance with the terms of immobilization and the rehabilitation program.

Surgical technique implied placing the patient in the "beach chair" position with 2-3 kg traction on the hand of the affected limb, 5 arthroscopic portals were performed (2 in the shoulder joint, 2 in the subacromial space, 1 in the projection of the tendon of the long head of the biceps, which was later used as a port in the subacromial space). Carrying out of intraoperative diagnosis was implemented using with the use of arthroscope with a diameter of 4.5 mm and optical tilt of 30°.

All patients were subjected to: tenodesis of the tendon of the long head of the biceps muscle at the level of the intertuberos groove with fixation using a SwiveLock screw with a diameter of 8 mm (**Figure 1c**), acromioplasty (**Figure 1d**), subacromial bursectomy, the rotator interval area synovectomy and dissection of the middle scapular ligament with the help of a vaporizer (**Figure 1e**) and a two-row suture of the supraspinatus tendon using two BioComposite Corkscrew FT Suture Anchors, 5.5 mm x 14.7 mm in the proximal row and one retainer BioComposite SwiveLock SP Self Punchsng with Titanium Eyelet in the distal row. Thus, a two-row seam was formed in the form of the letter "V" SpeedFix (**Figure 1f**).

Figure 1: Tenodesis of the tendon of the long head of the biceps muscle, various techniques.



All patients in the operating room were put on a Deso bandage with a pillow and an angle of 20°. After 4 or 6 weeks, all patients began following a typical rehabilitation regimen. For the first two weeks, exercises were conducted three times a day for 30 minutes under the supervision of a rehabilitation professional, followed by the patient independently for 30 minutes three times a day until a normal shoulder-scapular rhythm was attained (**Table II**).

Statistical data were processed using the Statistica 12 program (StatSoft, USA). Descriptive statistics were

employed to illustrate the overall features of the initial parameters, including the average value and standard deviation. The Student's test was used to compare groups of variables that have a normal distribution. The Livigno test was used to ensure that the variances were equivalent. The Mann-Whitney test was employed for quantitative (non-normally distributed) and ordinal variables, whereas χ^2 and Fisher's exact tests were utilized for qualitative variables. Wilcoxon tests were used to compare quantitative and ordinal variables in dependent samples.

Table II: The rehabilitation program for patients of two groups depending on the terms after the surgery.

Term after surgery (weeks)	Group 1 (immobilization of the shoulder joint for 4 weeks)	Group 2 (immobilization of the shoulder joint for 6 weeks)
0-4	Complete immobilization of the shoulder joint with 20° abduction, passive movements in the elbow joint once a day, active movements in the wrist joint and fingers.	Complete immobilization of the shoulder joint with 20° abduction, passive movements in the elbow joint once a day, active movements in the wrist joint and fingers.
5-6	Immobilization in a Deso bandage with a 20° abduction only at night. Passive movements in the shoulder joint with the use of exercise equipment and the help of a rehabilitation specialist, active movements in the elbow joint, wrist joint and fingers.	Complete immobilization of the shoulder joint in a Deso bandage with 20° abduction, passive movements in the elbow joint once a day, active movements in the wrist joint and fingers.
7-8	Immobilization is not used. Active movements in all joints of the upper limb with the use of exercise equipment and the help of a rehabilitation specialist.	Immobilization in a Deso bandage with a 20° abduction only at night. Passive movements in the shoulder joint with the use of exercise equipment and the help of a rehabilitation specialist, active movements in the elbow joint, wrist joint and fingers.
9-12	Active movements in all joints of the upper limb using exercise equipment without the help of a rehabilitation specialist.	Immobilization is not used. Active movements in all joints of the upper limb with the use of exercise equipment and the help of a rehabilitation specialist.

Results

Table III and **table IV** show the average results of patients in two groups treatment before surgery, as well as in 6, 12, and 24 months after surgery. The patient completed the form independently, using the Constant Shoulder Score scale and VAS. The patient used a dynamometer to conduct the test until he felt pain. One doctor, who served as an aid throughout the surgical intervention, was in charge of ensuring that all Constant Shoulder Score scale tests were proper.

As shown in **table III**, prior to surgical intervention, the typical markers of shoulder joint function according to the Constant Shoulder Score scale were almost identical, ranging within 24 points. Six months following surgery,

group 1 had somewhat superior average functional results on the Constant Shoulder Score scale, with a range of 16.5±8.2 points. The average functional outcomes on the Constant Shoulder Score scale did not differ between groups 1 and 2 at 12 and 24 months following surgery, ranging from 10 to 12 points. We evaluated them as outstanding.

The following results were obtained according to the VAS scale (see **Table IV**). **Table IV** shows that prior to surgical intervention, the average markers of the pain syndrome for patients in groups 1 and 2 on the VAS scale were nearly identical, ranging from 2.6 to 2.8 points. At 6 months post-surgery, group 1 had a slightly higher

Table III: Groups 1 and 2. Average results of patients treatment, in accordance with the Constant Shoulder Score scale at different observation periods.

Terms of examination of patients	Group 1 (n=54)	Group 2 (n=75)	P (Wilks test)
Before the surgery	24.9±11.1	23.6±10.3	0.94
6 months after surgery	16.5±8.2	19.9±6.2	0.35
12 months after surgery	12.1±6.2	11.9±5.2	0.60
24 months after surgery	11.1±6.1	10.5±4.2	0.94

Table IV: Groups 1 and 2. Average results of patients treatment in accordance with the VAS scale at observation different periods.

Terms of examination of patients	Group 1 (n=54)	Group 2 (n=75)	P (Wilks test)
Before the surgery	2.8±1.1	2.6±0.8	0.93
6 months after surgery	1.5±1.2	1.9±0.8	0.33
12 months after surgery	1.1±1.2	1.2±1.3	0.95
24 months after surgery	0.9±1.1	0.8±1.2	0.24

average VAS scale score (1.5 ± 1.2 points) compared to group 2. 12 and 24 months after surgery in groups 1 and 2, the average score on the VAS scale actually did not differ and fluctuated within 1 point.

Thus, patients from group 1 (beginning of rehabilitation 4 weeks after surgery) demonstrated better average functional results in 6 months after surgery according to the Constant Shoulder Score scale and a lower average level of pain syndrome according to the VAS scale. In 12 and 24 months after surgery, the results in the 2 groups were the same. The average level of pain syndrome according to the VAS scale was slightly lower in group 2 in 24 months after surgery ($p=0.24$)

Discussion

The question of the optimal period of immobilization after suturing various ruptures of the shoulder rotator cuff tendons still remains relevant and debatable. Rehabilitation doctors insist on the early start of movements in the shoulder joint. Orthopedists who directly suture the shoulder rotator cuff tendons believe that several weeks of immobilization will improve treatment results.

An important indicator of the quality of repair of tendons of the rotator cuff of the shoulder is the number of repeated ruptures of the tendons. In our study, in group 1, the number of patients with repeated rupture of the supraspinatus tendon was 6.9% ($n=4$), in group 2 – 1.3% ($n=1$), which is significantly less than according to the literature. Patients with repeated ruptures of the supraspinatus tendon were excluded from the study up to 6 months after surgery. In our opinion, such good indicators are related to two factors: the term of rigid immobilization and the presence of synovitis of the shoulder joint, which in turn indirectly has a positive effect on the fusion of the shoulder rotator cuff tendons. A negative factor of such long-term immobilization is the formation of contracture of the shoulder joint and delay in rehabilitation.

Somewhat similar to our study was the study of J.D. Keener et al.¹², in which the authors conducted a prospective randomized study and divided patients after shoulder rotator cuff suture into two groups. In the first group, passive movements in the shoulder joint were allowed immediately after the surgery, while in the other group, passive movements were allowed starting from the 6th week after surgery. Disadvantages of this study were failure to take into account synovitis of the shoulder joint, different sizes of the rupture and different versions of the shoulder rotator cuff tendon suture.

In the studies of W.J. McNamara et al.⁴, it was indicated that the contracture of the shoulder joint, which occurred early after the surgery, is a symptom of better fusion of the shoulder rotator cuff tendons. Patients with synovitis of the shoulder joint and long-term immobilization after

suturing the shoulder rotator cuff tendons also develop a contracture, which gives us the opportunity to hope for a good recovery of the shoulder rotator cuff.

T. Teratani⁷ in his study proves that greater mobility of the shoulder joint in the early stages after the restoration of the tendons of the shoulder rotator cuff more often leads to repeated rupture.

Thus, if the surgeon has doubts about the quality of the shoulder rotator cuff tendon seam, which may be associated with degenerative changes of the shoulder rotator cuff tendons or a decrease in the density of the bone tissue of the proximal epimetaphysis of the humerus and, accordingly, a decrease in the strength of anchor fixation, there is a need to increase the immobilization period to 6 weeks after surgery, which is acceptable and correct.

The strengths of our study are the formation of the same groups of patients by age, ruptures of the tendon of the supraspinatus muscle, which we evaluated objectively with the help of an arthroscopic ruler, the same technique of surgical intervention and tenodesis of the tendon of the long head of the biceps. An important point of our research is the consideration of synovitis of the shoulder joint, which, in turn, can affect the formation of contracture of the shoulder joint and pain syndrome during rehabilitation. Moreover, we were able to follow patients up to 24 months after surgery, which is also an important factor in our study.

The weaknesses of our study are the small number of patients in the groups, the lack of MRI studies in the postoperative period, since the MRI study makes it possible to more accurately assess the fusion of the shoulder rotator cuff tendons, outdated sensors for ultrasound. This fact could slightly reduce the number of patients with repeated rupture of the tendon of the supraspinatus muscle.

Conclusion

Synovitis of the shoulder joint positively affects the healing of the supraspinatus tendon, but negatively affects the functional outcome of treatment in group 2 in 6 months after surgery. In 1 and 2 years after surgery, there was no significant difference between the groups on the Constant scale and VAS. The frequency of repeated ruptures of the supraspinatus tendon in the 6-week immobilization group is significantly lower than in the 4-week immobilization group and manifests better treatment results in the long term.

Funding

None

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Crimmins IM, Mulkahey MK, O'Brien MJ. Diagnostic shoulder arthroscopy: surgical technique. *Arth Tech* 2019;8(5):E443-E449. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2018.12.003>
2. Zumstein MA, Künzler M, Hatta T, Galatz LM, Itoi E. Rotator cuff pathology: state of the art *JISAKOS* 2017;2:213-221. doi:10.1136/jisakos-2016-000074.
3. Moosmayer S, Lund G, Seljom US, Haldorsen B, Svege IC, Hennig T, Pripp AH, Smith HJ. At a 10-Year Follow-up, Tendon Repair Is Superior to Physiotherapy in the Treatment of Small and Medium-Sized Rotator Cuff Tears. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Jun 19;101(12):1050-1060. doi: 10.2106/JBJS.18.01373.
4. McNamara WJ, Lam PH, Murrell GA. The Relationship Between Shoulder Stiffness and Rotator Cuff Healing A Study of 1,533 Consecutive Arthroscopic Rotator Cuff Repairs *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98:1879-89 doi: 10.2106/JBJS.15.00923.
5. Audigé L, Blum R., Müller AM, Flury M, Durchholz H. Complications following arthroscopic rotator cuff tear repair: a systematic review of terms and definitions with focus on shoulder stiffness. *Orthop J Sports Med* 2015; 16(3):2325967115587861, doi: 10.1177/2325967115587861.
6. Seo SS, Choi JS, An KC, Kim JH, Kim SB. The factors affecting stiffness occurring with rotator cuff tear. *J Shoulder Elbow Surg* 2012;21:304e9. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2011.04.011>
7. Teratani T. Correlation between retear after arthroscopic rotator cuff repair and stiffness of the shoulder. *J Orthop.* 2019 May 6;16(5):426-429. doi: 10.1016/j.jor.2019.05.002.
8. Millican CR, Lam PH, Murrell GA. Shoulder stiffness after rotator cuff repair: the fate of stiff shoulders up to 9 years after rotator cuff repair *J Shoulder Elbow Surg.* 2020 Jul;29(7):1323-1331. doi: 10.1016/j.jse.2019.11.020.
9. Schneider WR, Trasolini RG, Riker JJ, Gerber N, Ruotolo CJ. Stiffness after arthroscopic rotator cuff repair: a rehabilitation problem or a surgical indication? *JSES International* 2020 Oct 26;5(1):88-92. doi: 10.1016/j.jseint.2020.09.001
10. Kim YY, Chung BM, Kim WT, Lee Y. MRI Findings Predictive of Shoulder Stiffness in Patients With Full-Thickness Rotator Cuff Tears *American Journal of Roentgenology.* 2020;214: 1146-1151. doi: 10.2214/AJR.19.21973
11. Chung SW, Huong CB, Kim SH, Oh JH. Shoulder stiffness after rotator cuff repair: risk factors and influence on outcome. *Arthroscopy* 2013;29:290e300. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.08.023>.
12. Keener JD, Galatz LM, Stobbs-Cucchi G, Patton R, Yamaguchi K. Rehabilitation Following Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:11-9. DOI: 10.2106/JBJS.M.00034
13. Jeong JY, Shim SB, Hong JH, Im W, Lee SM, Yoo JC. Effect of Preoperative Frozen Shoulder on Clinical Outcomes After Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *Orthop J Sports Med.* 2020 Jul 24;8(7):2325967120934449. doi: 10.1177/2325967120934449.
14. Cucchi D, Walter SG, Menon A, de Girolamo L, Luceri F, Agnoletto M, et al. A survey on surgeon practice shows lack of consensus on the management of primary shoulder stiffness. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 Jul-Aug;34(4 Suppl. 3):59-67.
15. Koh KH, Lim TK, Shon MS, Park YE, Lee SW, Yoo JC. Effect of immobilization without passive exercise after rotator cuff repair randomized clinical trial comparing four and eight weeks of immobilization. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(6):1-9.. doi:10.2106/JBJS.L.01741
16. Constant CR, Murley AH. A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin Orthop Relat Res.* 1987 Jan;(214):160-4. doi:10.1097/00003086-198701000-00023
17. Davis DE, Maltenfort M, Abboud JA, Getz C. Classifying glenohumeral synovitis: a novel intraoperative scoring system, *J Shoulder Elbow Surg,* 2017;26:2047-2053, 2017. doi:10.1016/j.jse.2017.06.003

ORIGINAL

Efficacy of Stage-Matched Intervention Based on The Transtheoretical Model of Behavior Change in Enhancing High School Students' Readiness to Change Digital Gaming Behavior: A Randomized Controlled Trial

Eficacia de la intervención emparejada por etapas basada en el modelo transteórico del cambio de comportamiento para mejorar la preparación de los estudiantes de secundaria para cambiar el comportamiento de juego digital: un ensayo controlado aleatorio

Malak Obaid Nghaimesh , Mohammed Baqer Habeeb Abd Ali 

Community Health Nursing Department, College of Nursing, University of Baghdad, Baghdad, Iraq

Corresponding author

Mohammed Baqer Habeeb Abd Ali

E-mail: mohammed.b@conursing.uobaghdad.edu.iq

Received: 17 - VIII - 2024

Accepted: 16 - IX - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.80

Abstract

Objective: The aim of this study to exam the efficacy of the Stage-Matched Intervention in changing the digital gaming behavior among male high school students.

Methods: An experimental design guided by a randomized controlled trail. The study participants were students recruited from three grades in male High School at Basra City at Iraq (16-18-years old) which tenth grade, eleventh grade, and twelfth grade. Participants were randomly selected and assigned into two groups, which were the study group and the control group, with 72 students in each group. Data has been collected through a self-reported instrument. The pretest was conducted for the period from November 2nd, 2023 to November 6th, 2023. The Transtheoretical Model of Change-Based Intervention was administered only to subjects in the study group for the period from November 12th, 2023 to November 16th, 2023. Twelve weeks after administering the Transtheoretical Model of Change-Based Intervention (February 11th, 2024) the researchers performed posttest-I for all study participants. Then, 12 weeks later (May 6th, 2024) the researchers performed posttest-II.

Results: Statistically significant differences have been noticed over time between the study and control groups in terms of the Stage of Change, Processes of Change, Decisional Balance, and Self-Efficacy for individuals in the study group.

Conclusions: Participants were advanced to higher Stages of Change as a result of the administered intervention. More Change Processes are used by participants at higher Stages of Change.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05949905 Registration Date: July 9th, 2023

Key words: Adolescents, Health Behavior, Problematic Digital Gaming, Gaming Disorder, Video gaming.

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio es examinar la eficacia de la Intervención Emparejada por Etapas en el cambio del comportamiento de juego digital entre los estudiantes varones de secundaria.

Métodos: Un diseño experimental guiado por un ensayo controlado al azar. Los participantes del estudio fueron estudiantes eclutados de tres grados en la escuela secundaria masculina de la ciudad de Basora en Irak (16-18 años), que eran de décimo grado, undécimo grado y duodécimo grado. Los participantes fueron seleccionados leatoriamente y asignados a dos grupos, que fueron el grupo de estudio y el grupo control, con 72 estudiantes en cada grupo. Los datos se han recogido a través de un instrumento autoinformado. El pretest se llevó a cabo para el periodo comprendido entre el 2 de noviembre de 2023 y el 6 de noviembre de 2023. El Modelo Transteórico de Intervención Basada en el Cambio se administró solo a los sujetos del grupo de estudio durante el periodo comprendido entre el 12 de noviembre de 2023 y el 16 de noviembre de 2023. Doce semanas después de administrar el Modelo Transteórico de Intervención Basada en el Cambio (11 de febrero de 2024), los investigadores realizaron el posttest-I a todos los participantes del estudio. Luego, 12 semanas después (6 de mayo de 2024), los investigadores realizaron el posttest-II.

Resultados: Se han observado diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo entre los grupos de estudio y control en términos de la Etapa de Cambio, los Procesos de Cambio, el Equilibrio Decisional y la Autoeficacia para los individuos del grupo de estudio.

Conclusiones: Los participantes avanzaron a etapas de cambio más altas como resultado de la intervención administrada. Más Procesos de Cambio son utilizados por los participantes en Etapas de Cambio más altas. Identificador ClinicalTrials.gov: NCT05949905 Fecha de inscripción: 9 de julio de 2023.

Palabras clave: Adolescentes, Comportamiento saludable, Juegos digitales problemáticos, trastorno del juego, Videojuegos.

Cite as: Obaid Nghaimesh M, Baqer Habeeb Abd Ali M. Efficacy of Stage-Matched Intervention Based on The Transtheoretical Model of Behavior Change in Enhancing High School Students' Readiness to Change Digital Gaming Behavior: A Randomized Controlled Trial. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 80-88 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.80

Introduction

Video gaming has become a common pastime among teenagers and young adults. More than 200 million individuals in the United States, individuals engage in video game activities¹, spending an average of 12 hours per week. Research suggests that certain individuals who engage in digital gaming exhibit characteristics that mimic addictive behaviors, showing signs of dysfunction and dependency². The effect of video games on behavior is one area receiving scholarly investigation. According to Worth and Book, video gaming behaviors are shaped by the same personality qualities that influence real-world conduct. Nevertheless, gamers act in real life exactly like they do in video games³.

Gaming disorder, as defined by the 11th Revision of the International Classification of Diseases (ICD-11), is a condition characterized by a consistent and uncontrollable pattern of gaming behavior. This behavior involves a strong preference for gaming over other activities, to the extent that it takes precedence over personal interests and daily responsibilities. Additionally, individuals with gaming disorder continue to engage in gaming despite experiencing negative consequences⁴.

An electronic interactive system that is operated via the help of a computer or another electronic device is referred to as a digital game⁵. Digital games have features like bright colors, dynamic pictures, sophisticated illustrations, and auditory signals that change in response to the player's actions⁵. With the gaming industry constantly creating more realistic games, modern games can be quite addictive^{6,7}. Consequently, engaging in prolonged sessions of video game playing can quickly turn into marathon sessions; uninterrupted gaming sessions lasting more than 10 hours are no longer unusual⁸.

Time spent playing (TSP) is not significant in and of itself, but rather in relation to how much gaming tends to obstruct other pursuits. A healthy person can play a lot of video games because they are particularly interested in them, but they can manage their time so that they can play for as long as it takes them to complete other tasks and obligations. On the other hand, it is possible that those who are addicted will be unable to resist the need to play and will not stop playing for longer than what was originally planned. In fact, addicts frequently struggle with self-control and have cognitive biases when it comes to things like time and consumption⁹. According to von der Heiden et al, there is no indication regarding the duration of time adolescents spends in digital gaming will go down in the future because these games are now more than just recreational activities¹⁰.

Some people have sedentary behaviors (identified as "screen time") beyond Physical Activity (PA)¹¹ since this style of living is typically supported by their social and physical surroundings. Behavior that does not significantly

raise energy expenditure above resting levels is referred to as sedentary behavior¹². Sedentary activity is not analogous with physical inactivity¹³, despite the fact that these phrases are interchangeable. The reason behind this is that people who engage in sedentary activities for prolonged periods of time can still engage in physical activity. Individuals who engage in inadequate amounts of moderate-to-vigorous-intensity activity are referred to as physically inactive¹⁴.

Engaging in digital gaming, watching the big screen, utilizing a mobile phone, and browsing high-speed internet are examples of sedentary behaviors that have become popular forms of quiet pleasure in individuals' daily lives¹⁵. This is concerning, as being inactive and sedentary are closely associated with many serious health problems such as and heart disease, diabetes, and obesity¹⁶. Thus, it is obvious that physical inactivity is responsible for 9% of early deaths globally¹⁷. Early childhood periods of uncontrolled sedentary behavior are related to both the short- and the long-term psychological and physical health effects^{18,19}. Since the energy consumption related to digital gaming is just 1.5 Metabolic Equivalent (MET), it fulfills the MET value for sedentary actions, making it a precise description of a sedentary activity^{13,14}.

Due to the growing number of web-based technologies and the widespread availability of internet connection, the utilization of the Internet has experienced a significant surge worldwide. This is evident in the global population of internet users, which surpassed 2.3 billion in 2011²⁰. While Internet Gaming Disorder primarily pertains to the excessive use of online video games, numerous symptoms associated with this condition also apply to individuals who engage in offline video gaming²¹.

A comprehensive study conducted by Männikkö et al has yielded compelling evidence supporting the correlation between problematic gaming and various physical as well as psychological health concerns²². Depression, inactivity, and a noticeable rise in online communication have all been linked to problematic gaming. According to Männikkö et al, all of these psychological health problems are crucial when it comes to problematic gamers²³. In the context of the COVID-19 pandemic, technology has served two opposing purposes: on the one hand, it is a tool for sharing, communication, education, and remote care, helping young people maintain their mental well-being during the period of confinement; on the other hand, it is the cause of a disorder of problematic internet and social media use, which can have detrimental effects on one's life, including psychological distress and poor academic performance²⁴.

Adolescents who exhibit signs of Internet addiction may struggle academically, psychologically, and socially. According to Berber, adolescents are more vulnerable to addictions than adults because they have not yet

reached maturity²⁵. Excessive computer uses results in ticks, anxiety, ocular discomfort, lack of progress, impaired digestion, and excessive weight gain, and lack of fat absorption, elevated blood glucose levels, reduced overall physical mobility, respiratory problems, drooping shoulders, the vertebral column is affected, and the state of being socially isolated²⁶.

Marchant et al conducted a comprehensive review of the literature on utilization of the internet, self-harming behaviors, and suicide among adolescents and adults entering the workforce. The review found a substantial risk of harm from normalization, stimulating, concurrence, and dissemination. Nevertheless, according to the same review, there is a lot of capacity for using the Internet for outreach, crisis support, reducing social isolation, and providing interventions²⁷.

Male participants spent a significantly greater amount of time playing digital gaming than female participants, according to studies by Männikkö et al, and Salmensalo et al^{24,28}. In contrast to boys, girls tend to report engaging in fewer than 7 hours of play per week more frequently. Additionally, it was found that 14% of males reported playing 20 or more hours each week²⁹. However, the results of a study regarding the ability to manage free time did not reveal any appreciable differences between the male and female groups³⁰.

This study is the first in Iraq, Arab countries, Middle East region, and worldwide that sheds the light on employing the Transtheoretical Model of Change in examining the digital gaming behavior and using the TTM as a theoretical framework to change such a behavior among male high school students. This type of intervention is referred to as "stage-matched" or "stage-tailored," in which the processes of transformation are turned into strategies to assist people in moving from one stage to the next.

Method

Inclusion Criteria and Exclusion Criteria

The study participants were selected for the current study based on high school, male students, and morning study criteria and excluded participants who are studying at levels less than high school (middle schools), female, and those who are in evening study.

Participants Characteristics

The study targeted male high school students who age 16-18-years.

An experimental design that guided by a randomized controlled trial. The use of experimental designs is the most reliable method of demonstrating causation. These designs are used by researchers due to the randomization produces relatively identical groups for experiments and controls, ensuring a high degree of internal validity³¹.

Sampling Procedure

The study involved a simple random selection of male high school students who gladly participated to take part in the study. The study participants were selected in the school from three grades which are tenth grade, eleventh grade, and twelfth grade. Participants were split into the study and control groups randomly. There were 72 students in each group. The process of simple random sampling entailed the utilization of lists containing the names of students in Al-Subtain High School at Basra City at Iraq for males created with the Microsoft Office Word program. The students' names in all grades were divided into similar pieces of paper, of the identical color, and wrapped in a same manner. The names of students from each grade were segregated into different boxes. A colleague of the researcher began thoroughly mixing the pieces of paper and then selecting one piece at a time. The initial sample would be drawn from the study group, followed by drawing a second sample from the control group, until the desired sample size is achieved for each grade in groups.

Ethical Considerations

Following the approval of the College of Nursing, University of Baghdad, the researchers engaged in discussions with officials from the selected high school to finalize the study's particulars. The participants were provided with a clear explanation of the overall objective of the study, as well as detailed instructions for how fill out the questionnaire. This was done to ensure that they fully comprehend that their participation is optional which means they have the choice to withdraw at any point. The researchers assured participants all their information would be maintained in a confidential and safe manner both during and after their involvement in the study. The researchers provided additional assurance to the study's participants that their personal information will be kept confidential in the presentation, the reporting, and/or any future publishing of the study.

Sample Size Power and Precision

The sample size was calculated using G*Power software, taking into account an impact size of 0.25, an alpha error probability of 0.05, a power of 0.95, two groups, and three sets of repetitions. Consequently, the entire sample size amounts to 142. The ultimate sample size is 144.

Measures

The study instrument consists of devices used for and time spent on digital gaming.

Lemmens Questionnaire (Problematic Gaming Measure). This measure contained 7 questions about digital game use "digital game use" can refer to all types of games played electronically, including video games, computer games, smartphone games, etc.

The Stage of Change for problematic gaming, Decisional Balance of digital game use which involves Pros of Digital Gaming Scale and Cons of Digital Gaming Scale.

The Stages of Change Scale for Digital Gaming

The assessment of the Stage of Change for problematic gaming was conducted using a question that is commonly employed to evaluate the stage of change for various behaviors³². The participants were asked, "Within the past month, have you engaged in digital gaming for a minimum of 20 hours per week?" The replies were as stated: A. Affirmative, and I have no intention of diminishing my utilization of digital games (Precontemplation). B. Indeed, I do have intentions to decrease my digital game consumption to below 20 hours per week within the six months that follow, since I am currently in the Contemplation stage of this process. C. Yes, but I intend to decrease my utilization of digital games to under 20 hours per week within the following 30 days (Preparation). D. No, not this month. However, I have consistently spent over 20 hours per week playing digital games in the past six months (Action). E. No, I haven't played digital games for more than 19 hours a week in the last 6 months (Maintenance). F. No, and I have never exceeded 19 hours a week playing digital games (making me an ineligible participant). Participant's current stage, either Precontemplation, Contemplation, Preparation, Action, or Maintenance, was determined based on their response. Non-eligible participants who had not read the instructions properly were also identified.

The Decisional Balance Scale for Digital Gaming

The Decisional Balance Scale for Digital Gaming encompasses the Pros of Digital Gaming and Cons of Digital Gaming. The Pros of Digital Gaming includes 14 items that are measured on a 5-point Likert scale. The total result includes a range between 14-70 with high score indicates greater Pros of digital gaming. The internal consistency of the Pros of Digital Gaming Scale is good (Cronbach's alpha = 0.745). The content validity of the Pros of Digital Gaming Scale was examined through Content Validity Index by a panel of five faculty members (CVI = 0.94).

The Cons of digital gaming includes 10 items that are measured on a 5-point Likert scale. The total score ranges between 10-50 with high score indicates greater Cons of digital gaming. The internal consistency of the Cons of Digital Gaming Scale is satisfactory (Cronbach's alpha = 0.688)³³. The CVI of the Cons of digital gaming is 0.92.

Data has been collected through a self-reported instrument. The pretest was conducted for the period from November 2nd, 2023 to November 6th, 2023. The Transtheoretical Model of Change-Based Intervention was administered only to subjects in the study group for the period from November 12th, 2023 to November 16th, 2023. Twelve weeks after administering the Transtheoretical Model of Change-Based Intervention (February 11th, 2024) the researchers performed posttest-I for all study participants. Then, 12 weeks later (May 6th, 2024) the researchers performed posttest-II.

Design and Intervention Approaches

A randomized controlled trial with an experimental design.

The Transtheoretical Model of Change-Based Intervention considered the following steps:

Before implementing the intervention, the study participants were allocated randomly into two groups: the study group and the control group. The intervention was presented in five lectures within one-week period. The lectures were presented in Al-Subtain High School. For (29) student in the stages of change known as Precontemplation and Contemplation, the TTM-based intervention focused on the Processes of Change (Consciousness Raising, Dramatic Relief, Self-Reevaluation, Environmental Reevaluation), for (20) student in the Contemplation – Preparation Stages of Change, it focused on Self-Reevaluation, Environmental Reevaluation, Self-Liberation, Self-Efficacy, Stimulus Control, for (17) student in the Preparation – Action Stages of Change, it focused on Self-Liberation, Self-Efficacy, Stimulus Control, Counterconditioning, Helping Relationships. The time for each lecture is 45-50 minutes. Lectures were presented in the form of lecturing and interactive discussion. These lectures were presented using photos and videos using the computer and data show projector.

Results

The study results display that smartphone is the most used device for digital gaming for all participants involved in both the study and control groups ($n = 70$; 97.2 vs $n = 67$; = 93.1%) respectively.

The study findings reveal that most of study group participants spend more than two hours in digital gaming ($n = 55$; 76.4%). For the control group, the clear majority spend more than two hours playing digital gaming ($n = 67$; 93.1%). See **table I**.

The study results reveal that in the pretest, greater than two-fifths of participants in the study group were located in the Precontemplation Stage of Change for problematic digital gaming ($n = 29$; 40.3%), subsequently pursued by those who were in the Contemplation Stage of Change ($n = 20$; 27.8%), those who participated in the Preparation Stage of Change ($n = 12$; 16.7%), those who were in the Maintenance Stage of Change ($n = 6$; 8.3%), and those who were in Action Stage of Change ($n = 5$; 6.9%).

In the posttest I, more than a third were in the Preparation Stage of Change ($n = 25$; 34.7%), followed by those who were both in the Action and Maintenance Stages of Change ($n = 19$; 23.6%) for each of them, those who were in the Contemplation Stage of Change ($n = 8$; 11.1%), and one participant who still in the Precontemplation Stage of Change ($n = 1$; 1.4%).

In the posttest II, below a half were in the Action Stage of Change ($n = 34$; 47.2%), followed by those who were in the Maintenance Stage of Change ($n = 19$; 26.4%), those who were in the Preparation Stage of Change ($n = 18$; 25.0%), and one who was in the Contemplation Stage of Change ($n = 1$; 1.4%).

The study findings indicate that less than one-third of individuals in the control group during the pretest fell into the Contemplation Stage of Change ($n = 21$; 29.2%), pursued by those who were in the Preparation Stage of Change ($n = 19$; 26.4%), those who were in the Precontemplation Stage of Change ($n = 18$; 25.0%), those who were in the Action Stage of Change ($n = 11$;

15.3%), and those who were in the Maintenance Stage of Change ($n = 3$; 4.2%).

During the posttest I and the posttest II, less than a third were in the Precontemplation Stage of Change ($n = 27$; 37.5%), followed by those who were in the Contemplation Stage of Change ($n = 22$; 30.6%), those who were both in the Preparation and Maintenance Stages of Change ($n = 10$; 13.9%), and those who were in the Action Stage of Change ($n = 8$; 11.1%). See **table II**.

There existed a (a priori $p = 0.01$) significant difference ($F(1.415, 100.489) = 110.028$, $p = 0.01$) in the Pros of refraining from problematic digital gaming over the

Table I: Devices used for and time spent on digital gaming.

Device	Study Group		Control Group	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent
Smartphone				
Yes	70	97.2	67	93.1
No	2	2.8	5	6.9
Tablet				
Yes	15	20.8	7	9.7
No	57	79.2	65	90.3
Laptop				
Yes	13	18.1	16	22.2
No	59	81.9	56	77.8
Time spent on digital gaming				
< 2	17	23.6	5	6.9
≥ 2	55	76.4	67	93.1

Table II: The distribution of participants based on their Stages of Change for problematic digital gaming (study group, $n = 72$).

Time	Precontemplation f (%)	Contemplation f (%)	Preparation f (%)	Action f (%)	Maintenance f (%)
Pretest study group	29 (40.3%)	20 (27.8%)	12 (16.7%)	5 (6.9%)	6 (8.3)
Posttest I study group	1 (1.4%)	8 (11.1%)	25 (34.7%)	19 (26.4%)	19 (26.4%)
Posttest II study group	0 (0.0%)	1 (1.4%)	18 (25.0%)	34 (47.2%)	19 (26.4%)
Pretest control group	24 (33.3%)	19 (26.4%)	10 (13.9%)	8 (11.1%)	11 (15.3%)
Posttest I control	27 (37.5%)	17 (23.6%)	10 (13.9%)	8 (11.1%)	10 (13.9%)
Posttest II control	27 (37.5%)	17 (23.6%)	10 (13.9%)	8 (11.1%)	10 (13.9%)

f: Frequency; %: Percent

Table III: Tests of the impacts within subjects for the Pros of refraining from problematic digital gaming.

Measure: MEASURE_1							
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Pros Study	Sphericity Assumed	8467.815	2	4233.907	110.028	.000	.608
	Greenhouse-Geisser	8467.815	1.415	5982.888	110.028	.000	.608
	Huynh-Feldt	8467.815	1.436	5897.938	110.028	.000	.608
	Lower-bound	8467.815	1.000	8467.815	110.028	.000	.608
Error (Pros Study)	Sphericity Assumed	5464.185	142	38.480			
	Greenhouse-Geisser	5464.185	100.489	54.376			
	Huynh-Feldt	5464.185	101.936	53.604			
	Lower-bound	5464.185	71.000	76.960			
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Pros Control	Sphericity Assumed	115.176	2	57.588	4.499	.013	.060
	Greenhouse-Geisser	115.176	1.002	114.994	4.499	.037	.060
	Huynh-Feldt	115.176	1.002	114.987	4.499	.037	.060
	Lower-bound	115.176	1.000	115.176	4.499	.037	.060
Error (Pros Control)	Sphericity Assumed	1817.491	142	12.799			
	Greenhouse-Geisser	1817.491	71.112	25.558			
	Huynh-Feldt	1817.491	71.117	25.556			
	Lower-bound	1817.491	71.000	25.598			

1. Computed using alpha = .05

duration of the study, there was a gradual change observed among the participants of the study group. The omnibus effect (measure of association) for this study is .601, indicating that over 60% of the total variance in the Pros values can be explained by the variance in the administered intervention.

In the control group, there was a statistically significant difference ($p = 0.01$) in the Pros of refraining off problematic digital gaming with time, as determined by the F-test ($F(1.002, 71.112) = 4.499, p = 0.01$). The omnibus effect (measure of association) for this study is .060, indicating that around 0.6% of the total variance in the Pros values is attributed to chance. See **table III**.

There existed a (a priori $p = 0.01$) significant difference ($F(1.251, 88.842) = 33.829, p = 0.01$) in the Cons of

refraining from problematic digital gaming for participants in the study group over time. The omnibus effect (measure of association) for the analysis is .323, which indicates that approximately 32% of the total variance in the Cons of refraining from problematic digital gaming values is accounted for by the variance in the administered intervention.

In the control group, there was a (a priori $p = 0.01$) significant difference ($F(1.000, 71.028) = 13.428, p = 0.01$) in the Cons of refraining from problematic digital gaming over time. The omnibus effect (measure of association) for this analysis is .159, which suggests that around 15% of the total variance in the Cons of refraining from problematic digital gaming values is determined by random probability. See **table IV**.

Table IV: Tests of within-subjects' effects for the Cons of refraining from problematic digital gaming.

Measure: MEASURE_1							
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Cons Study	Sphericity Assumed	3280.398	2	1640.199	33.829	.000	.323
	Greenhouse-Geisser	3280.398	1.251	2621.587	33.829	.000	.323
	Huynh-Feldt	3280.398	1.263	2597.272	33.829	.000	.323
	Lower-bound	3280.398	1.000	3280.398	33.829	.000	.323
Error (Cons Study)	Sphericity Assumed	6884.935	142	48.485			
	Greenhouse-Geisser	6884.935	88.842	77.496			
	Huynh-Feldt	6884.935	89.674	76.777			
	Lower-bound	6884.935	71.000	96.971			
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Cons Control	Sphericity Assumed	475.028	2	237.514	13.428	.000	.159
	Greenhouse-Geisser	475.028	1.000	474.841	13.428	.000	.159
	Huynh-Feldt	475.028	1.000	474.833	13.428	.000	.159
	Lower-bound	475.028	1.000	475.028	13.428	.000	.159
Error (Cons Control)	Sphericity Assumed	2511.639	142	17.688			
	Greenhouse-Geisser	2511.639	71.028	35.361			
	Huynh-Feldt	2511.639	71.029	35.361			
	Lower-bound	2511.639	71.000	35.375			

a. Computed using alpha = .05

Discussion

This experimental study aimed to exam the efficacy of the Stage-Matched Intervention in changing the digital gaming behavior within male high school students. The study findings displayed that participants in the study and control groups use more smartphone as a device for digital gaming ($n = 70$; 97.2 vs $n = 67$; = 93.1%) respectively. This finding contradicts the results achieved by Mboya et al who demonstrated that 70% of participants use their personal devices such as tablets, computers, and cell phones to access the internet³⁴.

The study results revealed that participants spent two or more hours per week on digital gaming. This finding is supported by studies by Salmensalo et al, and Manniko et al^{24,28}, which revealed that participants on average,

spend of 110 minutes daily on digital gaming and Alzahrani (2024) who noticed that 45% of participants used electronic devices for seven hours or longer, followed by 41.2% who used them for 4 to 6 hours and only 14% for 1-3 hours³⁵.

Most of participants were in the study group in pretest at Precontemplation and Contemplation Stages. However, in posttest I and posttest II, most of them became at Preparation, Action, and Maintenance Stages. For participants in the control group in pretest, more than half were at Precontemplation and Contemplation Stages and remained at the same stages at the posttest I and the posttest II. These findings revealed the efficacy of the administered intervention moving participants in the

study group to higher Stages of Change. These findings go parallel to that obtained by Faust (2017) who informed that the majority of participants were in Precontemplation ($n= 219$; 68.7%), followed by participants who were in the Contemplation ($n = 34$; 10.7%)³³.

The values of the Pros of refraining from problematic digital gaming for the study group has substantially increased over time, with notable differences in its values. The omnibus effect for this analysis was .608, which reflects an approximate value 60% of the total variance in the Pros of refraining from problematic digital gaming values in the administered intervention is accounted for by the variance.

The pairwise comparison investigation revealed variations in time in their values. The findings demonstrate a consistent and unchanging effect of the TTM-based Stage-matched intervention provided throughout time. There was a significant difference in the control group in the Pros of refraining from problematic digital gaming over time. The omnibus effect for this analysis was .060, which represents an approximate value of 0.6% the probability accounts for a portion of the entire variance in the Pros values.

The values of the Cons of refraining from problematic digital gaming for the study group significantly improve over time with significant differences in its values. The omnibus effect for this analysis was .323, which reflects that approximately 32% of the total variance in the Cons of refraining from problematic digital gaming findings is justified by the variance in the implemented intervention. The pairwise comparison analysis revealed time-dependent variations in their values. The results demonstrate a stable and unaltered effect of the TTM-based Stage-matched intervention provided over time. The control group had a considerable difference in the Cons of refraining from problematic digital gaming over time. The omnibus effect for this analysis was .159, which reveals that approximately 15% of the total variance in the Cons values is determined by probability.

The source of the aforementioned difference is attributed to the fluctuations in the values of Cons of refraining from problematic digital gaming over time.

Conclusion

The Stage-matched intervention effectively proceed participants from lower to higher Stages of Change. The TTM Stage-matched intervention that was given to the participants caused them to use more Processes of Change that help them advance to higher Stages of Change. The participant's Decisional Balance of abstaining from problematic digital gaming improved invariantly and consistently after receiving the TTM Stage-matched intervention.

Implications

It is important that the Transtheoretical Model of Change-Stage-matched intervention be repeated to a wide range of students across Iraq as possible even more countries. Considering behavior in terms of Stages of Change has the main advantage of making it easier to identify barriers and associated psychological and cognitive elements at every Stage. This makes it possible to create stage-based interventions more easily, which can be more efficacious compared to non-stage matched interventions.

Declaration of Conflicting Interests

The researchers declare that there is no any conflict of interest.

Acknowledgements

The researchers would like to acknowledge the school administration and students for their collaboration in facilitating accomplishing this study.

Funding

The researchers declare that this study did not receive any funding from any agency.

Appendix

Guideline of goals, processes, and strategies for changing problematic digital gaming behavior in each Stage of Change.

Stage	Goal	Processes	Strategies
Precontemplation	Increase awareness of the need to change	Consciousness Raising Dramatic Relief Environmental Reevaluation Self-Reevaluation	Provide education about the risks of problematic digital gaming. Provide information on the benefits of refraining from problematic digital gaming. Give personalized feedback about the risks of current behavior (problematic digital gaming). Discuss feelings and perceptions offer active/inactive behavior. Discuss how sedentary lifestyle affects role implementation and social activities. Encourage thinking about the benefits of refraining from problematic digital gaming for oneself. Encourage thinking about change.
Contemplation	Increase motivation and the confidence in ability to change	Consciousness Raising Dramatic Relief Self-Reevaluation Social Liberation	Identify questions about refraining from problematic digital gaming and continue to provide education about personal risk of problematic digital gaming and the benefits of refraining from problematic digital gaming. Discuss feelings and perceptions about loss of cardiovascular fitness due to problematic digital gaming. Find out what is stopping the individual from refraining from problematic digital gaming. Decrease the barriers to refraining from problematic digital gaming. Encourage reflection on the ways in which problematic digital gaming affects their life. Point out people who are include refraining from problematic digital gaming in their lives. Increase awareness of opportunities that exist to encourage refraining from problematic digital gaming.
Preparation	Negotiate a plan for refraining from problematic digital gaming	Consciousness Raising Self-Reevaluation Helping Relationships Social Liberation	Further provide information about the benefits of refraining from problematic digital gaming and the personal risks of problematic digital gaming. Create a new self-image as refrainer from problematic digital gaming. Make public commitment to refraining from problematic digital gaming. Identify alternatives to refraining from problematic digital gaming. Make a plan for refraining from problematic digital gaming. Gather support from others. Encourage a component of behavioral change where they can experience success.
Action	Reaffirm commitment and follow-up	Reinforcement Management Helping Relationships Counterconditioning Stimulus Control	Frequent positive reinforcement with rewards for refraining from problematic digital gaming. Find refrainer buddies. Mobilization of social support to participate in the process or reinforce the process. Check off each time you refrain from problematic digital gaming. Plan for resisting the temptation to paly digital gaming.

References

1. Eedar. Gamer segmentation: 2018 syndicated report. Available at: <https://www.eedar.com/free-reports>
2. Griffiths M. Does Internet and computer" addiction" exist? Some case study evidence. *CyberPsychology and Behavior*. 2000; 3(2): 211-218.
3. Worth N C, Book A S. Dimensions of video game behavior and their relationships with personality. *Computers in Human Behavior*. 2015; 50: 132-140. doi.org/10.1016/j.chb.2015.03.056
4. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Icd.who.int. Retrieved April 17, 2024, from <https://icd.who.int/browse11/lm/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fententy%2f334423054>.
5. Adams E., Joris Dormans. *Game mechanics: advanced game design*. New Riders; 2012
6. Griffiths M D, Nuyens F. An overview of structural characteristics in problematic video game playing. *Current Addiction Reports*. 2017; 4(3): 272-283. doi.org/10.1007/s40429-017-0162-y
7. Sandbrook C, Adams WM, Monteferri B. Digital games and biodiversity conservation. *Conservation Letters*. 2015; 8(2): 118-124. doi-org.ezproxy.okcu.edu/10.1111/conl.12113
8. Kovess-Masfety V, Keyes K, Hamilton A, Hanson G, Bitfoi A, Golitz D, et al. Is time spent playing video games associated with mental

- health, cognitive and social skills in young children? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2016; 51(3):349–357. doi.org/10.1007/s00127-016-1179-6
9. Masiero M, Lucchiari C, Pravettoni G. Personal fable: optimistic bias in cigarette smokers. *International Journal of High Risk Behaviors and Addiction*. 2015; 4(1). doi.org/10.5812/ijhrba.20939
10. von der Heiden JM, Braun B, Müller KW, Egloff B. The association between video gaming and psychological functioning. *Frontiers in Psychology*. 2019; 10(1731). doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01731
11. Cheval B, Radel R, Neva JL, Boyd LA, Swinnen SP, Sander D, et al. Behavioral and neural evidence of the rewarding value of exercise behaviors: a systematic review. *Sports Medicine*. 2018; 48(6): 1389–1404. doi.org/10.1007/s40279-018-0898-0
12. Pate RR, O'Neill JR, Lobelo F. The evolving definition of "sedentary." *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2008; 36(4): 173–178. doi.org/10.1097/jes.0b013e3181877d1a
13. van der Ploeg HP, Hillsdon M. Is sedentary behavior just physical inactivity by another name? *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2017; 14(1). doi.org/10.1186/s12966-017-0601-0
14. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) – terminology consensus project process and outcome. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2017; 14(1). doi.org/10.1186/s12966-017-0525-8
15. Biddle SJH, Pearson N, Ross GM, Braithwaite R. Tracking of sedentary behaviors of young people: A systematic review. *Preventive Medicine*. 2010; 51(5): 345–351. doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.07.018
16. O'Brien W, Issartel J, Belto, S. Relationship between physical activity, screen time and weight status among young adolescents. *Sports*. 2018; 6(3): 57. doi.org/10.3390/sports603005
17. Lee I-Min, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*. 2012; 380(9838): 219–229. doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61031-9
18. Hinkley T, Teychenne M, Downing KL, Ball K, Salmon J, Hesketh KD. Early childhood physical activity, sedentary behaviors and psychosocial well-being: a systematic review. *Preventive Medicine*. 2014; 62: 182–192. doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.02.007
19. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2009; 41(5): 998–1005. doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181930355
20. Heo J, Oh J, Subramanian SV, Kim Y, Kawachi I. Addictive internet use among Korean adolescents: a national survey. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): e87819. doi.org/10.1371/journal.pone.0087819
21. Hollett KB, Harris N. Dimensions of emotion dysregulation associated with problem video gaming. *Addiction Research & Theory*. 2020; 28(1): 38–45. doi-org.ezproxy.okcu.edu/10.1080/16066359.2019.1579801
22. Männikkö N, Ruotsalainen H, Miettunen J, Pontes HM, Kääriäinen M. Problematic gaming behaviour and health-related outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Health Psychology*. 2020; 25(1): 67–81. doi-org.ezproxy.okcu.edu/10.1177/1359105317740414
23. Männikkö N, Billieux J, Kääriäinen M. Problematic digital gaming behavior and its relation to the psychological, social and physical health of Finnish adolescents and young adults. *Journal of Behavioral Addictions*. 2015; 4(4): 281–288. doi.org/10.1556/2006.4.2015.040
24. Stati S, Baba MA, Kharbach A, Achbani A, Fougner M, Khallouk A, et al. Screen Addiction among nursing students during confinement in Morocco *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(1):92-8 doi: 10.3306/AJHS.2023.38.01.92
25. Berber Çelik Ç. Educational intervention for reducing internet addiction tendencies. *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*. 2016; 3(3). doi.org/10.15805/addicta.2016.3.0021
26. Mirzaei F, Alizadeh T. Internet abuse addiction and its effect on public health and social and physical pain. *Journal of Pain Management*. 2022; 15(2): 147–150.
27. Marchant A, Hawton K, Stewart A, Montgomery P, Singaravelu V, Lloyd K, et al. A systematic review of the relationship between internet use, self-harm and suicidal behavior in young people: the good, the bad and the unknown. *PLOS ONE*. 2017; 12(8): e0181722. doi.org/10.1371/journal.pone.0181722
28. Salmensalo M, Ruotsalainen H, Hylkilä K, Kääriäinen M, Konttila J, Männistö M, et al. Associations between digital gaming behavior and physical activity among Finnish vocational students. *Journal of Public Health*. 2022. doi.org/10.1007/s10389-022-01788-y
29. Desai RA, Krishnan-Sarin S, Cavallo D, Potenza MN. Video-gaming among high school students: health correlates, gender differences, and problematic gaming. *Pediatrics*. 2010; 126(6): e1414–e1424. doi-org.ezproxy.okcu.edu/10.1542/peds.2009-2706
30. Yağmur Toz Z, Gümüş R. The impact of free time management skills and socio-demographic factors on internet addiction among university students. *Academic Journal of Health Sciences* 2024;39 (5): 50-58 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.05.50
31. Gray J, Grove SK, Sutherland S. Burns and Grove's the practice of nursing research: appraisal, synthesis, and generation of evidence (8th ed.). Elsevier. 2017.
32. Prochaska JO, Velicer W F. The Transtheoretical Model of Health Behavior Change. *American Journal of Health Promotion*. 1997; 12(1): 38–48. doi.org/10.4278/0890-1171-12.1.38
33. Faust KA. Applying the transtheoretical model to problematic digital game use [ProQuest Information & Learning]. In *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*. 2017;78(1).
34. Mboya IB, Leyaro BJ, Kongo A, Mkombe C, Kyando E, George J. Internet addiction and associated factors among medical and allied health sciences students in northern Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Psychology*. 2020; 8(1). doi.org/10.1186/s40359-020-00439-9
35. Alzahrani MK. Association between Smart Phones Addiction and Digital Eye strain Syndrome among Private Universities Students in Riyadh. *Academic Journal of Health Sciences* 2024; 39 (2):81-86 doi: 10.3306/AJHS.2024.39.02.81

ORIGINAL

Evaluation of the diagnostic value of image processing algorithms and artificial intelligence in diagnosing and locating venous sinus thrombosis compared to 3D, MRV, T2WI sequences

Evaluación del valor diagnóstico de algoritmos de procesamiento de imágenes e inteligencia artificial en el diagnóstico y localización de la trombosis del seno venoso en comparación con secuencias 3D, MRV, T2WI

Ghazaleh Jamalipour Soufi¹ , Rahele Kafieh^{2,3} , Fariba Davanian^{4,5} , Iman Adibi⁶ , Neda Ramezani⁵ , Ali Hekmatnia¹ , Andrew Parviz Zarei⁷ , Farzaneh Hekmatnia⁸ , Hannaneh Mirgaloyebayat¹ 

1. Department of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. 2. Medical Image and Signal Processing Research Center, School of Advanced Technologies in Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. 3. Department of Engineering, Durham University, South Road, Durham, UK. 4. Department of Radiology Technology, School of Paramedical, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. 5. Neurosciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. 6. Neurosciences Research Center; Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. 7. Department of Medicine, The princess Alexandra hospital, London, UK. 8. Department of Radiology, St George's Hospital, London, UK.

Corresponding author

Hannaneh Mirgaloyebayat
E-mail: dr.hbayatt@gmail.com

Received: 18 - VIII - 2024

Accepted: 17 - IX - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.89

Abstract

Background: Dural sinus thrombosis (DST) is a severe condition that should be diagnosed with magnetic resonance imaging (MRI) and treated as soon as possible. We aimed to assess the diagnostic value of image processing algorithms and artificial intelligence in diagnosing and locating venous sinus thrombosis.

Methods: This is an analytic-descriptive, retrospective cross-sectional study performed from 2020-2022 on medical records of patients suspected of cerebral vein thrombosis who underwent 3DMRV and T2WI sequences imaging. T2WI coronal and sagittal images of patients were obtained from Kashani Hospital PACS system. In smartening the diagnosis of cerebral venous thrombosis, the areas marked in sagittal, coronal T2 images, and the patient MRV 3D image were used for the presence of venous sinus thrombosis to teach the intelligent algorithm. In the first stage, images of 100 standard sagittal and coronal MRI samples from the brain's venous sinuses were entered into the PYTHON software for software training. In the thrombosis evaluation stage (test), the patient's sagittal and coronal T2 images were given to the algorithm, and the algorithm intelligently segments the areas suspected of thrombosis. Then we evaluated the patient's MRV 3D image to confirm the result. Using this training, the program should identify the thrombosis area in the patient's MRV 3D image with appropriate accuracy.

Results: The accuracy of artificial intelligence in diagnosing superior sagittal thrombosis was 99.1%, and its accuracy for the right sigmoid sinus, left sigmoid sinus, and right and left transverse sinus were 75.8%, 73.6%, 71.5%, and 70.4% respectively.

Conclusion: We showed that artificial intelligence has high accuracy rates in image processing algorithms and artificial intelligence in diagnosing different areas of venous sinus thrombosis. This data could have critical importance in clinical practice.

Key words: Dural sinus thrombosis, Diagnosis, Artificial Intelligence, Magnetic Resonance Imaging.

Resumen

Antecedentes: La trombosis del seno dural (TSD) es una afección grave que debe diagnosticarse con resonancia magnética (RM) y tratarse lo antes posible. Nuestro objetivo era evaluar el valor diagnóstico de los algoritmos de procesamiento de imágenes y la inteligencia artificial en el diagnóstico y la localización de la trombosis del seno venoso.

Métodos: Se realiza un estudio transversal analítico-descriptivo y retrospectivo entre 2020-2022 sobre historias clínicas de pacientes con sospecha de trombosis venosa cerebral a los que se les realizó imagen 3DMRV y secuencias T2WI. Las imágenes coronales y sagitales T2WI de los pacientes se obtuvieron del sistema PACS del Hospital Kashani. Para mejorar el diagnóstico de la trombosis venosa cerebral, se utilizaron las áreas marcadas en las imágenes T2 sagital y coronal y la imagen 3D MRV del paciente para detectar la presencia de trombosis del seno venoso y enseñar el algoritmo inteligente. En la primera etapa, se introdujeron en el software PYTHON imágenes de 100 muestras estándar de RM sagital y coronal de los senos venosos cerebrales para el entrenamiento del software. En la etapa de evaluación de la trombosis (prueba), se proporcionaron al algoritmo las imágenes T2 sagitales y coronales del paciente, y el algoritmo segmentó de forma inteligente las áreas sospechosas de trombosis. A continuación, se evaluó la imagen MRV 3D del paciente para confirmar el resultado. Utilizando este entrenamiento, el programa debería identificar el área de trombosis en la imagen MRV 3D del paciente con la precisión adecuada.

Resultados: La precisión de la inteligencia artificial en el diagnóstico de la trombosis sagital superior fue del 99,1%, y su precisión para el seno sigmoideo derecho, el seno sigmoideo izquierdo y el seno transversal derecho e izquierdo fue del 75,8%, 73,6%, 71,5% y 70,4%, respectivamente.

Conclusiones: Demostramos que la inteligencia artificial tiene altas tasas de precisión en algoritmos de procesamiento de imágenes e inteligencia artificial en el diagnóstico de diferentes áreas de trombosis del seno venoso. Estos datos podrían tener una importancia crítica en la práctica clínica.

Palabras clave: Trombosis del seno dural, Diagnóstico, Inteligencia Artificial, Resonancia Magnética.

Cite as: Jamalipour Soufi G, Kafieh R, Davanian F, Adibi I, Ramezani N, Hekmatnia A, et al. Evaluation of the diagnostic value of image processing algorithms and artificial intelligence in diagnosing and locating venous sinus thrombosis compared to 3D, MRV, T2WI sequences. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 89-94 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.89

Introduction

Dural sinus thrombosis (DST) is the occlusion of a dural sinus by a blood clot that could result in brain congestion^{1,2}. The epidemiology of DST is different in various studies, but it has been estimated to be between 2 and 5 per million per year^{3,4}. It has also been shown that DST is relatively common in Iran. In more than 70% of cases, this complication is caused by an underlying disease in one of the body's organs that must be treated for the primary cause⁵.

Important veins in the brain include superior and inferior cerebral veins, superficial middle cerebral veins, the great cerebral vein (of Galen), internal cerebral veins, and the superior and inferior cerebellar veins⁶. The blood collected by these veins eventually enters the internal jugular vein at the base of the skull⁷.

Risk factors for DST include all conditions that can lead to a hypercoagulable state, such as pregnancy, obesity, cancer, and tumors. Other risk factors include antiphospholipid syndrome, C and S protein deficiency, antithrombin III deficiency, factor V Leiden mutation, collagen vascular diseases such as lupus, granulomatosis with polyangiitis, Behcet syndrome, and the use of certain drugs such as oral contraceptive pills^{8,9}.

Diagnosis of this disease is based on both clinical assessment and imaging. Symptoms of DST are usually due to increased intracranial pressure and include severe headaches, blurred vision, nausea and vomiting, and even seizures¹⁰. Computed tomography (CT) scans and magnetic resonance imaging (MRI) are generally used to assess DST. DST produces two categories of symptoms that should be considered¹¹. To see the thrombus inside the sinus, a CT scan and a standard MRI should be conducted, as well as an evaluation of the venous system with a CT scan (CTV) or MRI (MRV). Changes in the parenchyma (venous infarction) could also manifest themselves in the form of edema or bleeding (ICH or SAH)³.

MRI, in combination with 3DMRV, is the most sensitive test for DST. On MRI, the appearance of thrombosis varies with its age. Therefore, they are divided into three groups: acute, subacute, and chronic thrombosis¹². Flow void loss, usually seen in T2 images, is a sensitive diagnostic parameter. Thrombosis is detected in MRV images as a high-flow signal disappearance within the sinus¹³.

Diagnosing DST in MRI images using image processing algorithms and artificial intelligence is critical. At present, the diagnosis of this disease is made by radiologists. The diagnostic accuracy could be affected by different factors. On the other hand, artificial intelligence methods have been used in various medical fields, such as brain tumor diagnosis, cancer diagnosis, etc., and have shown positive results¹⁴.

Artificial intelligence has not been used previously in the diagnosis of DST. It could reduce the processing time of images, have high diagnostic values, identify the affected area and detect the presence of thrombosis¹⁵. For intelligent image processing, various software has been utilised so far^{16,17}.

Due to the importance of DST and the critical diagnostic roles of MRI and considering the potentials of artificial intelligence in processing the MRI images and diagnosing the DST, we aimed to evaluate the diagnostic value of image processing algorithms and artificial intelligence in diagnosis and locating venous sinus thrombosis compared to 3DMRV, T2WI sequences.

Methods and material

This is an analytic-descriptive, retrospective cross-sectional study performed in 2020-2022 at Kashani hospital, affiliated with Isfahan University of Medical Science. The current study was conducted on medical records of patients admitted in 2020-2021 in the medical center with suspected cerebral vein thrombosis and subsequently underwent 3DMRV and T2WI sequences imaging. The study protocol was approved by the Research Committee of Isfahan University of Medical Sciences and the Ethics committee has confirmed it (IR. MUI.MED.REC.1400.277).

The inclusion criteria were:

- Complete medical records.
- Patients with clinical presentations of cerebral vein thrombosis.
- Informed consent to participate in this study.

Patients with a lack of consent, incomplete data, or cases with poor-quality images were excluded.

The sampling method of our study was a census including all patients who met the mentioned criteria. Relevant images were extracted by one specific person from the colleagues of this study during the specified time to access this archive and were then interpreted by the project colleagues. Patients' information was anonymised and only used as a final report to improve the diagnostic status.

T2WI coronal and sagittal images of patients were obtained from Kashani Hospital PACS system. After these pictures were reviewed, information was extracted, and venous sinus thrombosis and its variants were positive. The location of the thrombus in the T2WI sequence in the sagittal and coronal view in a clear cross-section was manually marked to be used as Ground Truth images to evaluate the segmentation performance of the proposed intelligent algorithm. The

final confirmation of the presence of venous thrombosis was obtained by examining the three-dimensional image of MRV in the sagittal and coronal view of the patient by a specialist physician.

To improve the diagnosis of cerebral venous thrombosis, the areas marked in sagittal, coronal T2 images, and the patient MRV 3D image were used for the presence of venous sinus thrombosis to teach the intelligent algorithm. In the first stage, images of 100 standard sagittal and coronal MRI samples from the brain's venous sinuses were entered into the PYTHON software for software training. In the second stage, images of several standard cases and several instances of venous sinus thrombosis were given to the software in the blind form to evaluate and validate its ability to detect and differentiate.

In the thrombosis evaluation stage (test), the patient's sagittal and coronal T2 images were given to the algorithm, and the algorithm intelligently segments the areas suspected of thrombosis. We then evaluated the patient's MRV 3D image to confirm the final result. Using the training, the program should identify the thrombosis area in the patient's MRV 3D image with appropriate accuracy.

Model:

The proposed architecture is illustrated in **Figure 1**. A DensNet subnetwork is used as the encoder network in DoubleU-Net, followed by a DensNet decoder network. The differences between DoubleU-Net and U-Net are the use of DensNet in the first network (NETWORK 1), the ASPP in the second, and the decoder block in the third network (NETWORK 2). NETWORK 1 and NETWORK 2 encoders and decoders use squeeze-and-excite blocks [21]. By multiplying the output of NETWORK 1 by the input of the same network, element-wise multiplication is performed. NETWORK 2 uses ASPP and squeeze-and-excite blocks as its only differences from DoubleU-Net. There are no changes to the other components. NETWORK 1 generates a predicted mask (Output1) by feeding the input image to the modified U-Net. This output is then multiplied by the input image and the mask to create another mask (Output2), which is then input to the second modified U-Net. To compare the intermediate mask (Output1) with the final predicted mask (Output2), we concatenate the two masks (Output1 and Output2). By retrieving the input image and its corresponding mask again and concatenating with Output2, we can improve the output feature map produced by NETWORK 1. In the proposed architecture, we use two U-Net architectures to accomplish this. According to the proposed networks, squeeze-and-excite blocks reduce redundant information and pass the most pertinent information. Feature maps can be extracted with ASPP, leading to high-resolution feature maps that show superior performance¹⁸ in modern segmentation architectures.

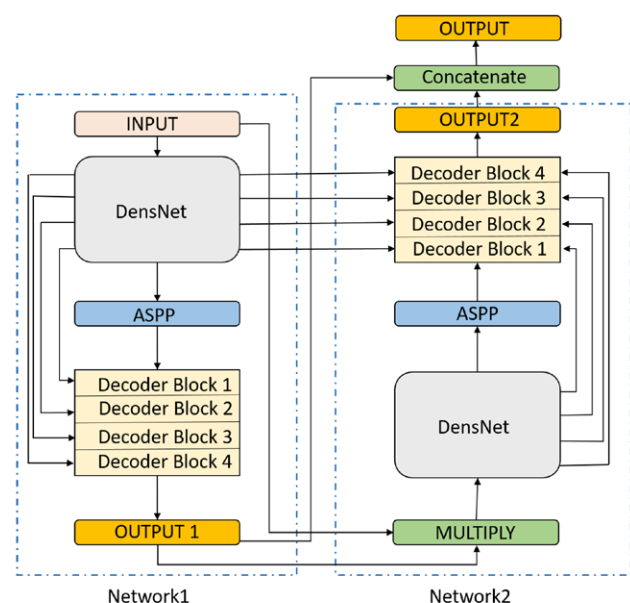
Encoder Explanation:

The first encoder in DoubleU-Net (encoder1) uses pre-trained DensNet, whereas the second encoder (encoder2), is built from scratch. In each encoder, information from the input image is encoded. In encoder2, each encoder block performs a 3x3 convolution, followed by a batch normalization. Regularizing the model and reducing the internal covariant shift are the benefits of batch normalization. In this model, nonlinearity is introduced through the application of a Rectified Linear Unit (ReLU) activation function. Feature maps are enhanced by an enhancement block that squeezes and excites. After max-pooling, the spatial dimension of the feature maps is reduced with a 2 by 2 window and stride 2.

Decoder Explanation:

The decoders for the entire U-Net network are modified slightly from that of the original U-Net, as seen in **Figure 1**. By performing two 2-by-2 bilinear upsamplings on the input feature maps, each decoder block doubles the output dimension of the feature maps. To create the output feature maps, we concatenate the appropriate skip connection feature maps together. As opposed to the first decoder, which only uses skip connections from one encoder, the second encoder uses skip connections from both encoders, thereby enhancing the quality of the output feature maps and maintaining spatial resolution. In this next stage, we perform two 3-by-3 convolutions followed by batch normalization and ReLU activation. Afterwards, we use excitation and squeeze blocks. Our final step is to apply a sigmoid activation function to the convolution layer, which contributes to generating the masks for the corresponding modified U-Nets.

Figure 1: Block diagram of the modified DoubleU-Net architecture.



Evaluation Indicators

A number of evaluation criteria were used for assessing the model, such as accuracy Equation (1), precision Equation (2), and recall Equation (3) to assess the effectiveness of our method and analyze the accuracy of "TASK" recognition and classification.

$$\text{Accuracy} = \frac{((TP+TN))}{((TP+TN+FP+FN))} \quad (1)$$

$$\text{Precision} = \frac{TP}{(TP+FP)} \quad (2)$$

$$\text{Recall} = \frac{TP}{(TP+FN)} \quad (3)$$

The number of correctly identified "TASK" is determined by the number TP, while the number of incorrectly identified other "TASK" is determined by the number TN. The number of correctly identified other "TASK" is determined by the number FP, and the number of incorrectly identified "TASK" is determined by the number FN. In this case, precision refers to the percentage of correctly predicted "TASK" within the data compared to all of the correct grape leaf samples and the incorrectly predicted correct samples. Referring to the percentage of true correct samples compared to all predicted correct samples, recall means how well all predictions were made. Equation (4) illustrates the harmonic average F1 score of precision and recall used for comprehensive evaluation of the model.

$$\text{F-Measure} = \frac{2 \times \text{Recall} \times \text{precision}}{\text{Recall} + \text{precision}} \quad (4)$$

Training:

As the pre-processing step, all inputs are resized to 256×256 pixels. A data augmentation is then applied to the raw images. This includes translation, Flip-Left-to-Right (FlipLR), Flip-Up-to-Down (FlipUD), and rotate between +30 and -30 degree. The images are divided into subsets of 80% and 20% of the total number of samples

for training and test to train the network, respectively. Due to the lack of data in this dataset, the allocated data for the train is also divided for validation (10% of train) during the training process. The number of epochs was 50 with a batch size of 32 and an Adam [42] optimizer. The initial learning rate of 0.008 was served. The network was trained using the binary cross-entropy loss function, and the training process was conducted on the Google Colab graphics processing unit.

Results

The codes were entered into PYTHON software. The accuracy of artificial intelligence in diagnosing superior sagittal thrombosis was 99.1%, and its accuracy for right sigmoid sinus, left sigmoid sinus, right and left transverse sinus were 75.8%, 73.6%, 71.5%, and 70.4% respectively (Table I).

Discussion

In this research, we evaluated the use of image processing algorithms and artificial intelligence in diagnosis and locating venous sinus thrombosis compared to 3D, MRV, and T2WI sequences. Based on the results of our study, the accuracy of artificial intelligence in diagnosing superior sagittal thrombosis was 99.1% and its accuracy for right sigmoid sinus, left sigmoid sinus, and right transverse sinus was 75.8%, 73.6%, and 71.5% respectively.

These data show the effectiveness of image processing algorithms and artificial intelligence in diagnosing venous sinus thrombosis. There have been similar previous studies. In 2013, Phinikaridou and colleagues conducted an experimental study that evaluated image processing algorithms and MRI images in detecting thrombus organization in a murine model of deep vein thrombosis. They showed that magnetization transfer and diffusion-weighted magnetic resonance imaging sequences are promising for staging thrombus composition and could be helpful in guiding medical intervention¹⁸. Kardaras and others performed another study in 2019. They assessed advanced image analysis techniques for pediatric deep vein thrombosis imaging scans. It was indicated that image analysis techniques could accurately diagnose thrombosis¹⁹. These data are in line with the findings of our study.

Table I: Information from artificial intelligence based on different types of cerebral vein.

Type	Precision	Recall	F1-score	Accuracy
Superior sagittal	0.9829	0.9914	0.9871	0.9914
Rt sigmoid	0.8873	0.7581	0.8040	0.7581
Lt sigmoid	0.8332	0.7364	0.7784	0.7364
Rt transvers	0.5115	0.7152	0.5964	0.7152
Lt transvers	0.5589	0.7043	0.5903	0.7043
All left	0.8656	0.8671	0.8616	0.8671
All right	0.8873	0.7581	0.8040	0.7581

The important point is that we evaluated patients with venous sinus thrombosis and indicated that the accuracy of artificial intelligence in diagnosing superior sagittal thrombosis was 99.1%. This could have high clinical values and be used in diagnosing superior sagittal thrombosis. Another study by Ibrahim and colleagues in 2014 emphasized the use of image processing algorithms and artificial intelligence in deep venous thrombosis (DVT)²⁰.

Another point is that most previous studies have assessed using image processing algorithms and artificial intelligence in evaluating DVT^{21,22}. However, in this study, we assessed venous sinus thrombosis. Sheth and others performed a similar analysis in 2018 on 27 patients with dural venous sinus thrombosis. Based on the results of this study, image processing algorithms have high accuracy and clinical values in diagnosing this disease. It was also mentioned that the type and quality of venous collaterals influence outcomes and study results²³. These data are consistent with our findings.

The main results of our study were high accuracy rates of image processing algorithms and artificial intelligence in diagnosing different areas of venous sinus thrombosis. These data could have critical importance in future clinical practice. The limitations of our study were the restricted population size and the conducting of the study in a single center. Multicentric studies on larger populations

could reveal more reliable data. Furthermore, it should be noted that although the PYTHON software helps detect and determine the location of venous thrombosis, there is always a percentage of error and a radiologist's analysis is necessary to see these cases. Because thrombus in the images of different MRA sequences varies according to the time of clot formation and the place of clot formation, and it does not always have a fixed and specific appearance, all information should be used to diagnose CVT.

Conclusion

The accuracy of artificial intelligence in diagnosing superior sagittal thrombosis was 99.1% and its accuracy for the right sigmoid sinus, left sigmoid sinus, and right transverse sinus were 75.8%, 73.6%, and 71.5%, respectively. The main results of our survey were high accuracy rates of image processing algorithms and artificial intelligence in diagnosing different areas of venous sinus thrombosis. These data could have critical importance in clinical practice.

Declaration of Conflicting Interests

The researchers declare that there is no any conflict of interest.

References

1. Al-Sulaiman A. Clinical aspects, diagnosis and management of cerebral vein and dural sinus thrombosis: a literature review. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences*. 2019;7(3):137.
2. Abdalkader M, Shaikh SP, Siegler JE, Cervantes-Arslanian AM, Tiu C, Radu RA, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 patients: a multicenter study and review of literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(6):105733.
3. Taquet M, Husain M, Geddes JR, Luciano S, Harrison PJ. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101061.
4. Kemp MT, Obi AT, Henke PK, Wakefield TW. A narrative review on the epidemiology, prevention, and treatment of venous thromboembolic events in the context of chronic venous disease. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021;9(6):1557-67.
5. Ghosh R, Roy D, Mandal A, Pal SK, Swaika BC, Naga D, et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(3):1039-45.
6. Barbosa Do Prado L, Han C, Oh SP, Su H. Recent advances in basic research for brain arteriovenous malformation. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(21):5324.
7. Eide PK, Valnes LM, Lindstrøm EK, Mardal K-A, Ringstad G. Direction and magnitude of cerebrospinal fluid flow vary substantially across central nervous system diseases. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2021;18(1):1-18.
8. Li H, Cui L, Chen Z, Chen Y. Risk factors for early-onset seizures in patients with cerebral venous sinus thrombosis: a meta-analysis of observational studies. *Seizure*. 2019;72:33-9.
9. Hagerman TK, Joyce KM, Bissonette A. A Review of Rare Etiologies of Altered Mental Status in the Emergency Department. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*. 2022:1-12.
10. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis: an update. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019;19(10):1-9.
11. Ghoneim A, Straiton J, Pollard C, Macdonald K, Jampana R. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Clinical Radiology*. 2020;75(4):254-64.

12. Soufi GJ, Hekmatnia A, Shafieyoun A, Afzali M. The Investigation of the Diagnostic Values of the T2WI Sequence in Cerebral Venous Sinuses Thrombosis in Comparison With 3D MRV. *Acta Medica Iranica*. 2020;383-7.
13. Dmytriw AA, Song JSA, Yu E, Poon CS. Cerebral venous thrombosis: state of the art diagnosis and management. *Neuroradiology*. 2018;60(7):669-85.
14. Mishra A, Ashraf MZ, editors. Using artificial intelligence to manage thrombosis research, diagnosis, and clinical management. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2020: Thieme Medical Publishers.
15. Butova X, Shayakhmetov S, Fedin M, Zolotukhin I, Giancesini S. Artificial Intelligence Evidence-Based Current Status and Potential for Lower Limb Vascular Management. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(12):1280.
16. Fei Y, Hu J, Li WQ, Wang W, Zong GQ. Artificial neural networks predict the incidence of portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(3):439-45.
17. Martins TD, Annichino-Bizzacchi JM, Romano AVC, Maciel Filho R. Artificial neural networks for prediction of recurrent venous thromboembolism. *International journal of medical informatics*. 2020;141:104221.
18. Phinikaridou A, Andia ME, Saha P, Modarai B, Smith A, Botnar RM. In vivo magnetization transfer and diffusion-weighted magnetic resonance imaging detects thrombus composition in a mouse model of deep vein thrombosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(3):433-40.
19. Kardaras K, Apostolou N, Lambrou GI, Sarafidis M, Koutsouris D, editors. Development and Evaluation of Advanced Image Analysis Techniques for Pediatric Deep Vein Thrombosis Imaging Scans. 2019 IEEE 19th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE); 2019: IEEE.
20. bt Ibrahim N, bt Aziz NS, bin Nik Fuad NF, editors. Study of vessel conditions in different categories of weight for Deep Vein Thrombosis (DVT) diagnosis. 2014 IEEE Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES); 2014: IEEE.
21. bt Ibrahim N, bin Nik Fuad NF, bt Aziz NS. Study of vessel conditions in different categories of weight for early-stage of deep vein thrombosis (DVT) diagnosis. *International Journal of Integrated Engineering*. 2014;6(3).
22. Harun NHIM, Ibrahim N, Aziz NS, editors. Strain-elasticity of popliteal vein in pregnancy for early diagnosis of deep vein thrombosis. *TENCON 2017-2017 IEEE Region 10 Conference*; 2017: IEEE.
23. Sheth SA, Trieu H, Liebeskind DS, Saver JL, Szeder V, Jahan R, et al. Venous collateral drainage patterns predict clinical worsening in dural venous sinus thrombosis. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2018;10(2):171-5.

ORIGINAL

Clinical trial on the level of respiratory protection of IIR surgical and FFP2 filtering face masks with and without a peripheral sealing device against COVID-19

Ensayo clínico sobre el nivel de protección respiratoria frente al COVID-19 de las mascarillas filtrantes IIR surgical y FFP2 con y sin dispositivo periférico de sellado

Pere Riutord-Sbert¹ , Thais Cristina Pereira¹ , Teresa Szupiany-Janeczczek² ,
Joan Ernest de Pedro-Gómez^{1,3} , Diego González-Carrasco¹ ,
Pilar Tomás Gil¹ , Angel Arturo López-González^{1,4} , Pål Barkvold⁵ 

1. ADEMA University School, Degree in Dentistry, ADEMA Health Group IUNICS-University of the Balearic Islands, Palma, Balearic Islands, Spain 2. Jagiellonian University, Krakow, Poland 3. Department of Nursing and Physiotherapy, University of the Balearic Islands, Palma, Balearic Islands, Spain 4. Occupational Risk Prevention Service, Balearic Islands Health Service, Palma, Balearic Islands, Spain 5. Department of Oral Surgery and Oral Medicine, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Oslo, Norway

Corresponding author

Pere Riutord-Sbert, PhD, MD, DDS
E-mail: p.riutord@eua.edu.es

Received: 24 - VIII - 2024

Accepted: 22 - IX - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.95

Abstract

Introduction ad aim: A significant number of professionals in high-risk situations have been infected by COVID-19, due to a lack of adequate respiratory protective equipment or to poor peripheral sealing fits. The main aim of this study was to determine whether there are statistically significant differences in the level of respiratory protection in high-risk situations against contagion from COVID-19 or other harmful biological agents regarding the use of type IIR surgical face masks (SFM) and filtering face masks (FFP2) used either individually with or without the ADEMA MAS SAFER sealing device (AMS) or simultaneously, through qualitative fit tests.

Methods: The device proposed is a thermoplastic resin ring composed of a reusable, biodegradable polylactic acid designed to be used in a healthcare environment. Qualitative fit tests were conducted using a sodium saccharin solution to evaluate respiratory protective equipment in professionals in hospital, emergency, and early childhood centers.

Results: Only 5% of individuals who carried out the fit test on the SFM with the AMS sealing device and 7.5% of those who used the FFP2 with the AMS sealing device perceived the sweet taste of the sodium saccharin; whereas 100% of those who carried out the test with the SFM without the AMS sealing device, 100% of those who used the double FFP2 and SFM simultaneously, and 95% of those who used the FFP2 without the AMS sealing device perceived the sweet taste of the sodium saccharin ($p\text{-value} < 2.2 \cdot 10^{-16}$).

Conclusions: Therefore, the use of a personalized polylactic acid peripheral sealing device together with a filtering or surgical mask significantly provides a high level of respiratory protection in high-risk situations against contagion from COVID-19 or other biological agents.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, aerosols, face masks.

Resumen

Introducción y objetivos: Un número significativo de profesionales en situaciones de alto riesgo se ha infectado de COVID-19 debido a la falta de equipos de protección respiratoria adecuados o a un sellado periférico deficiente. El principal objetivo de este estudio fue determinar si existen diferencias estadísticamente significativas en el nivel de protección respiratoria en situaciones de alto riesgo contra el contagio de COVID-19 u otros agentes biológicos nocivos en relación con el uso de mascarillas quirúrgicas tipo IIR (SFM) y mascarillas filtrantes (FFP2), utilizadas de manera individual, con o sin el dispositivo de sellado ADEMA MAS SAFER (AMS), o simultáneamente, mediante pruebas de ajuste cualitativas.

Metodología: El dispositivo propuesto es un anillo de resina termoplástica compuesto por un ácido poliláctico reutilizable y biodegradable, diseñado para su uso en entornos sanitarios. Se realizaron pruebas de ajuste cualitativas utilizando una solución de sacarina sódica para evaluar el equipo de protección respiratoria en profesionales de hospitales, servicios de emergencia y centros de educación infantil.

Resultados: Solo el 5% de los individuos que realizaron la prueba de ajuste con la SFM y el dispositivo de sellado AMS, y el 7,5% de aquellos que usaron la FFP2 con el dispositivo de sellado AMS, percibieron el sabor dulce de la sacarina sódica; mientras que el 100% de los que realizaron la prueba con la SFM sin el dispositivo de sellado AMS, el 100% de los que usaron tanto la FFP2 como la SFM simultáneamente, y el 95% de los que usaron la FFP2 sin el dispositivo de sellado AMS percibieron el sabor dulce de la sacarina sódica ($p\text{-value} < 2.2 \cdot 10^{-16}$).

Conclusiones: Por lo tanto, el uso de un dispositivo de sellado periférico personalizado de ácido poliláctico junto con una mascarilla filtrante o quirúrgica proporciona un nivel de protección respiratoria significativamente alto en situaciones de alto riesgo contra el contagio de COVID-19 u otros agentes biológicos.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, aerosoles, mascarillas.

Cite as: Riutord-Sbert P, Cristina Pereira T, Szupiany-Janeczczek T, de Pedro-Gómez JE, González-Carrasco D, Tomás Gil P, et al. Clinical trial on the level of respiratory protection of IIR surgical and FFP2 filtering face masks with and without a peripheral sealing device against covid-19. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 95-105 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.95

Introduction

The pandemic situation caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS Cov-2), or Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), made the use of face masks compulsory for the general public, in order to limit the spread of viral particles through respiratory activity, by blocking the inhalation of contagious particles¹. A variety of professionals make up a highly exposed, greatly vulnerable group to COVID-19, including healthcare workers, emergency teams, and early childhood education staff, due to the nature of their work². The Occupational Safety and Health Administration (OSHA) in the United States of America (USA) classifies these professionals as having a “very high risk” of infection³. Thus, new protective requirements have been implemented, with the recommended use of filtering face masks replacing the surgical face masks previously used by these professionals⁴. However, a major challenge when using these masks is achieving a proper fit, which is a critical factor in the design of face masks against COVID-19 and other contagious pathogens. Due to their standardized, non-individual nature, FFP masks only achieve an optimal fit in 10-20% of users⁵.

With regard to the Respiratory Protective Equipment (RPE) that exposed professionals should use, according to European regulations there are three types: surgical face masks that are classified as Type I, II, and IIR, regulated by EN 14683: 2019 + AC: 2019⁶; filtering face masks that are classified as FFP1, FFP2, and FFP3, regulated by EN 149: 2001 + A1: 2009⁷; and double face masks that encompass the technical and functional properties of both surgical and filtering face masks, and as such comply with both Regulations⁸. There is reason to believe that the simultaneous use of both face masks could compromise the user's ability to breathe, as air would have to go through both tissues while both breathing in and out. However, one study showed that the use of a surgical mask together with an FFP respirator provided greater respiratory protection⁹. A recent review of the literature recommended surgical masks as the standard protective device for healthcare workers, especially for workers performing non-medical work, as these masks seem to have the same effectiveness as N95 respirators, which correspond to FFP2 in the United States. Additionally, surgical masks are less costly, more comfortable, and require less breathing effort¹⁰.

Nevertheless, fit is the main factor that needs evaluation when verifying the ability of a mask or respiratory protective equipment to reduce the inhalation and propagation of fine particles¹¹. Previous studies have shown that the benefit of using materials that offer high filtration efficiency is probably reduced or significantly cancelled out if the mask is used with a poor fit¹² and that an ineffective face seal is the main cause of air contamination through

masks¹³. Prior studies demonstrated that the use of fitting devices⁸, adhesives¹³, and orthopedic devices¹⁴ over a surgical mask or a filtering mask can improve the mask's protection against simulated aerosols, which could increase their protection against airborne viruses.

A study conducted at ADEMA University School – University of the Balearic Islands – presented ADEMA MASK SAFER (AMS), a personalized peripheral sealing device to be used jointly with type IIR surgical face masks (SFM), demonstrating 95% effectiveness in the protection of people against simulated aerosols, as opposed to an effectiveness of 0% for the SFM alone. Further, the study showed that the combination of AMS over a surgical face mask (SFM + AMF) was certified as Personal Protective Equipment by a laboratory authorized by the National Accreditation Bodies in Spain [*Entidades Nacionales de Acreditación en España* (ENAC)]. The device is a ring of thermoplastic resin obtained from corn starch based on polylactic acid (PLA) which is suitable for medical use as well as being reusable (it can be disinfected with 0.1% sodium hypochlorite) and biodegradable. The AMS is manufactured in three standard sizes (small, medium, and large) and can be adapted by finger pressure on the face of each individual by pre-heating to 60° C. Thereby, the AMS becomes a personalized peripheral sealing device individually adjusted to the measurements and facial profile of each user over a mask⁸ (Figure 1).

Figure 1: Subject using the AMS personalized peripheral sealing device, designed at ADEMA University School – University of the Balearic Islands – with a surgical face mask.



Thus, considering the recommended respiratory protective equipment and the importance of an adequate fit in all face masks, the aim of the present clinical trial was to evaluate and compare the level of respiratory protection of type IIR surgical face masks (SFM) and filtering face masks (FFP2) used individually with and without the AMS fitting device or simultaneously using both masks (FFP2 with SFM), through a qualitative fit test in accordance with OSHA regulation 29 CFR 1910.13415, in professionals considered to be highly exposed and vulnerable to COVID-19, such as healthcare staff, emergency teams, and early childhood education staff.

Materials and methods

The present study was approved by the Balearic Islands Ethical Research Committee (CEI-IB) (IB 4259 PI). The people who participated in this study gave their written informed consent. It was also registered as a clinical trial at ClinicalTrials.gov with registration code NCT05079308.

The purpose of the research study was to determine whether there are statistically significant differences in the level of respiratory protection in high-risk situations against contagion from COVID-19 or other harmful biological agents in subjects using filtering masks (FFP2) with or without a peripheral sealing device (AMS), Type IIR surgical face masks (SFM) with or without AMS, and subjects using the FFP2 simultaneously with the SFM.

Sample size calculation

First of all, a calculation of the sample size was performed on the number of individuals per group, with the expected effect size estimated to be 0.8 from a previous pilot study. A significance level of 0.05 and a contrast power value of 85% were used. A large effect size was assumed ($f=0.8$) and the size of each group was set at 30, which resulted in a minimum number of 29 individuals in each of the groups.

Recruitment of participants

For this study, a total of 210 people were selected. The inclusion criteria were as follows: people familiar with the use of masks, lack of systemic diseases, between 18 and 65 years of age, lack of evident facial hair, and having signed the informed consent form approved by the CEI-IB. The exclusion criteria consisted of: people unfamiliar with the use of masks, allergy or intolerance to sodium saccharin or other materials used in the study, relevant systemic diseases, under 18 or over 65 years old, and the presence of a beard, sideburns, moustache or any other evident face alteration. Pregnancy was excluded from the study as was refusal to sign the informed consent form approved by the CEI-IB.

Participants were recruited from different settings to achieve great diversity and to control for representativity bias. They were selected from ADEMA University School

- UIB, the nursing staff in the Infectious Diseases Service at Son Espases University Hospital, the 112 Emergency Service in the Autonomous Community of the Balearic Islands, and the Directorate General for Planning and Centers of the Regional Ministry of Education (Balearic Islands, Spain). Participants were randomly assigned to one of the five groups and subgroups after agreeing to participate in the study voluntarily and freely by signing the informed consent form approved by the CEI-IB.

Qualitative fit test

To evaluate the fit of the respiratory protective equipment with and without the AMS personalized peripheral sealing device, a sweetness sensitivity test was performed using the 3M Qualitative Fit Test Apparatus FT-10 (Saint Paul, Minnesota, U.S.), which complies with the current standards of the Occupational Security and Health Administration (OSHA), in accordance with the protocol described in a previous study by ADEMA University School - UIB⁸.

Manufacture of the ADEMA MASK SAFER (AMS) thermoplastic device

ADEMA University School - UIB is an institution that has been authorized to manufacture healthcare products, and as such carried out the design and manufacture of the ring-shaped polylactic acid thermoplastic resin device. The device is manufactured using a 3D printer cara Print 4.0 (Kulzer Hanau, Germany) after being designed using Blender 3D software. Although it comes in standard sizes, it is a thermoplastic ring that when heated (by submerging in hot water at 60°C for 1-2 min) can be adapted by finger pressure to the face of each individual, hardening after 15-20 seconds as it cools to room temperature. After this procedure, the ring retains the exact shape of the facial surface, resulting in a personalized device fitted to the anatomical characteristics of each individual. After shaping the device, it can be adjusted to users wearing a type IIR surgical face mask (SFM) or a filtering face mask (FFP2) by placing the mask's elastic bands or an accessory elastic over the hooks of the device.

Sensitivity test

In order to verify the qualitative fit of each of the groups and subgroups in the clinical trial, the 3M Qualitative Fit Test Apparatus FT-10 Kit (Saint Paul, Minnesota, U.S.) was used, consisting of a hood, collar, and nebulizers, complying with the current OSHA standard.

Before performing the actual fit test, a sensitivity test was carried out to ensure the subject was able to taste the sweetness by using minimal concentrations of sodium saccharin (0.83 grams of sodium saccharin USP in 100 ml of water). The subject placed the hood in such a way as to leave 15 cm between their face and the screen, without using the face mask, and was invited to breathe normally through their mouth with their tongue slightly extended and to raise their hand if they tasted the saccharin-sensitive solution. The nebulizer was held

vertically in the circular opening in the screen of the hood to dissipate the aerosol inside by pressing the nebulizer in sets of 10 times (maximum 30 times), until the subject was able to detect the sweet solution in their oral cavity. In each subject, the number of nebulizer squeezes necessary until they could detect the sweet taste of the solution was noted. Subjects who were unable to taste the sensitivity solution after 30 squeezes of the nebulizer were excluded from the research study and considered not sensitive. In affirmative cases, the subject rinsed their mouth with water and waited 15 minutes before performing the actual fit test⁶.

Fit test

For the fit test, a solution of concentrated sodium saccharin (83 grams of sodium saccharin USP in 100ml of water) was used following the same technique described above. The respiratory protective equipment was placed on the facial surface of the individual 5 minutes before the fit test to ensure proper adaptation. The hood and collar were placed on the individual as described in the sensitivity test, and the nebulizer was squeezed the same number of times as indicated in the sensitivity test for the same individual. After 30 seconds, the nebulizer was squeezed half the number of times and this procedure was repeated every 30 seconds until the end of the test, with a total duration of seven minutes (**Figure 3**). In general, during the qualitative fit test, a total of seven mobility exercises were performed, each lasting 60 seconds, and the nebulizer was squeezed every 30 seconds:

- Phase 1: normal breathing
- Phase 2: slow, deep breathing
- Phase 3: breathing while shaking their head
- Phase 4: breathing while nodding
- Phase 5: breathing while reciting the alphabet
- Phase 6: breathing while bending up and down from the waist.
- Phase 7: normal breathing

If the fit test was completed within the seven minutes without the individual detecting the sweet taste, the respiratory protective equipment seal was considered optimum or adequate and the experiment was classified as a PASS. If the subject detected the sweet taste before the seven minutes, the fit was considered inadequate and was classified as a FAIL, noting the time taken to detect the sweet taste according to the protocol of the 3M FT-10 fit test⁶ (**Figure 2**).

Statistical analysis

The purpose of the study was to determine whether there are statistically significant differences in the level of respiratory protection in situations of high risk of contagion from COVID-19 or other harmful biological agents in subjects using filtering face masks (FFP2) with or without the AMS sealing device, type IIR surgical face masks (SFM) with or without the AMS sealing device, and subjects using the FFP2 simultaneously with the SFM.

Figure 2: Subject with a type IIR surgical face mask with the AMS sealing device taking the qualitative fit test with the hood and nebulizer of the 3M FT-10 fit test Kit.



To this end, a cross-sectional Case-Control study was designed in which the following groups and subgroups were formed:

1. Group 1 FFP2: An initial group that used the FFP2 filtering face masks in which the cases corresponded to the subgroup made up of subjects using the FFP2 filtering face mask with the AMS device (**Subgroup 1a FFP2+AMS**), while the controls corresponded to the subgroup of subjects using the FFP2 filtering face mask without the ADEMA sealing device (**Subgroup 1b FFP2-**).

2. Group 2 SFM: A second group that used type IIR surgical face masks in which the cases corresponded to the subgroup made up of the subjects using the type IIR surgical face mask with the AMS sealing device (**Subgroup 2a SFM+AMS**), while the controls corresponded to the subgroup of subjects who only used the type IIR surgical face mask without the AMS sealing device (**Subgroup 2b SFM-**).

3. Group 3 FFP2+SFM: Finally, a third group that used the FFP2 filtering face mask simultaneously with the type IIR surgical face mask without the AMS sealing device (**Subgroup 3 FFP2- + SFM-**), while the controls corresponded to the subjects who only used one of the two masks without the personalized peripheral sealing device (Subgroup 1b FFP2- and Subgroup 2b SFM-).

In each of the groups, two study variables were established:

I) Categorical variables: **Sex** and **Result**. These are presented by reporting the number of observations and the corresponding percentages.

II) Numerical variables: **Age** and **Sensitivity**. As these did not follow a normal distribution, they are presented by reporting the value of the median and the interquartile range (IQ).

Based on this design, two types of contrast are of interest:

I) **Intragroup**: In the Intragroup contrasts, the results of the Cases and Controls are compared within each group. That is, in Group 1 FFP2, the results of the subjects in Subgroup 1a FFP2+AMF must be compared to Subgroup 1b FFP2-. Similarly, in Group 2 SFM, the results of Subgroup 2a SFM+AMS must be compared to those of Subgroup 2b SFM-. Finally, in Group 3 FFP2+SFM, the contrast must be compared between Subgroup 3 FFP2- + SFM- and Subgroups 1b FFP2- and 2b SFM-.

II) **Intergroup**: Meanwhile, in the Intergroup contrasts, the Case results of the different groups must be compared. That is, the results of the subjects in Subgroup 1a FFP2+AMS with the results of the subjects in Subgroup 2a SFM+AMS; the results of the subjects in Subgroup 1a FFP2+AMS with those of the subjects in Subgroup 3 FFP2- + SFM-; and, lastly, the results of the subjects in Subgroup 2a SFM+AMS with the results of the subjects in Subgroup 3 FFP2- + SFM-.

In order to ensure there was no bias in the selection of subjects, before performing these contrasts between results, it was necessary to determine whether the groups and subgroups involved in each contrast were duly balanced in terms of distributions by age, sex, and sensitivity. As neither age nor sensitivity follow a

normal distribution in any of the groups or subgroups, the comparisons needed to be performed using a non-parametric test, in this case the Mann-Whitney Test. For the age comparison, the Shapiro-Wilk Normality Test was used, the result of which indicated it does not follow a normal distribution, so the Mann-Whitney Test was used to compare the medians of the subgroups. To compare differences between men and women in both subgroups, the Proportions Test was used with a continuity correction. For the comparison of the means of the sensitivities of the subgroups, the Mann-Whitney Test was used. For the comparison of results, Fisher's Exact Test was used (significant comparison $p\text{-value} < 2.2 \cdot 10^{-16}$, with a power of 100%).

Results

Intragroup comparisons

In the intragroup comparisons, based on the reported p-values, there are no statistically significant differences in distributions by sex, age, or sensitivities between Cases and Controls within each group (Groups 1 FFP2, 2 SFM, and 3 FFP2+SFM), which indicates that the subgroups are balanced and can be compared. However, the proportion of subjects who PASSED the sealing test is significantly higher ($p\text{-value} < 2.2 \cdot 10^{-16}$ and power of 100%) in the subgroups that used the AMS sealing device (Subgroups 1a FFP2+AMS 92.5% and 2a SFM+AMS 95%), whereas no significant differences were observed ($p\text{-value} = 0.55$) between the results of subjects with FFP2 and SFM face masks used simultaneously (Subgroup 3 FFP2- + SFM- 0%) and those who used only one of them without the device (Subgroups 1b FFP2- 5% and 2b SFM- 0%) (**Table I**).

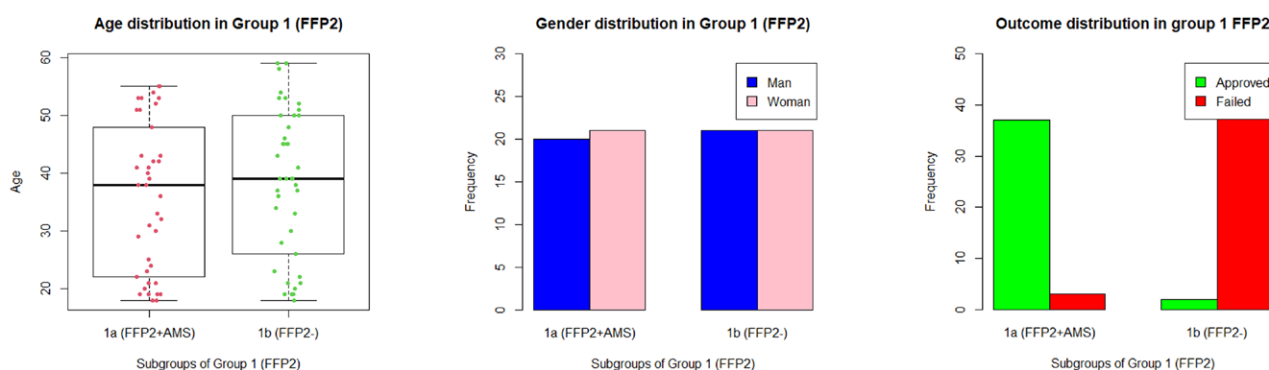
Table I: Results of intragroup comparisons (Group 1 FFP2, Group 2 SFM, and Group 3 FFP2+SFM): Cases and controls and p-value. Contrasts according to type of face mask with or without the AMS sealing device, sex, age and result. (FFP2: Filtering Face Piece; SFM: IIR Surgical Face Mask; AMS: Adema Mask Safer; FFP2-: FFP2 without AMS; SFM-: SFM without AMS; FFP2+SFM: FFP2 and SFM; FFP2- + SFM-: FFP2 without AMS + SFM without AMS).

Intragroup comparisons	Cases	Controls	p-value
1 FFP2	1a FFP2+AMS	1b FFP2-	
Sex	20 M (49%), 21 F (51%)	21 M (50%), 21 F (50%)	1
Age	Median= 38, IQ= (22,48)	Median= 39, IQ= (26.5,49.5)	0.4465
Sensitivity	Median= 10, IQ= (10,10)	Median= 10, IQ= (10,10)	1
Result	Pass = 37 (92.5%) Fail = 3 (7.5%)	Fail = 2 (5%) Fail = 38 (95%)	$<2.2 \cdot 10^{-16}$
2 SFM	2a SFM+AMS	2b SFM-	
Sex	21 M (50%), 21 F (50%)	21 M (49%), 22 F (51%)	1
Age	Median= 27, IQ= (21,38.25)	Median= 29, IQ= (19,42)	0.8879
Sensitivity	Median= 10, IQ= (10,10)	Median= 10, IQ= (10,10)	0.05618
Result	Pass = 38 (95%) Fail = 2 (5%)	Pass = 0, Fail = 40 (100%)	$<2.2 \cdot 10^{-16}$
3 FFP2+SFM	3 FFP2- + SFM-	1b FFP2- o 2b SFM-	
Sex	21 M (50%), 21 F (50%)	42 M (50%), 42 F (50%)	1
Age	Median= 40.5, IQ= (28,47)	Median= 36, IQ= (21,46)	0.3037
Sensitivity	Median= 10, IQ= (10,10)	Median= 10, IQ= (10,10)	1
Result	Pass = 0 (0%) Fail = 40 (100%)	Pass = 2 (2.5%) Fail = 78 (97.5%)	0.55

In the Intragroup Comparison for Group 1 FFP2, Cases (1a FFP2+AMS: FFP2 mask with the AMS device) *versus* Controls (1b FFP2-: FFP2 mask without the AMS device), the Shapiro-Wilk normality Test was used for comparison between ages, the result of which indicated it does not follow a normal distribution, so the Mann-Whitney Test was employed to compare the medians of the subgroups, which are not statistically significant. In order to compare differences between men and women in both subgroups, the Proportions

Test was used with a continuity correction, turning out to be non-significant. For the comparison of the means of the sensitivities of the subgroups, the Mann-Whitney Test was used, producing non statistically significant results. For the comparison of results, Fisher's Exact Test was performed, demonstrating that the proportion of Passes is significantly greater in Subgroup 1a FFP2+AMS (92.5%) in comparison to Subgroup 1b FFP2- (5%) ($p\text{-value} < 2.2 \cdot 10^{-16}$, with a power of 100%) (**Figure 3**).

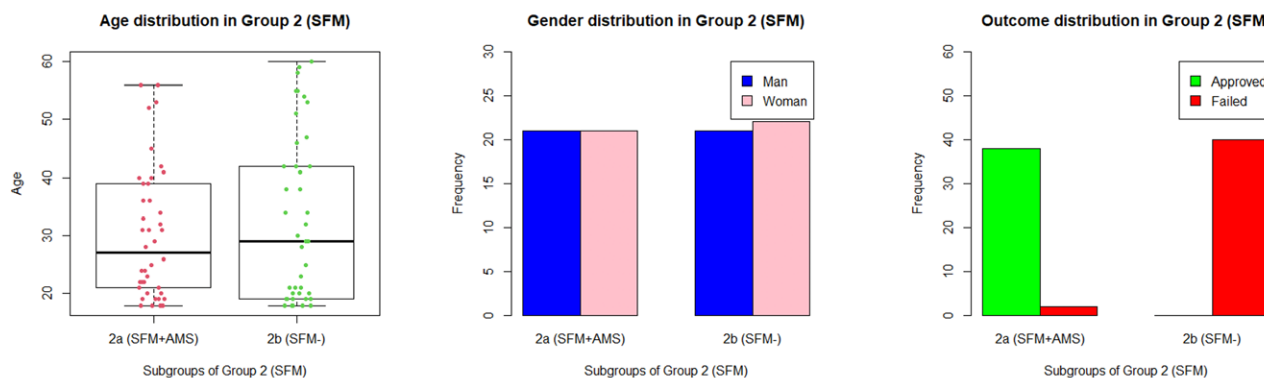
Figure 3: Intragroup Comparison Group 1 FFP2. Cases (1a FFP2+AMS: FFP2 mask with the AMS device) vs Controls (1b FFP2-: FFP2 mask without the AMS device).



In the Intragroup comparison for Group 2 SFM, Cases (2a SFM+AMS: Type IIR surgical mask with the AMS device) *versus* Controls (2b SFM-: Type IIR surgical mask without the AMS device), the Shapiro-Wilk Normality Test was used for comparison between ages, the result of which indicated it does not follow a normal distribution, so the Mann-Whitney Test was employed to compare the medians of the subgroups, which are not statistically significant. In order to compare differences between men and women in both subgroups, the Proportions Test was

used with a continuity correction, turning out to be non-significant. For the comparison of the means of the sensitivities of the subgroups, the Mann-Whitney Test was used, producing non statistically significant results. For the comparison of results, Fisher's Exact Test was performed, demonstrating that the proportion of Passes is significantly greater in subgroup 2a SFM+AMS (95%) in comparison to Subgroup 2b SFM- (0%) ($p\text{-value} < 2.2 \cdot 10^{-16}$, with a power of 100%) (**Figure 4**).

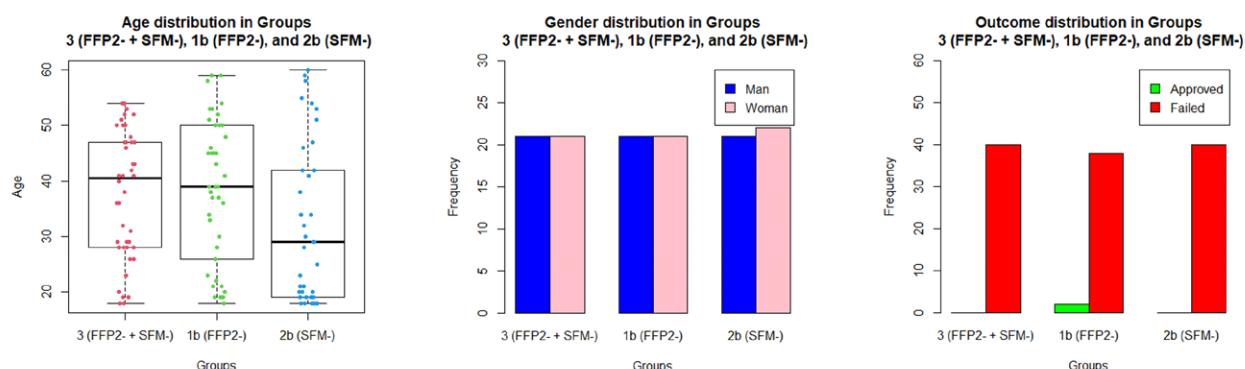
Figure 4: Intragroup Comparison Group 2 SFM. Cases (2a SFM+AMS: Type IIR surgical mask with the AMS device) vs Controls (2b SFM-: Type IIR surgical mask without the AMS device).



In the Group 3 FFP2+SFM Intragroup comparison of Cases (3 FFP2- + SFM-: FFP2 and type IIR surgical masks simultaneously) versus Controls (1b FFP2-: FFP2 mask without the ADEMA device; and 2b SFM-: Type IIR surgical mask without the AMS device), the Shapiro-Wilk Normality Test was used for comparison between ages, the result of which indicated it does not follow a normal distribution, so the Mann-Whitney Test was employed to compare the medians of the subgroups, which are not statistically significant. In order to compare differences between men

and women in both subgroups, the Proportions Test was used with a continuity correction, turning out to be non-significant. For the comparison of the means of the sensitivities of the subgroups, the Mann-Whitney Test was used, producing non statistically significant results. For the comparison of results, Fisher's Exact Test was performed, demonstrating that there are no significant differences between the proportions of Passes in Subgroup 3 FFP2- + SFM- (0%) and Subgroups 1b FFP2- (5%) and 2b SFM- (0%) (p -value = 0.5518) (Figure 5).

Figure 5: Intragroup Comparison Group 3 FFP2+SFM. Cases (3a FFP2- + SFM-: FFP2 and type IIR surgical masks simultaneously) vs Controls (1b FFP2-: FFP2 mask without the ADEMA device; and 2b SFM-: Type IIR surgical mask without the AMS device).



Intergroup Comparisons

For the Intergroup contrasts, based on the p -values reported, there are no statistically significant differences, and it is also possible to balance the subgroups to be compared. As for the comparisons of the results, there are no significant differences (p -value = 1) between the proportion of subjects who passed the test using the FFP2 filtering face mask with the AMS sealing device

(FFP2+AMS 92.5%) and that of the subjects who used the type IIR surgical face mask with the AMS sealing device (SFM+AMS 95%). However, both proportions are significantly greater (p -value < $2.2 \cdot 10^{-16}$) than that of subjects who used both FFP2 face masks and type IIR SFM simultaneously without the AMS device (FFP2- + SFM- 0%) (Table II).

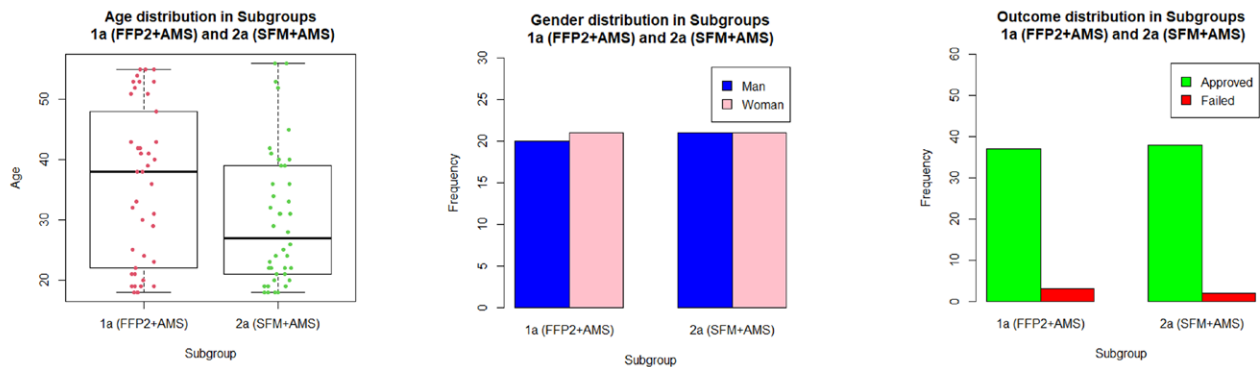
Table II: Results of Intergroup comparisons (1a FFP2+AMS vs 2a SFM+AMS; 1a FFP2+AMS vs 3a FFP2- + SFM-; 3 FFP2- + SFM- vs 2a SFM+AMS): Contrasts according to Subgroup with or without AMS sealing device, sex, age and result. (FFP2: Filtering Face Piece; SFM: IIR surgical Face Mask; AMS: Adema Mask Safer; FFP2-: FFP2 without AMS; SFM-: SFM without AMS; FFP2+SFM: FFP2 and SFM; FFP2- + SFM-: FFP2 without AMS + SFM without AMS).

Intragroup comparisons	Subgroup 1	Subgroup 2	p-value
1a FFP2+AMS vs 2a SFM+AMS	1a FFP2+AMS	2a SFM+AMS	
Sex	20 M (49%), 21 F (51%)	21 M (50%), 21 F (50%)	1
Age	Median = 38 IQ = (22,48)	Median = 27 IQ = (21,38.25)	0.07027
Sensitivity	Median = 10 IQ = (10,10)	Median = 10 IQ = (10,10)	0.1525
Result	Pass = 37 (92.5%) Fail = 3 (7.5%)	Pass = 38 (95%) Fail = 2 (5%)	1
1a FFP2+AMS vs 3 FFP2- + SFM-	1a FFP2+AMS	3 FFP2- + SFM-	
Sex	20 M (49%), 21 F (51%)	21 M (50%), 21 F (51%)	1
Age	Median = 38 IQ = (22,48)	Median = 40.5 IQ = (28,47)	0.5938
Sensitivity	Median = 10 IQ = (10,10)	Median = 10 IQ = (10,10)	1
Result	Pass = 37 (92.5%) Fail = 3 (7.5%)	Pass = 0 Fail = 40 (100%)	< $2.2 \cdot 10^{-16}$
3 FFP2- + SFM- vs 2a SFM+AMS	3 FFP2- + SFM-	2a SFM+AMS	
Sex	18 M (55%), 15 F (45%)	21 M (50%), 21 F (50%)	0.8742
Age	Median = 32 IQ = (28,42)	Median = 27 IQ = (21,38.25)	0.08
Sensitivity	Median = 10 IQ = (10,10)	Median = 10 IQ = (10,10)	0.1332
Result	Passes = 0 (0%) Fails = 32 (100%)	Passes = 38 (95%) Fails = 2 (5%)	< $2.2 \cdot 10^{-16}$

In the Intergroup comparison between Group 1a FFP2+AMS (FFP2 mask with the AMS device) and 2a SFM+AMS (Surgical mask with the AMS device), the Mann-Whitney Test was used for age comparison to compare the medians of the subgroups, which are not statistically significant. To compare differences between men and women between both subgroups, the Proportions Test was employed with a continuity correction, turning out to

be non-significant. For the comparison of the means of the sensitivities of the subgroups, the Mann-Whitney Test was used, producing non statistically significant results. For the comparison of results, Fisher's Exact Test was performed, demonstrating that there are no significant differences between the proportions of Passes in the two subgroups 1a FFP2+AMS (92.5%) and 2a SFM+AMS (95%) ($p\text{-value} = 1$) (Figure 6).

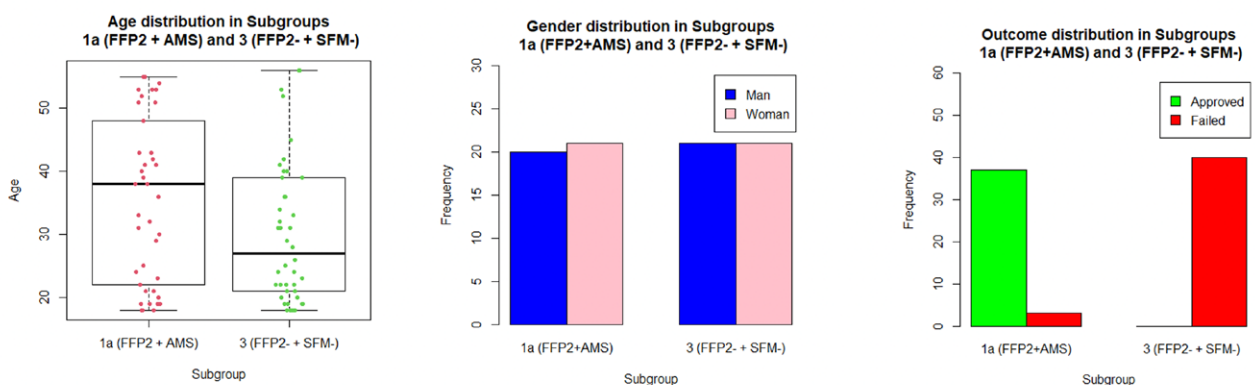
Figure 6: Intergroup Comparison Group 1a FFP2+AMS (FFP2 mask with the AMS device) vs 2a SFM+AMS (Surgical mask with the AMS device).



In the Intergroup comparison between 1a FFP2+AMS (FFP2 mask with the AMS device) and 3 FFP2- + SFM- (FFP2 mask and Surgical mask simultaneously), the Mann-Whitney Test was used to compare the medians of the subgroups, which are not statistically significant. To compare differences between men and women between both subgroups, the Proportions Test was employed with a continuity correction, turning out to be non-significant. For the comparison of the means of the

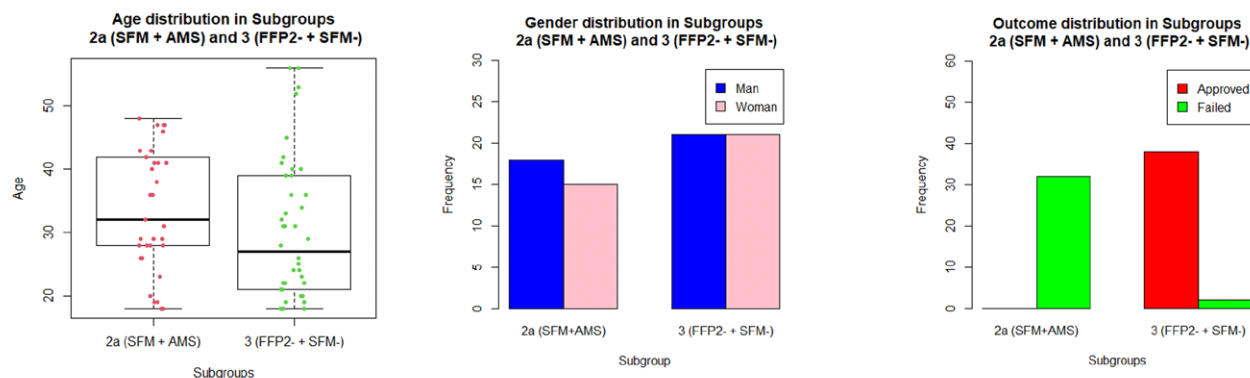
sensitivities of the subgroups, the Mann-Whitney Test was used, producing non statistically significant results. For the comparison of results, Fisher's Exact Test was performed, demonstrating that the proportion of Passes in the subgroup that used the FFP2mask with the AMS device is significantly greater (FFP2+AMS 92.5%) than the Passes in the subgroup that used both FFP2 and surgical masks simultaneously (FFP2- + SFM- 0%) ($p\text{-value} < 2.2 \cdot 10^{-16}$). (Figure 7).

Figure 7: Intergroup Comparison Group 1a FFP2+AMS (FFP2 mask with the AMS device) vs 3 FFP2- + SFM- (FFP2 mask and Surgical mask simultaneously).



In the Intergroup comparison between 3 FFP2- + SFM- (FFP2 mask and Type IIR surgical mask simultaneously) and 2a SFM+AMS (Surgical mask with AMS device), the Mann-Whitney Test was used for age comparison to compare the medians of the subgroups, which are not statistically significant. To compare differences between men and women between both subgroups, the Proportions Test was employed with a continuity correction, turning out to

be not significant. For the comparison of the means of the sensitivities of the subgroups, the Mann-Whitney Test was used, producing non statistically significant results. The proportions of Passes in the subgroup that used the surgical face mask with the AMS device is significantly greater (SFM+AMS 95%) than that of the Passes in the subgroup that used both FFP2 and surgical masks simultaneously (FFP2- + SFM- 0%) ($p\text{-value} < 2.2 \cdot 10^{-16}$) (Figure 8).

Figure 8: Intergroup Comparison Group 2a SFM+AMS (Surgical mask with the AMS device) vs 3 FFP2- + SFM- (FFP2 mask and Surgical mask simultaneously).

In the evaluation of the variables related to 'sex' (Proportion Test with continuity correction), 'age' (Shapiro-Wilk Normality Test and Mann-Whitney Test), and 'sensitivity' (Mann-Whitney Test), the Intragroup and Intergroup values of Cases and Controls are balanced and as such are comparable.

In the evaluation of the 'result' variable (Fisher's Exact Test), the Intragroup and Intergroup values of Cases and Controls are statistically significant when comparing subgroups with the AMS device and subgroups without the device, independently of the type of mask used. Only 5% of individuals who performed the fit test with the type IIR surgical face mask with the AMS device and 7.5% of those who used the FFP2 filtering face mask with said device perceived the sweet taste of the sodium saccharin; however, 100% of the individuals who performed the test with the surgical face mask without the sealing device, 100% of those who used the double FFP2 filtering and IIR surgical face mask simultaneously, and 95% of those who used the filtering face mask without the sealing device perceived the sweet taste of the sodium saccharin ($p\text{-value} < 2.2 \cdot 10^{-16}$).

Discussion

The aim of this clinical trial was to compare the effectiveness of different respiratory protective equipment in preventing the filtration of simulated aerosols, through a qualitative test that follows the regulations of the Occupational Safety and Health Administration (OSHA)¹⁶. The results showed that not all the respiratory protective equipment tested was effective in protecting people when inadequate facial sealing was used. However, when the Adema Mask Safer (AMS) personalized peripheral sealing device was used, it provided a significant improvement in the facial sealing of the masks, displaying an effectiveness of 92.5% when used over filtering face masks (FFP2) and 95% when used over surgical face masks (SFM). These results agree with previous studies that demonstrated that an adequate facial seal provided by a device used over a facial mask is able to offer better protection against air contamination^{8,17}.

Despite the limitations of the present study – the analysis is only qualitative – a previous study showed, through both qualitative and quantitative analysis, that the AMS is an adequate accessory for use over surgical face masks, complying with the requirements established in European regulations for it to be considered Personal Protective Equipment (PPE). The quantitative analysis of the aforementioned study, conducted by an independent ENAC-accredited laboratory, issued an official report to demonstrate that the surgical face mask with the AMS achieved a leak of only 6.5%, which was considered optimum. Further, it improved the effectiveness observed in FFP filtering face masks with prior anthropometric fit, including FFP1 (<25%) and FFP2 (<11%), and was very close to that achieved with FFP3 (<5%)⁸.

Other researchers carried out a study in which 30% of healthcare workers did not pass the qualitative fit test of their facial mask, while 68% did when they used a modified adhesive face mask, although no study has proved this adhesive technology with statistically significant scientific evidence, despite it being marketed by manufacturers¹⁴. Another study examined the impact of a clamp with a rubber band applied over a surgical face mask by subjecting it to quantitative fit tests, revealing improved protection of 45% and 100% in subjects, depending on whether the device was anchored behind the ears or with a clip at the back of the head, respectively, but again without statistically significant results¹⁵.

Regardless of the material of the face masks tested in the present study, the factor that significantly improved effectiveness in protection against filtration of contaminated air was the mask fit on the face of individuals afforded by the AMS. These findings agree with the study by O'Kelly et al.¹² who showed that N95 filtering face masks (compatible with FFP filtering masks in Europe), surgical masks, and cloth masks achieved low fit scores, with little difference in protection recorded between them. Another study suggested that an ineffective seal is the main cause of air contamination of the air breathed among face mask users. In this study, even the use of a surgical mask over an FFP2 mask was not effective in protecting people from detecting the sweet taste of the simulated aerosol¹⁸.

Concomitant use of surgical and FFP2 face masks was proposed as a worthwhile method for extending the shelf life of FFP masks, as the surgical mask would act as an external protective barrier for the other mask¹⁹. One concern about this combination was related to the individual's ability to breathe; however, that study demonstrated that the combination of a surgical and FFP2 mask does not significantly affect physiological load or perceptions of comfort and effort by the user upon breathing. García-Vela et al.⁹ found a better degree of fit when a surgical mask was used over an FFP2 mask which resulted in greater filtration effectiveness and better user protection against exposure to aerosols; however, this does not coincide with the findings in the present study where practically 0% effectiveness is shown. The difference between the results in the aforementioned study and the present one is probably due to the fact that the former used an estimated quantitative analysis of the fit of the previously personalized self-filtering mask.

By way of the strengths of the present study, some robust results can be observed, with significant differences when subjects used the AMS device (marginal lack of fit of 5.0-7.5%), in comparison to the groups and subgroups not using it (lack of fit of 95.0-100%). Further, subject recruitment was carried out in different professional centers, with the participation of professionals in healthcare, emergency services, and early childhood education, in order to achieve great diversity and to control for representativeness bias, with groups in which age, sex, and sensitivity to the sweet taste enabled a balanced comparability between groups and subgroups. As weaknesses of the study, several factors are worth noting: the analysis performed is merely qualitative; the need for a learning process for the adaptation of the AMS device over the subject's facial surface; the use of elastic accessories if the aim is for an optimum fit of the device; and greater difficulty when the AMS device is applied over FFP2 filtering masks, as they are more rigid than surgical masks.

It has been demonstrated that maintaining a safe distance is not enough to protect professionals subjected to a high risk of contamination or contagion from COVID-19²⁹, with a greater likelihood of infection by aerosols present in closed spaces. This proves the airborne transmission of COVID-19 and why a safe distance should be maintained in these risky

situations and why very effective measures should be protocolized in extreme situations, such as the case of dental surgeons and their assistants^{4,30}. The use of face masks is necessary in order to prevent contagion from COVID-19, and peripheral fit and the characteristics of the materials masks are manufactured from must be adequate. There is scientific evidence confirming that these masks are not being used correctly by professionals who are highly exposed and greatly vulnerable to COVID-19. We believe, therefore, that it is necessary to conduct new studies in order to achieve new designs and more appropriate materials for face masks.

Conclusions

In the present study, when face masks were used without the AMS device (SFM surgical face mask, FFP2 filtering face mask, and SFM over FFP2), individuals were able to taste the sweetness within seconds. Since the sweet taste showed contamination inside the mask, it can be concluded that, regardless of mask material, without an adequate peripheral seal, individuals were not protected against the simulated contamination. In contrast, the use of either a surgical or filtering face mask together with a personalized peripheral sealing device provided an adequate peripheral fit and a high level of respiratory protection in these situations of simulated contamination.

Conflict of interest

The authors Pere Riutord-Sbert, Thais Cristina Pereira, Joan Ernest de Pedro-Gómez, Diego González-Carrasco, and Angel Arturo López-González declare a Competing Financial Interest as this research article proposes the use of a personalized peripheral sealing device used with a surgical or filtering face mask, since the aforementioned device was patented by the Spanish Patent and Trademark Office in Madrid, Spain (OEPM Madrid) under the name of *Dispositivo de Ajuste Personalizado para Mascarillas* [Personalized Peripheral Sealing Device for Face Masks] (number P202030543). However, this does not alter our adherence to ACADEMIC JOURNAL OF HEALTH SCIENCES policies on sharing data and materials. Teresa Szupiany-Janeczek and Pål Barkvoll has stated explicitly that there are no conflicts of interest in connection with this article.

Bibliography

1. National Centers for Disease Control and Prevention. Use of cloth face coverings to help slow the spread of COVID-19, 2020. Available: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/diy-cloth-face-coverings.html>
2. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Guo CG, Ma W, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020 Sep;5(9):e475-e483.
3. OSHA. Guidance on Preparing Workplaces for COVID-19. osha.gov [Internet]. Washington DC: Occupational Safety and Health Act; 2020. Available from: <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3990.pdf>
4. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *J Dent Res*. 2020 May;99(5):481-487.
5. Eficacia de la utilización de los equipos de protección respiratoria. Evaluación cuantitativa del ajuste facial en mascarillas autofiltrantes. 2011.. Madrid: FREMAP; 2008. Available from: <https://prevencion.fremap.es/Documentos%20observatorio%20siniestralidad/Estudio%20eficacia%20equipos%20proteccion%20respiratoria.pdf>
6. EN 14683:2019+AC:2019. Medical face masks—Requirements and test methods. standards.cen.eu [Internet]. Brussels: European Committee for Standardization; 2019. Available from: https://standards.cen.eu/dyn/www/f?p=204:110:0:::FSP_PROJECT:69675&cs=1956C06A1BAF887FF462DD56057D34F29
7. EN 149:2001+A1:2009. Respiratory protective devices—Filtering half masks to protect against particles—Requirements, testing, marking. standards.cen.eu [Internet]. Brussels: European Committee for Standardization; 2009. Available from: https://standards.cen.eu/dyn/www/f?p=204:110:0:::FSP_PROJECT,FSP_ORG_ID:32928,6062&cs=1FC98AD34A5EE26A0CB5A6155ED4D6E5E
8. Riutord-Sbert P, Pereira TC, de Pedro-Gómez JE, González-Carrasco D, López-González AA, Barkvoll P. Study of the use of a personalized peripheral sealing device on surgical face masks in high-risk situations against COVID-19. *PLoS One*. 2021 Aug 6;16(8):e0253382.
9. García Vela R, Cabanas Valdés R, Huertas Ríos S, Donat Roca R, Monné Cuevas P, et al. Análisis del ajuste de mascarillas autofiltrantes en combinación con las mascarillas quirúrgicas para la protección del profesional sanitario en su atención a pacientes afectados de SARS-CoV-2 a partir de un estudio experimental. *Arch Prev Riesgos Labor*. 2021 Apr 15;24(2):67-83.
10. Violante T, Violante FS. Surgical masks vs respirators for the protection against coronavirus infection: state of the art. *Med Lav*. 2020 Oct 31;111(5):365-371.
11. O'Kelly E, Arora A, Pearson C, Ward JR, Clarkson PJ. Performing Qualitative Mask Fit Testing Without a Commercial Kit: Fit Testing Which Can Be Performed at Home and at Work. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020 Sep 10:1-5.
12. O'Kelly E, Pirog S, Ward J, Clarkson PJ. Ability of fabric face mask materials to filter ultrafine particles at coughing velocity. *BMJ Open*. 2020 Sep 22;10(9):e039424.
13. Huff RD, Horwitz P, Klash SJ. Personnel protection during aerosol ventilation studies using radioactive technetium (Tc99m). *Am Ind Hyg Assoc J*. 1994;55(12):1144-8.
14. Wardhan R, Brennan MM, Brown HL, Creech TB. Does a Modified Adhesive Respirator Improve the Face Seal for Health Care Workers Who Previously Failed a Fit Test?: A Pilot Study During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *A A Pract*. 2020 Jun;14(8):e01264.
15. Runde DP, Harland KK, Van Heukelom P, Faine B, O'Shaughnessy P, Mohr NM. The "double eights mask brace" improves the fit and protection of a basic surgical mask amidst COVID-19 pandemic. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020 Dec 26;2(1):e12335.
16. Occupational Safety and Health Administration. OSHA 29 CFR 1910.134. osha.gov [Internet]. Washington DC: Occupational Safety and Health Act. Available from: <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.134>
17. Ueki H, Furusawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Imai M, Kabata H, Nishimura H, et al. Effectiveness of Face Masks in Preventing Airborne Transmission of SARS-CoV-2. *mSphere*. 2020; 5:e00637-20.
18. Cooper D, Hinds WC, Price JM, Weker R, Yee HS. Common Materials for Emergency Respiratory Protection: Leakage Tests with a Manikin. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1983; 44(10):720-726. PMID: 6650392
19. Roberge RJ, Coca A, Williams WJ, Palmiero AJ, Powell JB. Surgical mask placement over N95 filtering facepiece respirators: physiological effects on healthcare workers. *Respirology*. 2010 Apr;15(3):516-21.
20. Sommerstein R, Fux CA, Vuichard-Gysin D, Abbas M, Marschall J, Balmelli C, et al. Risk of SARS-CoV-2 transmission by aerosols, the rational use of masks, and protection of healthcare workers from COVID-19. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020; 9:100. PMID:32631450
21. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M, et al. Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:2932.

Autopercepción de las enfermeras gestoras de casos de las Islas Baleares, de su aproximación a la práctica avanzada

Balearic Islands case manager nurses' self-perception of their approach to advanced practice

Nuria Granado-Morey¹, Laura Rodríguez-González² , Joan Ernest De Pedro-Gómez³ ,
Francisco Javier Guerrero-Iborra⁴, Margarita Gómez-Pérez⁵ ,
José Miguel Morales-Asencio⁶ 

1. Enfermera Gestora de Casos Comunitaria del sector Ponent, Gerencia de Atención Primaria de Mallorca. CS: Son Serra-La Vileta
2. Enfermera Gestora de Casos Comunitaria del sector Ponent, Gerencia de Atención Primaria de Mallorca. CS: Son Cladera
3. Profesor adscrito al Departamento de Enfermería y Fisioterapia en la Universitat de les Illes Balears
4. Enfermero de la Gerencia de Atención primaria de Mallorca. CS: Son Cladera
5. Enfermera Gestora de Casos Comunitaria del sector Ponent, Gerencia de Atención Primaria de Mallorca. CS: Casa del Mar
6. Catedrático de la Universidad de Málaga

Corresponding author

Laura Rodríguez González
E-mail: lauragestora13@gmail.com

Received: 25 - VIII - 2024

Accepted: 24 - IX - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.106

Resumen

Objetivo: Conocer la autopercepción de competencias de las Enfermeras Gestoras de Casos del Servicio Balear de Salud.

Metodología: Se realizó un estudio, descriptivo, transversal de base prospectiva. Los datos se recogieron en el marco de una jornada (presencial y/o virtual) en abril 2023, en la que se desarrollaron varias ponencias, con la finalidad de que las Enfermeras Gestoras de Casos pudieran conocer los constructos de los instrumentos, que posteriormente, con la herramienta Lime survey deberían contestar.

Resultados: Participaron un total de 45 Enfermeras Gestoras de Casos, representando un 95,74% del total de EGC de las Islas Baleares. El principal resultado obtenido en cuanto al análisis de las competencias percibidas incluidas en el IECEPA es que las Enfermeras Gestoras de Casos de Baleares consideran que desarrollan una labor como EPA en un 78,6% sobre el 100% del valor competencial medido por el mencionado instrumento.

Conclusiones: La autovaloración del nivel competencial EPA es alta por parte de las EGC. Las EGC perciben que la complejidad de los pacientes que atienden es alta. El estudio avanza en la idea de la necesidad de instaurar un sistema regulado de acceso, acreditación y reacreditación de las competencias EPA para las EGC.

Palabras clave: Gestora de casos, enfermeras, enfermera de práctica avanzada, competencias avanzadas.

Abstract

Objective: To explore the self-perceived competencies of Case Manager Nurses (CMNs) in the Balearic Health Service.

Methodology: A descriptive, cross-sectional prospective study was conducted. Data were collected during a conference (in-person and/or virtual) in April 2023, where several presentations were held. Case Managers Nurses were able to familiarize themselves with the constructs of the instruments and address doubts regarding the role of Advanced Practice Nurse (APN) and the completion of questionnaires using the Lime survey tool on-site. The validated IECEPA instrument was used for measuring self-perceived advanced competencies.

Results: A total of 45 CMNs participated, representing 95.74% of the total CMNs in the Balearic Islands. The main result obtained from the analysis of perceived competencies included in the IECEPA is that CMNs in the Balearic Islands perceive themselves as engaging in advanced practice nursing (APN) at a rate of 78.6%.

Conclusions: There is a need for the regulation of the CMN role as APN in order to fully develop their competencies. Additionally, there is a recognized need to establish an accreditation/reaccreditation system.

Key words: Case Managers, Nurses, Advanced Practice Nursing, advanced competencies.

Cite as: Granado-Morey N, Rodríguez-González L, De Pedro-Gómez JE, Guerrero-Iborra FJ, Gómez-Pérez M, Morales-Asencio JM. Autopercepción de las enfermeras gestoras de casos de las Islas Baleares, de su aproximación a la práctica avanzada. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 106-113 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.106

Introducción

En los últimos años los sistemas sanitarios han tenido que adaptarse a los cambios sociodemográficos y epidemiológicos producidos por el aumento de la esperanza de vida. Como consecuencia directa, se ha producido un aumento de las enfermedades crónicas y de los costes, lo que ha derivado en profundas transformaciones en el sistema sanitario¹. Las enfermeras desarrollan un papel fundamental en los cambios en la atención de salud para lograr sistemas de atención de calidad, seguros, accesibles y centrado en el paciente².

Para abordar la demanda actual de salud aparecen nuevos roles de Enfermera de Práctica Avanzada (EPA)³, que junto con el aumento de competencias, ligado a las titulaciones académicas de posgrado, hace que surjan nuevas oportunidades de desarrollo profesional en enfermería.

La EPA se reconoce por las responsabilidades adquiridas, la implicación en la agilización de los procesos de atención al paciente, el trabajo autónomo e independiente, la respuesta a los colectivos más vulnerables y el uso del conocimiento científico. Además, es un referente para el usuario y el resto de profesionales⁴.

En cada país, el desarrollo de la EPA ha adquirido matices diferentes. En 2020, el Consejo Internacional de Enfermeras (CIE) definió el rol de EPA como: "Enfermeras generalistas o especializadas que han adquirido, a través de una educación de posgrado adicional (mínimo un título de máster), la base de conocimientos de expertos, habilidades para la toma de decisiones complejas y competencias clínicas ampliadas para la práctica avanzada de enfermería, cuyas características están determinadas por el contexto en el que están acreditadas para ejercer"⁵.

Delamaire y Lafortune destacan el papel de la EPA en AP, que ha proporcionado una serie de servicios, tales como servir de primer contacto de los pacientes con dolencias menores y problemas agudos, realizar el seguimiento de los pacientes con enfermedades crónicas, prescripción de medicamentos y/o solicitud de pruebas diagnósticas⁶.

Inicialmente, la introducción de las EPAs en el contexto español se centró en áreas clínicas concretas, como en pediatría y urgencias, aunque en poco tiempo se produjo una importante proyección hacia otros ámbitos, como Atención Primaria (AP), donde se han consolidado como parte de un modelo alternativo de atención a los pacientes crónicos⁷.

En España, hay una falta de consenso sobre la competencia sanitaria, ya que cada una de las 17 comunidades autónomas establece un marco normativo adaptado y diferente, que permite establecer y acreditar mediante diferentes criterios y procedimientos las competencias profesionales.

A esta problemática, se le añade la dificultad para diferenciar entre una enfermera especialista (aquella que realiza formación reglada) y una EPA (enfermeras que han adquirido habilidades para la toma de decisiones complejas y competencias clínicas ampliadas)⁸⁻¹³.

En 2021 se realizó un estudio en España en el que se obtuvo como principal resultado que la EPA tiene un mayor nivel de competencias que las enfermeras con especialidad. Las EPAs tenían un mayor nivel de competencias autopercebidas especialmente en las dimensiones de investigación, práctica basada en la evidencia, autonomía, liderazgo, consultoría y gestión asistencial. Además, los pacientes atendidos tenían mayor nivel de complejidad⁹.

La diferenciación competencial de la EPA respecto a otros roles de la profesión enfermera reside en el alcance y grado de complejidad de dichas competencias desarrolladas¹⁴. En estos momentos existen diversos instrumentos validados, para medir las competencias avanzadas desarrolladas por la EPA^{11,12}.

En 2005 se llevó a cabo una de las primeras experiencias con EPA en el Hospital Virgen del Rocío (Sevilla), donde se implantó la enfermera de enlace, necesaria para la continuidad de los cuidados¹⁵. Situando a la enfermera como el profesional mejor posicionado para avanzar en la búsqueda de la eficiencia y sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud, siendo las enfermeras el profesional más resolutivo para disminuir los costes y favorecer el mejor aprovechamiento de los recursos, demostrando su utilidad en el abordaje de diferentes procesos crónicos^{15,16}.

A pesar de su relativa y reciente trayectoria en España, ya se van consolidando algunas figuras con roles avanzados tales como las Enfermeras Gestoras de Casos (EGC) en regiones como Andalucía, Cataluña y País Vasco, pioneras en su desarrollo¹⁷. Está protocolizado como rol en Andalucía, Canarias y Cataluña.

Aunque la figura está instaurada actualmente en 9 Comunidades autónomas, incluyendo las Islas Baleares. En el decreto n.º 6/2021, de 24 de marzo de 2021, fueron descritos determinados aspectos del ejercicio profesional de las/os EGC en la atención al paciente con problemas de salud crónicos a nivel nacional¹⁸.

La Enfermera Gestora de Casos (EGC), desarrolla sus funciones en: "un proceso de colaboración en el cual se valora, planifica, aplica, coordina, monitoriza y evalúa las opciones y servicios necesarios para satisfacer las necesidades de salud de una persona, articulando la comunicación y recursos disponibles con la finalidad de promover resultados de calidad y costo-efectivos"¹⁹, proporcionando una atención longitudinal en lugar de una atención fragmentada y discontinua²⁰.

Este modelo ha demostrado una disminución de consumo sanitario, aportando beneficios a los pacientes y sus familias, reduciendo los ingresos hospitalarios, la sobrecarga del cuidador, y proporcionando mayor satisfacción. Lo que repercute sobre el grado de dependencia del paciente²¹. Este modelo ha demostrado una disminución de consumo sanitario, aportando beneficios a los pacientes y sus familias, reduciendo los ingresos hospitalarios, la sobrecarga del cuidador, y proporcionando mayor satisfacción. Lo que repercute sobre el grado de dependencia del paciente²².

En Baleares la implementación de la figura de la EGC se inició en el año 2016, en la actualidad contamos con un total de 47 EGC, distribuidas en enfermeras gestoras de casos comunitarias, hospitalarias y de atención intermedia con la puesta en marcha del Plan de Atención a las Personas con Enfermedades Crónicas²³.

La EGC incluye entre sus principios: Estratificación de los pacientes, valoración integral, rutas asistenciales específicas, evaluación social, coordinación y colaboración entre profesionales y con servicios sociales, con el objetivo de ofrecer una asistencia adecuada a las necesidades de los pacientes, siendo esta costo-efectiva^{20,23}.

Para certificar la capacidad de las profesionales para desarrollar los requisitos anteriormente descritos, en Andalucía, se ha creado un sistema que certifica la capacidad competencial para ejercer en determinados roles profesionales como el de EGC.

La certificación es un proceso dinámico, que plantea una evaluación periódica cada 5 años para verificar la adquisición de nuevas competencias y su grado de desarrollo²⁴.

El presente proyecto planteó como objetivo principal: conocer la autopercepción de competencias de las EGC del Servicio Balear de Salud.

Objetivos secundarios:

- Analizar la complejidad percibida de los pacientes a los que atienden y los servicios de gestión de casos que prestan habitualmente.
- Describir el perfil académico de las EGC y analizar su relación con el perfil de competencias avanzadas percibidas.

Metodología

Se diseñó un estudio, descriptivo, transversal de base prospectiva.

Ámbito de estudio y participantes:

Todas las EGC del Servicio Balear de Salud, Baleares (España) tanto del ámbito hospitalario como del ámbito de atención primaria.

Criterios de Inclusión:

EGC en ejercicio activo en el Servicio Balear de Salud.

Variables e instrumentos:

Variables independientes: nivel académico, edad, sexo y años de experiencia laboral.

Variable dependiente: Para conocer las competencias autopercibidas por las EGC del Servicio Balear de Salud se utilizó el *Instrumento para la Evaluación de Competencias en Enfermeras de Práctica Avanzada* (IECEPA), que ha mostrado validez para la evaluación de competencias específicas de la Enfermería de Práctica Avanzada, con aplicabilidad en cualquier ámbito del sistema sanitario español¹¹, por otro lado se midió el grado de complejidad autopercebido de los pacientes que atiende la EGC del Servicio Balear de Salud^{9,25}.

Recogida de datos:

En el marco de una jornada (mixta, con acceso presencial o virtual) en Abril 2023, dónde se desarrollaron varias ponencias. Las EGC pudieron conocer los constructos de los instrumentos, así como solventaron dudas sobre el rol de EPA con los ponentes y posteriormente tuvieron acceso a la cumplimentación de los cuestionarios con la herramienta Lime survey in situ.

Para el acceso al cuestionario se creó un código QR, al escanearlo proporcionaban su DNI, y aceptaban el uso de sus respuestas para la investigación, posteriormente el trato de los datos fue de forma totalmente anónima.

Análisis de datos:

Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión, así como estimación porcentajes. Se comprobaron las distribuciones y la normalidad mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov, evaluación de asimetría y curtosis. Para las comparaciones entre grupos en función de la formación posgrado reglada se realizó un contraste de hipótesis mediante diferencia de medias con prueba de t de Student para muestras independientes, previa comprobación de homocedasticidad con prueba de Levene. En caso de heterocedasticidad se calculó la t de Welch. Se estimó el tamaño de las diferencias mediante d de Cohen. Todos los análisis se calcularon con intervalos de confianza al 95%. Para el análisis se empleó el software Jamovi 2.4²⁶.

Cuestiones éticas:

Se garantizó el anonimato y confidencialidad de la información personal de los participantes de la investigación según la Ley 41/2002, que vino a desarrollar el artículo 10 de la Ley General de Sanidad, en su Capítulo III recoge el derecho a la intimidad en los artículos 7.1 y 7.2 donde señala que toda persona tiene derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos, destinada solo a fines científicos. Fue aprobado por el comité de ética de la UIB nº expediente 332CER23, 8 abril 2023.

Resultados

Características de los participantes:

En el estudio participaron un total de 45 EGC, representando un 95,74% del total de EGC de las Islas Baleares. 28 EGC que desarrollaban su actividad profesional en Atención Primaria (62,2%) y 15 en Hospitalización (33,3%). La edad media de los participantes fue de 43,89 años y de los mismos un 93,3% eran de sexo femenino. Un 89,9% eran diplomados en enfermería, un 13,3% graduados en enfermería, aquellos que poseían un máster oficial fueron un 35,6 % y un 35,5% eran enfermeras especialistas. La media de años ejerciendo como enfermeras gestoras de casos es de 3,63 años. Un 63,9% de los participantes consideró que desempeña un rol de EPA en su labor habitual y tan sólo un 15,6% siente que está reconocido como EPA por la organización.

En cuanto al análisis de las competencias percibidas incluidas en el IECEPA. Se obtiene que de forma general las EGC de Baleares consideraron que desarrollan una labor como EPA en un 78,6%. Un 66,2% consideró que desarrolla los ítems desarrollados en la dimensión Investigación y Práctica Basada en la evidencia, 75,2% en la dimensión Liderazgo clínico y Consultoría, en cuanto

a la Autonomía para la Práctica Profesional un 76,2%, y un 88,8% en la dimensión Relaciones interprofesionales y Mentoría, al medir la Gestión de la Calidad y Seguridad lo cumplen un 82,4% y en la Gestión de los Cuidados un 93,1%, en la dimensión Enseñanza y Educación a Profesionales un 86%. (Tabla I, Evaluación de las competencias avanzadas de las Enfermeras Gestoras de las Islas Baleares usando el instrumento IECEPA).

En el análisis comparativo de las competencias avanzadas percibidas en función de la formación de nivel posgrado, se observaron diferencias significativas en la dimensión de investigación y práctica basada en la evidencia, en las competencias relativas a la gestión de la calidad y seguridad clínica, así como en las del campo de promoción de la salud, a favor de aquellas enfermeras que habían cursado alguna formación de posgrado equivalente a Máster o Doctorado, con un tamaño de efecto importante en el caso de las competencias investigadoras y de práctica basada en la evidencia (Tabla II, Comparación del desarrollo de las dimensiones del IECEPA con relación a la formación postgrado realizada).

Tabla I: Evaluación de las competencias avanzadas de las Enfermeras Gestoras de las Islas Baleares usando el instrumento IECEPA.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar	% SOBRE PUNTUACIÓN MÁXIMA
Investigación y Práctica Basada en la Evidencia (8-40)	45	9	40	26,51	6,82	66,2
Liderazgo Clínico y Consultoría (4-20)	45	7	20	15,04	3,57	75,2
Autonomía para la Práctica Profesional (8-40)	45	16	39	30,62	5,51	76,5
Relaciones Inter-profesionales y Mentoría (5-25)	45	14	25	22,20	2,71	88,8
Gestión de la calidad y seguridad (5-25)	45	8	25	18,02	4,16	82,4
Gestión de Cuidados (6-30)	45	16	30	24,73	3,48	93,1
Enseñanza y Educación a Profesionales (4-20)	45	11	20	18,62	2,10	86,0
Promoción de Salud (4-20)	45	10	20	17,20	2,65	72,1
IECEPA_TOTAL (44-220)	45	93	213	172,9	26,03	78,6
HS_EBP_TOTAL (60-600)	28	270	556	454,2	67,80	75,7

Tabla II: Comparación del desarrollo de las dimensiones del IECEPA con relación a la formación postgrado realizada.

Formación posgrado (Máster, Especialidad o Doctorado)					
Dimensión (Rango posible de puntuación)	No (n=19)	Sí (n=26)	Diferencia de medias (IC95%)	d Cohen	p
	Media (DE)	Media (DE)			
Investigación y Práctica Basada en la Evidencia (8-40)	23,6 (6,76)	28,6 (6,18)	-4,98 (-8,9 a -10,69)	0,77	0,014
Liderazgo Clínico y Consultoría (4-20)	14,5 (3,73)	15,5 (3,47)	-0,99 (-3,17 a 11,91)	0,28	0,366
Autonomía para la Práctica Profesional (8-40)	29,2 (5,49)	31,7 (5,39)	-2,53 (-5,84 a 0,77)	0,47	0,129
Relaciones Inter-profesionales y Mentoría (5-25)	22,1 (3,34)	22,3 (2,2)	-0,26 (-1,92 a 14,12)	0,09	0,759
Gestión de la calidad y seguridad (5-25)	16,4 (4,87)	19,2 (3,18)	-2,77 (-5,19 a -0,35)	0,70	0,026
Gestión de Cuidados (6-30)	24,9 (4,08)	24,6 (3,06)	0,37 (-1,77 a 25,14)	0,11	0,729
Enseñanza y Educación a Profesionales (4-20)	18,3 (2,56)	18,8 (1,71)	-0,53 (-1,81 a 0,75)	0,25	0,410
Promoción de Salud (4-20)	16,3 (3,21)	17,9 (1,95)	-1,62 (-3,18 a -0,07)	0,64	0,041

Tabla III: Percepción del grado de complejidad de los pacientes atendidos en gestión de casos.

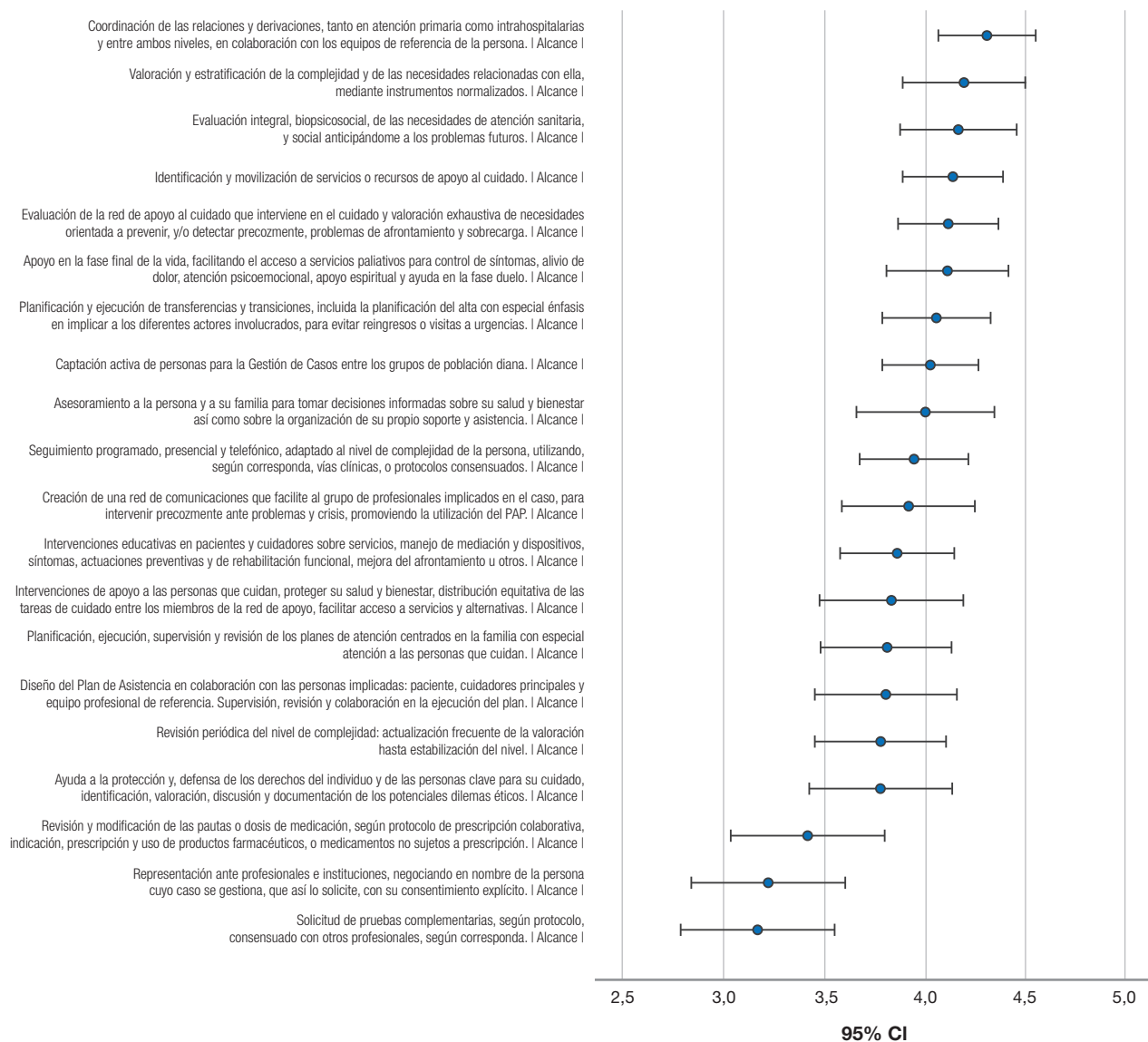
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	7	16	33,3	41,0	41,0
	8	12	25,0	30,8	71,8
	9- Complejidad máxima	11	22,9	28,2	100,0
	Total	39	81,3	100,0	
	Perdidos	9	18,8		
Total	48	100,0			

En la **tabla III** podemos observar que, al valorar la percepción en cuanto a la complejidad de los pacientes atendidos, 11 de las EGC (28,2%) consideró que son de complejidad máxima, 12 que son de gran complejidad (30,8%) y 16 los consideraba de complejidad intermedia (41%). (**Tabla III**. Percepción del grado de complejidad de los pacientes atendidos en gestión de casos).

Al evaluar el alcance de las intervenciones llevadas a cabo, 17 EGC percibieron que realizan captación activa de los pacientes dentro de los grupos de población diana (56,4%). De entre las intervenciones de las EGC, 31 consideraron que realizaban una valoración integral del paciente, anticipándose a posibles cambios de la enfermedad (79,5%) y 25 de las EGC incluyeron la evaluación de la red de apoyo del paciente (64,1%). 22 de los participantes, realizará el seguimiento programado de la evolución de los pacientes usando

vías clínicas o protocolos consensuados (57,9%) y 29 consideró que se movilizaron recursos de apoyo a los cuidados un (74,4%). 29 de las EGC consideró que hubo coordinación entre Atención Primaria y Hospitalaria (74,4%) y 21 expresó que se planificó y se coordinó el alta hospitalaria de los pacientes (53,8%). Se realizaron intervenciones educativas a pacientes y familia (medicación, reconocimiento de síntomas, rehabilitación funcional, afrontamiento, entre otros) siendo impartida por 23 EGC del total (60,5%), 23 brindaron apoyo a los cuidadores (66,7%), ascendiendo a 31 profesionales los que realizaron asesoramiento a la familia y pacientes, para que pudieran tomar decisiones en salud (81,6%). El apoyo facilitado en la etapa final de vida fue dado por 26 de los profesionales (68,4%). (**Figura 1**. Tipos de servicios prestados por las enfermeras gestoras de casos de Baleares y alcance del número de pacientes y/o cuidadores principales que los reciben.)

Figura 1: Tipos de servicios prestados por las enfermeras gestoras de casos de Baleares y alcance del número de pacientes y/o cuidadores principales que los reciben.



(Escala de alcance: 1: Ningún paciente o cuidador principal, 2: A muy pocos pacientes o cuidadores principales; 3: A algunos pacientes o cuidadores principales; 4: A bastantes pacientes o cuidadores principales ; 5: A todos los pacientes o cuidadores principales).

Discusión

El objetivo principal que planteaba este estudio era conocer la autopercepción de competencias de las EGC del Servicio Balear de Salud. En este sentido, una amplia mayoría de las EGC de las Islas Baleares (95,74% de la muestra), percibe tener un nivel de competencias avanzadas según la herramienta IECEPA en un 78,6%, resultado similar al estudio de Pol Castañeda et al.²⁷, en el que alcanza un 75,31% tras 12 meses de intervención de las EPAs en unidades de hospitalización frente a un 51,9% inicial.

Al observar las diferentes dimensiones del instrumento IECEPA, este porcentaje aumenta en la mayoría de las dimensiones, excepto en la dimensión *Investigación y Práctica Basada en la evidencia*, pudiéndose justificar, que sólo el 35,6% posee formación postgraduada. Gutiérrez-Rodríguez L. et al⁸, también manifiesta una disminución porcentual en la dimensión de *Investigación y Práctica Basada en la Evidencia* en aquellas enfermeras que no poseen formación postgraduada.

A pesar de que el CIE en 2020 define el rol de EPA⁶, encontramos una falta de consenso en su definición en España, tal y como indican Gutiérrez-Rodríguez L. et al⁸. Por otro lado se ha consolidado la figura de EGC en comunidades como Andalucía, que publicó en 2017 "Guía de reorientación de las prácticas profesionales de la gestión de casos en el Servicio Andaluz de Salud", a nivel de las Islas Baleares se define el rol de las EGC por Miguélez Chamorro A. et al²².

Esta falta de marco normativo que Gutiérrez-Rodríguez L. et al⁸ manifiesta, para establecer y acreditar las competencias profesionales de la EPA, se da en las 17 comunidades autónomas de España. También se señala en dicho estudio y en el de Miguélez Chamorro, A. et al²² que las EPAs intervienen en pacientes con alta complejidad.

A pesar de ello, estudios como el de Sevilla Guerra S. et al²⁸ evaluaron que la actividad desarrollada en ocasiones por las enfermeras, en su día a día, es un rol de EPA, pero sin reconocimiento a nivel legal. Estas evidencias, hacen más notable la necesidad de definir las competencias de las EPAs en España, para posteriormente poder incluirlas en un marco legislativo que asegure las competencias, así como los cuidados hacia los pacientes de alta complejidad.

Como refleja San-Martín-Rodríguez L. et al³ la atención a pacientes crónicos mejora con la intervención de una EPA en el proceso, además, Delamaire y Lafortune et al⁷ en el estudio de Morilla Herrera J.C. et al¹⁶ se muestra dicha mejoría aplicado al ámbito de la atención primaria, demostrándose así, la importancia del rol de enfermería en práctica avanzada en la atención a los pacientes frágiles y personas con enfermedades crónicas.

Miguélez-Chamorro A., Casado-Mora M., et al²² indican en su estudio los beneficios de incluir a las familias en las intervenciones de la EGC y en el realizado por Morales-Asencio JM., Gonzalo-Jiménez E.²¹ se describen los beneficios, tales como, la reducción de ingresos o la mejora de la satisfacción de los pacientes en el proceso, cuando la familia es incluida.

Además, Serratusell E., Moragues B., et al²⁰ señalaron la gran importancia de la colaboración entre niveles asistenciales (Atención primaria y hospitales) para brindar una atención continuada a los pacientes, al igual que Fernández-Rodríguez V., et al¹⁵ Miguélez Chamorro A., Fuster Culebras J., et al²³ publicaron en 2016 el "Plan de atención a las personas con enfermedades crónicas 2016-2021" en el que recalcan la importancia de realizar valoración integral y coordinación entre profesionales para dar la atención más adecuada a los pacientes.

Con estos resultados podríamos sugerir la necesidad de la regularización de la figura de la EGC como EPA para que pueda desarrollar al máximo todas sus competencias.

La no regularización de la figura de la EGC conlleva a ir modificando, mediante notas internas de la organización, procedimientos y actividades que previamente sólo las podían realizar otros profesionales de otras categorías. Pudiendo proporcionar todos los servicios de su cartera de salud, con la cobertura legal correspondiente.

Además, el estudio avanza en la idea de la necesidad de instaurar un sistema de acreditación/reacreditación, como ya se está llevando a cabo en la Agenda de Calidad de Andalucía²⁹, para que las EGC tengan las mismas competencias para su desarrollo profesional, así como, para el reconocimiento legal de la EGC como EPA y su reconocimiento económico correspondiente.

Conclusiones

Este estudio reveló que las EGC del Servicio Balear de Salud se autoperciben como enfermeras de práctica avanzada en casi un 80% de las competencias en práctica avanzada según del instrumento IECEPA, considerando las EGC que los pacientes atendidos que se incluyeron en el programa de gestión de casos son de gran complejidad. También se identificó que las enfermeras con una formación postgraduada tenían mayor nivel autopercebido de competencias avanzadas.

Se deberían desarrollar estudios futuros con metodología mixta, que permitan entender que aspectos se deben abordar para que las EGC alcancen y mantengan un nivel competencial como EPAs, que al tiempo permita su reconocimiento y futura reacreditación.

Limitaciones del estudio

El uso de una encuesta autoadministrada en línea como método de recogida de datos del estudio, puede presentar la dificultad en la interpretación de las preguntas o posible confusión terminológica a la hora de cumplimentar los cuestionarios.

Otro posible sesgo es el tamaño muestral dada la limitada población de EGC en el contexto de estudio, siendo un estudio de aplicación sólo autónomica.

Conflicto de intereses

Los autores no reportan ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecer a todas las participantes del estudio su dedicación a la hora de realizar el cuestionario IECEPA. A la Subdirectora de Atención a la Cronicidad del Ibsalut (Serratusell E.) por su apoyo al estudio y a la organización del encuentro, que facilitó la participación de las gestoras de caso en el estudio. Por último, nuestro agradecimiento a la Universitat de les Illes Balears por su apoyo logístico en el encuentro.

Bibliografía

1. Salmond SW, Echevarria M. Healthcare Transformation and Changing Roles for Nursing. *Orthopaedic Nursing* 2017;36(1):12–25.
2. Hassmiller SB, Wakefield MK. The Future of Nursing 2020–2030: Charting a path to achieve health equity. *Nurs Outlook*. 2022 Nov 1;70(6):S1–9.
3. San Martín-Rodríguez L. Práctica avanzada en Enfermería y nuevos modelos de organización sanitaria Advanced practice in nursing and new organisational healthcare models. *Enferm Clin* 2016;26(3):155–7.
4. La enfermería y la práctica avanzada : su desarrollo en España - CORE Reader Available from: <https://core.ac.uk/reader/19723570>
5. Schober M, Lehwaldt D, Rogers M, Steinke M, Turale S, Pulcini J, et al. Guidelines on advanced practice nursing. *International Council of Nurses*; 2020. 44 p.
6. Nurses in Advanced Roles : A Description and Evaluation of Experiences in 12 Developed Countries | OECD Health Working Papers | OECD iLibrary. Available from: <https://www.oecd-ilibrary.org/content/paper/5kmbrcfms5g7-en>
7. Appleby C, Camacho-Bejarano R. Retos y oportunidades: aportaciones de la Enfermera de Práctica Avanzada en la cronicidad. Aprendiendo de las experiencias. *Enferm Clin*. 2014 Jan 1;24(1):90–8.
8. Gutiérrez-Rodríguez L, García-Mayor S, León-Campos Á, José Gómez-González A, Pérez-Ardanaz B, Rodríguez-Gómez S, et al. Competency Gradients in Advanced Practice Nurses, Specialist Nurses, and Registered Nurses: A Multicentre Cross-Sectional Study. 2022. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph19148415>
9. Gutiérrez-Rodríguez L, García Mayor S, Cuesta Lozano D, Burgos-Fuentes E, Rodríguez-Gómez S, Sastre-Fullana P, et al. Competences of specialist nurses and advanced practice nurses. *Enfermería Clínica* (English Edition). 2019 Nov 1;29(6):328–35.
10. Sevilla S, Rn G, Josep P, Salmerón M, Zabalegui A. Profile of advanced nursing practice in Spain: A cross-sectional study. 2017 Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nhs.12391>
11. Sastre Fullana P. Diseño y validación de un instrumento para la evaluación de competencias en enfermeras de práctica avanzada (IECEPA). 2016 Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=177239&info=resumen&idioma=CAT>
12. Bryant-Lukosius D, Spichiger E, Martin J, Stoll H, Kellerhals SD, Fliedner M, et al. Framework for Evaluating the Impact of Advanced Practice Nursing Roles. *Journal of Nursing Scholarship*. 2016 Mar 1;48(2):201–9.
13. Sánchez-Martín CI. Cronicidad y complejidad: nuevos roles en Enfermería. *Enfermeras de Práctica Avanzada y paciente crónico*. *Enferm Clin*. 2014 Jan 1;24(1):79–89.
14. Sastre-Fullana P, De Pedro-Gómez JE, Bennasar-Veru M, Fernández-Domínguez JC, Sesé-Abad AJ, Morales-Asencio JM. Consenso sobre competencias para la enfermería de práctica avanzada en España. *Enferm Clin*. 2015 Sep 1;25(5):267–75.
15. Rodríguez VF, Verdugo AM, Fernández IP, Martín MDG. Enfermeras hospitalarias de enlace (gestoras de casos). *Enfermería Global* 2007 Oct 2;6(1).
16. Morilla-Herrera JC, García-Mayor S, Martín-Santos FJ, Kaknani Uttumchandani S, Leon Campos Á, Caro Bautista J, et al. A systematic review of the effectiveness and roles of advanced practice nursing in older people. *Int J Nurs Stud*. 2016 Jan 1;53:290–307.
17. Camacho Bejarano R, Rodríguez Gómez S, Gómez -Salgado J, Lima-Serrano M. Calidad, accesibilidad y sostenibilidad: Claves para la Enfermería de Práctica Avanzada en España. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.enfcli.2015.09.004>
18. I. DISPOSICIONES GENERALES JEFATURA DEL ESTADO MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, UNIÓN EUROPEA Y COOPERACIÓN Registro de Organizaciones No Gubernamentales de Desarrollo; Available from: <https://www.boe.es>
19. Estrategia de Cuidados de Andalucía. Modelo de Gestión de Casos del Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Sevilla, 2017 Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sinfiles/wsas-media-pdf_publicacion/2021/mgc_modelo_gestion_casos.pdf [Consultado el 20.12.2023]
20. Serratusell E, Moragues G, Miguélez A, Alberti F. Assessing a care programme for complex and advanced chronic patients: Use of resources and costs. *J Healthc Qual Res*. 2022 Mar 1;37(2):71–8.
21. Morales-Asencio JM, Gonzalo-Jiménez E, Martín-Santos FJ, Morilla-Herrera JC, Celdráan-Máas M, Carrasco AM, et al. Effectiveness of a nurse-led case management home care model in Primary Health

Care. A quasi-experimental, controlled, multi-centre study. BMC Health Serv Res. 2008 Sep 23;8(1):1-13.

22. Miguélez-Chamorro A, Casado-Mora MI, Company-Sancho MC, Balboa-Blanco E, Font-Oliver MA, Román-Medina Isabel I. Enfermería de Práctica Avanzada y gestión de casos: elementos imprescindibles en el nuevo modelo de atención a la cronicidad compleja en España. Enferm Clin 2019. 29(2):99-106.

23. Miguélez-Chamorro A, Fuster Culebras J, Gómez Picard P, Albertí Homar FM, García Pineda A, Duro Robles RE, et al. Pla d'atenció a les persones amb malalties cròniques 2016-2021: el repte del sistema sanitari. Conselleria de Salut, editor. 2017;74. <https://docusalut.com/handle/20.500.13003/18172>

24. Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Manual de Competencias Profesionales: Enfermero/a de Práctica Avanzada en Gestión de Casos. Junta de Andalucía. 2021.

Enfermería de Práctica Avanzada Manual de Competencias del Enfermero Gestor de Casos | Enhanced Reader.

25. Lafuente Robles N, Fernández Salazar S, Rodríguez Gómez S, Casado Mora MI, Morales Asencio JM, Ramos Morcillo AJ. Desarrollo competencial de las enfermeras en el sistema sanitario público de Andalucía. Enfermería clínica 2019;29(2):83-9.

26. jamovi - open statistical software for the desktop and cloud. Available from: <https://www.jamovi.org/>

27. Pol-Castañeda S, Rodríguez-Calero MA, Villafáfila-Gomila CJ, Blanco-Mavillard I, Zaforteza-Lallemand C, Ferrer-Cruz F, et al. Impact of advanced practice nurses in hospital units on compliance with clinical practice guidelines: a quasi-experimental study. BMC Nurs 2022 Dec 1;21(1):1-10.

28. Sevilla Guerra S, Zabalegui A, Comellas Oliva M, Estrem Cuesta M, Martín-Baranera M, Ferrús Estopà L. Advanced practice nurses: Analysis of their role from a multicentre cross-sectional study. Int Nurs Rev 2022;69(1):30-7.

29. Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía, Manual para la Acreditación de Competencias Profesionales: Enfermero/a gestor/a de casos. Junta de Andalucía. 2006.

SPECIAL ARTICLE

A la búsqueda de la eterna juventud y la inmortalidad. La poción mágica masculinizante. (Pre-historia de la andrología y la endocrinología)

*In the search of eternal youth and immortality.
The magic masculinizing potion.
(Pre-history of andrology and endocrinology)*

Antoni Gelabert Mas 

Profesor Emérito de Urología. UAB. Jefe Emérito de Urología y Trasplante Renal. Hospital del Mar. Barcelona

Corresponding author

Antoni Gelabert Mas

E-mail: antonigelabertmas@gmail.com

Received: 14 - VIII - 2024

Accepted: 22 - IX - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.114

Resumen

El objetivo de este estudio es proporcionar una relación cronológica de los acontecimientos que llevaron al descubrimiento de la testosterona, desde los absurdos primeros intentos terapéuticos hasta la actualidad. La relación entre los testículos y la masculinidad se conoce desde hace milenios, pero un interés constante para conocer e identificar su función endocrina se remonta a solamente un siglo aproximadamente. Hemos revisado la literatura con búsquedas en OvidSP Medline, PubMed y Google Scholar apoyados en el título de historia y de testosterona/andrógenos. Con criterio personal/profesional hemos hecho una revisión manual del gran volumen bibliográfico existente. Se consultó Wikipedia para detalles biográficos concretos. Hemos constatado el esfuerzo de muchos científicos honestos dedicados con más convicción y determinación que conocimiento. Pero al tiempo coexistían charlatanes y especuladores que contaminaron el concepto de hipogonadismo y su tratamiento con repercusiones que se han mantenido hasta nuestros días. El descubrimiento y la síntesis de la testosterona representó el esfuerzo de mentes brillantes (dos premios Nobel) de diversos países. A lo largo de las décadas siguientes, el interés sobre el hipogonadismo y su tratamiento no ha hecho más que aumentar basado en estudios sólidos, asistiendo a una realidad asociada a la existencia de un déficit con la edad. A pesar de los grandes progresos en este campo, muchas cuestiones continúan sin resolverse.

Palabras clave: sequarina, simpatías, testosterona, antiaging, fuente de la eterna juventud.

Summary

The objective of this study is to provide a chronological account of the events that led to testosterone, from the absurd first therapeutic attempts to the present. The relationship between the testicles and masculinity has been known for millennia, but a constant interest in knowing and identifying their endocrine function dates back only about a century. We reviewed the literature with searches in OvidSP Medline, PubMed and Google Scholar supported by the title of history and testosterone/androgens. With personal/professional criteria we have done a manual review of the large existing bibliographic volume. Wikipedia was consulted for specific biographical details. We have witnessed the efforts of many honest scientists dedicated with more conviction and determination than knowledge. But at the same time, charlatans and speculators who contaminated the concept of hypogonadism and its treatment with repercussions that have continued to this day. The discovery and synthesis of testosterone represented the efforts of brilliant minds (two Nobel Prize winners) from various countries. Throughout the following decades, interest in hypogonadism and its treatment has only increased based on solid studies, witnessing a reality associated with the existence of a deficit with age. Despite great progress in this field, many issues remain unresolved.

Key words: sequarine, sympathies, testosterone, antiaging, fountain of youth.

Cite as: Gelabert Mas A. A la búsqueda de la eterna juventud y la inmortalidad. La poción mágica masculinizante. (Pre-historia de la andrología y la endocrinología). *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 114-119 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.114

Apuntes mitológicos

– Tanto Hipócrates¹ como Aristóteles², y también Plinio el Viejo³ se interesaron por la anatomía y fisiología genital, si bien sus observaciones, notables para la época, con mirada actual serían superficiales e inexactas. Propusieron la ingestión de tejidos genitales de animales asegurando tenían efectos beneficiosos, y esta creencia ha perdurado hasta nuestros días.

La mitología griega ofrece una de las historias más conocidas del sueño de alcanzar la eterna juventud. La diosa griega Eos, tuvo gran número de amantes, pero sólo dos de ellos fueron su gran pasión: uno fue Orión con quién tuvo muchos hijos: todos los planetas y estrellas. ¡Una gesta sorprendente, de verdad!; el otro, Titán⁴ su amante más leal y preferido. Ella pidió a Zeus que concediera la inmortalidad a Titán, deseando tenerlo siempre a su lado. Su petición fue atendida, y éste entró en la vida perdurable. Vivieron felices; pero pasaron los días y Titán fue envejeciendo, llegando a no poder satisfacer a Eos con la pasión de la juventud. Eos entonces pidió a Zeus que le revertisiera la inmortalidad. Zeus no podía hacerlo y se compadeció de Titán aceptando la propuesta: transformarlo en cigarra. Y Eos se olvidó del amante.



Figura 1: Grupo acompañantes de Ponce de León probando agua de arroyos y fuentes con la esperanza de conseguir la eterna juventud.

Apuntes históricos

– La leyenda de la *Fuente de la Juventud* va también relacionada con la figura del Juan Ponce de León (1460-1521), primer gobernador de Puerto Rico y descubridor de la Florida. ¿Realmente la buscó? (**Figura I**) Cuando avistó por primera vez la península de la Florida el 27 de marzo de 1513, creyó que era la misteriosa isla de Bimini, en la que se decía se encontraba una fuente que *convertía a los viejos en mozos*⁵. Ponce de León jamás llegó a pisar la isla de Bimini que son un conjunto de islas del archipiélago de las Bahamas, pero quedó, más épico para la historia decir que se pasó los días buscando la Fuente de la Juventud (**Figura II**). Esta leyenda se construyó años después de que el conquistador llegara a las costas de Florida, concretamente a Cabo Cañaveral, el mismo lugar en el que casi 500 años después tres astronautas partieron por vez primera rumbo a la Luna, gesta que acabó en éxito.

Shakespeare ¡quizás también soñaba con alcanzar la eterna juventud, aunque nunca se atrevió, que se sepa, a confesarlo! escribió sobre la vejez con una agudeza y detallismo ¡casi con rigor clínico! al glosar las manifestaciones del hipogonadismo senil:

La sexta edad nos trae al viejo enflaquecido en zapatillas, lentes en las nupias y bolsa al costado; con calzas juveniles bien guardadas, anchísimas para tan huesudas zancas; y su gran voz varonil, que vuelve a sonar añorada, le pita y silba al hablar. La escena final de tan singular y variada historia es la segunda niñez y el olvido total, sin dientes, sin ojos, sin gusto, sin nada"

(Como os guste (2.7.143–70))

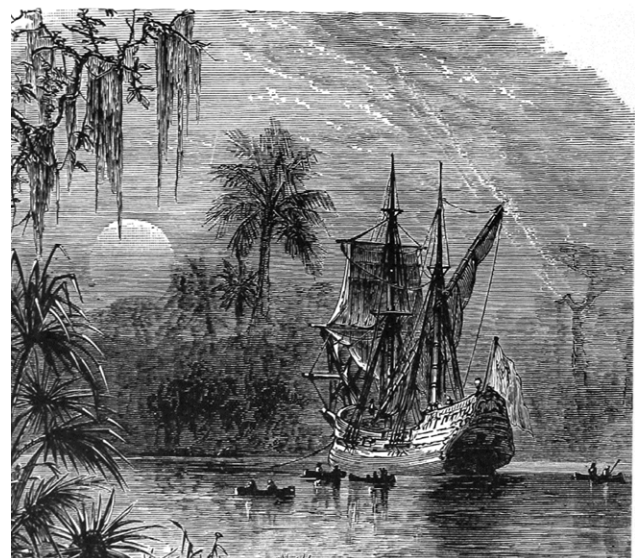


Figura 2: Dibujo de la nave de Ponce de León de la que desembarcan en pequeñas chalupas algunos marineros en misión exploratoria.

También durante la Roma republicana con la intención de preservar y conservar los cereales para consumo humano, se impuso el *Laex Faunia* (162 a C), prohibiendo el engorde de las gallinas con cereales, preferencia gastronómica de los romanos republicanos. Pero el *Populus Romanus* eludió los inconvenientes de la burocracia castrando los gallos, consiguiendo desarrollaran características físicas y organolépticas semejantes a las de las gallinas, más tiernos y más gruesos, más sabrosos. ¡Una delicatessen! como lo llamaríamos actualmente.

Los castrati

– *La Capilla Sixtina acaba con una prohibición de medio milenio de antigüedad aceptando a una soprano en el coro*, esta fue la noticia del año 2017 en periódicos italianos y de otras capitales europeas. Por primera vez una mujer, la cantante de ópera Cecilia Bartoli (Roma, 1966), cantó en el coro de la famosa capilla. Manifestó que se había sentido como si estuviera en el *séptimo cielo* cuando le dieron la oportunidad de cantar junto a una cincuentena de varones, hombres y chicos, en el coro de la Capilla Sixtina. Este acontecimiento duró poco tiempo, puesto que todo volvió rápidamente a los cánones de la ortodoxia, y hoy el coro de la Capilla Sixtina vuelve a ser exclusivamente masculino.

¿Quién nutría la vocalización de las sopranos? Varones que aún no habían empezado a producir Testosterona: niños prepuberales⁶. A medida que los niños se convertían hormonalmente en hombres experimentaban cambios en el tono vocal, desapareciendo su voz angelical, eran sustituidos en el coro.

En siglo XVI las óperas solucionaron la escasez de voces de soprano: las sustituyeron por los *castrati*, cantantes masculinos a los que se les había extirpado quirúrgicamente los testículos antes de la pubertad. Pese al decreto del Vaticano que prohibía la castración, aún en el siglo XVII centenares de chicos italianos eran sometidos cada año a esta solución quirúrgica. ¡Hay que mencionar que aún no se conocía la anestesia! Pese a estos riesgos muchas familias tomaron esta determinación para mejorar su estatus económico, rivalizando entre ellas.

Introducción

– El manejo del envejecimiento gonadal durante siglos estuvo en manos de personas sin los conocimientos científicos más elementales^{7,8} desconociendo y tergiversando el concepto de hipogonadismo, así como su tratamiento.

Era conocido y practicado el hecho de que al extirpar las gónadas de animales masculinos: cerdos, carneros,

gallos, becerros, en edades tempranas, sus carnes adquieren cambios físico-anatómicos que les confieren succulencia gastronómica muy apreciada. ¡Podemos afirmar que el sibaritismo gastronómico precedió al interés científico!

El descubrimiento y la síntesis de la Testosterona representó el esfuerzo de mentes brillantes, entre ellas dos premios Nobel, y a lo largo de las siguientes décadas, el interés sobre el hipogonadismo y su tratamiento no ha hecho más que aumentar. Paralelamente se ha ido desarrollando el movimiento antienvjecimiento, el llamado *antiaging* en la literatura anglosajona. Aún son pocos los resultados tangibles.

¿Por qué a los humanos nos cuesta aceptar la inexorable e irreversible andadura hacia el envejecimiento? ¿Es miedo a nuestra propia mortalidad? ¿Temor a vernos obligados a sobrevivir a nuestra utilidad? ¿Horror a la posibilidad de perder el raciocinio? Ya en 1906 el Dr. W. H. Curtis⁹, escribió: *El peso de la evidencia parece establecer el hecho de que la vejez nunca es fisiológica, sino patológica, al menos sus evidencias visibles y apreciables son patológicas.*

La experimentación reglada inicia sus primeros pasos

– La hipótesis científica aceptada para la explicar el mecanismo fisiológico masculinizante, postulaba que se conseguía a través de las simpatías, un supuesto sistema complejo de interconexiones nerviosas extendidas por todo el cuerpo, efectoras de las funciones de lucha, huida y alerta máxima. Este nombre, *simpatías*, ha perdurado hasta nuestros días dando nombre al Sistema Simpático. Contrariamente las funciones de descanso, tranquilidad y digestión placentera, era realizado por otro supuesto sistema de conexiones nerviosas paralelas al que se le denominó *parasimpatías*.

Esta idea no era aceptada por algunos autores con pensamiento crítico, entre ellos Arnold Berthold (1803-1861), profesor de medicina y mantenedor del museo del zoológico de la Universidad de Gotinga¹⁰. Postulaba una alternativa: *que los testículos influyen en el resto del cuerpo humano a través de la sangre*. Recordemos que era un científico que fundamentaba su tesis mediante la experimentación.

Hipótesis: si se auto trasplantan los testículos a un animal en otra situación anatómica, si se mantienen los efectos masculinizantes, tratándose de testes desconectados de sus simpatías, evidenciará que su influencia se realiza mediante *alguna sustancia vertida a la vía sanguínea*.

Método: castró dos gallos jóvenes que se comportaron de manera menos altiva, no agresiva, con aumento significativo del volumen y peso, involución de la cresta,

de las barbas y pérdida del canto. Actualmente lo llamaríamos grupo control. A continuación, extirpó los testículos a dos gallos jóvenes nuevamente, pero los auto trasplantó en la cavidad abdominal en situación distinta de su topografía anatómica. Estos especímenes siguieron manteniendo todos sus caracteres de género.

Berthold publicó sus observaciones: *En lo que se refiere a la voz, el canto, el instinto sexual, la agresividad y beligerancia, el desarrollo de las crestas y barbas, demostraba que seguían siendo gallos masculinizados de manera totalmente normal*. El mismo efectuó el análisis anatomopatológico de los especímenes, era el año 1849, comprobando una rica conexión microvascular de los testículos auto trasplantados, manteniendo su volumen, coloración y turgencia normales, pero carecían de los supuestos nervios conectores-secretores, las simpáticas.

Conclusión: *la acción de los testículos se realizaba por alguna sustancia producida por los mismos y vertida a la sangre.*

Este simple pero contundente experimento fue revolucionario. Desde el informe escrito de las observaciones de Adolph Berthold se tardaron casi 80 años más (1849) en ser confirmadas por otros autores. Algunos la llamaron *la poción mágica masculinizante*.

Una década después Darwin publicó la primera teoría científica que evidenciaba que la actividad sexual de los machos les dotaba de actitudes para competir por el derecho a aparearse; comportamiento esencial para la evolución. Nació la teoría de la *selección sexual*.

Se iba imponiendo un nuevo concepto: *la mentalidad fisiopatológica*, que condujo a la creación de la *patología experimental*, fundamento de la patología y clínica actuales.

Algunos científicos con mentalidad práctica al conocer que los testículos secretan una *poción mágica masculinizante*, intuyeron que tal vez la virilidad pudiera medicalizarse. La idea arraigó casi inmediatamente.

Otros científicos de la época haciéndose eco de la investigación de Berthold, los fisiólogos británicos Ernest Starlyng y Williams Bayliss, investigaron el mecanismo por el que el páncreas se comunicaba con los órganos digestivos, si a través de alguna secreción vertida la sangre, o bien lo hacía a través de las *simpáticas*. Se sabía que los órganos digestivos enviaban al páncreas una señal de alerta del exceso de ácido. Ellos pretendían descifrar experimentalmente el mecanismo por el que el páncreas lo detectaba: si persistía la hipótesis de las *simpáticas*, aceptada y defendida por reputados científicos de la época como el fisiólogo más famoso del mundo científico de entonces, Iván Petróvitx Pávlov (1849-1936), o bien debía refutarse.

Los datos experimentales de Starlyng y Bayliss, demostraron que el páncreas se activaba mediante una *sustancia química* secretada en la mucosa del intestino superior al detectar el ácido clorhídrico. De ahí se transporta por el torrente sanguíneo hasta las células pancreáticas. Esta sustancia se bautizó con el nombre de *secretina* que hoy sabemos está producida por las células y vertida a la corriente sanguínea, provocando una secreción de jugo pancreático. Cabe mencionar que la *secretina* fue la primera hormona aislada.

Sin embargo, Iván Paulov, firme en sus postulados de la existencia de las *simpáticas*, intentó replicar el experimento de los dos fisiólogos británicos para probar sus teorías. Pero sus propios experimentos le demostraron su equivocación, y en un giro intelectual que le honra, le dignifica y demuestra su altura científica, no permitió que su orgullo frenara el avance de la ciencia al comprobar en primera persona que la respuesta pancreática al ácido gástrico era producida mediante señales químicas vertidas a la sangre, y no por medio del sistema nervioso de las simpáticas, y proclamó: *Es innegable que tienen razón, evidentemente no obtuvimos una patente exclusiva sobre el descubrimiento de la verdad*. Dos años más tarde Pávlov recibía el Premio Nobel en reconocimiento a sus trabajos sobre el reflejo condicionado en la fisiología de la digestión.

El descubrimiento de la *secretina* abrió las puertas a un mejor conocimiento de las funciones fisiológicas básicas del organismo. A partir de entonces los descubrimientos tomaron un ritmo vertiginoso al universalizarse la metodología científica propuesta por Claude-Bernard.

Cambio de paradigma en el avance científico

– La evidencia de que la producción de diferentes sustancias químicas eran las inductoras del funcionalismo de diferentes órganos, dio como resultado que algunas personalidades del mundo científico aprovecharan estos avances con finalidades prácticas asistenciales.

Entre ellos Charles Édouard Brown-Séquard (1817-1894), discípulo de Claude Bernard, a quien sucedió en el *Collège de France*. Fisiólogo conocido por sus contribuciones a la neurología, ocupa un lugar meritorio en la historia de la medicina por describir de manera brillante la sintomatología de la hemisección de la médula espinal, conocido a nivel internacional como el *Síndrome de Brown-Sequard*. Es considerado también como uno de los fundadores de la endocrinología moderna (**Figura 2**). Desde 1840 enseñó fisiología y obtuvo el grado de Doctor el año 1845 con el trabajo *Recherches et expériences sur la physiologie de la moelle épinière* (Paris, 1846). En el año 1848 tras fundarse la *Société de Biologie*, a instancias de Rayer, Bernard i Robin, se hizo cargo de la secretaría.

A sus setenta y dos años de edad, tras una vida obsesionada por el inevitable envejecimiento, y creyendo que la edad le iba robando su facultades mentales y físicas, conocedor de los avances de las secreciones internas, y basándose en la experimentación personal realizó el más curioso de sus experimentos. En junio de 1889 presentó en la *Société de Biologie de Paris*, los resultados de un estudio experimental radical: la autoadministración de una serie de inyecciones subcutáneas de un extracto acuoso preparado por él y elaborado con los testículos aplastados de perros jóvenes y cobayos. Afirmaba que mejoró su propia fuerza física, capacidad intelectual y vigor sexual después de repetidos tratamientos¹¹. Planteó la hipótesis de que estos extractos testiculares eran capaces de restaurar la vitalidad y los atributos físicos de la juventud. ¡También buscaba la eterna juventud! Entre los supuestos beneficios de esta terapia de inyección incluía una mayor capacidad intelectual y potencia sexual, así como mejora significativa en el flujo urinario y la facultad de defecar. Se le atribuye la frase: *las inyecciones me han quitado 30 años de vida*, contando entonces con 72 años. Los resultados del auto experimento se publicaron posteriormente en el 20 de julio de 1889 en *The Lancet* afirmando: *Mi primera comunicación a la Sociedad Biológica de París fue hecha con el deseo de que otros médicos avanzados en la vida también experimentaran sobre sí mismos con métodos similares a los míos para constatar si los efectos que he observado dependían o no de algún tipo de autosugestión*¹². Dada la considerable reputación científica mundial como fisiólogo y con el apoyo de la prensa popular, los extractos testiculares de *Brown-Sequard* fueron producidos comercialmente bajo el nombre de *Sequarine* o *Spermine*, llegando a venderse en carromatos en los mercados populares (Figura 3).

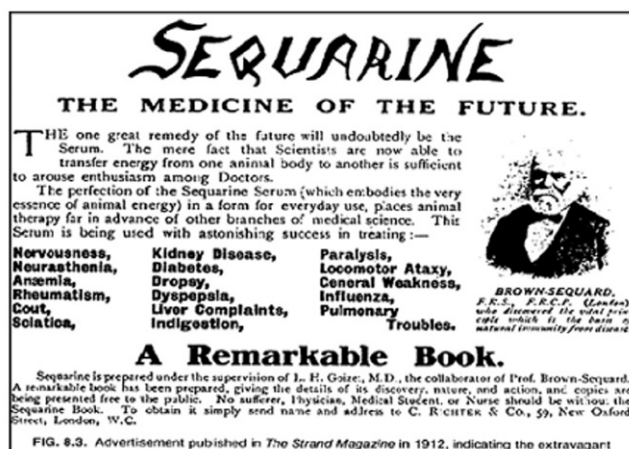


Figura 3: Propaganda de la Sequarina en el periódico *Strand Magazine* del año 1912. Este anuncio era frecuentemente insertado durante varios días a la semana en los principales diarios americanos y europeos de la época.

Uno de sus colaboradores, el Dr. Variot, trató a varios hombres y confirmó los resultados positivos de Brown-Séquard; al publicar los resultados terminaba el artículo con una frase que todavía resuena en literatura 110 años después: *Los resultados muestran esto: que lo importante del tema debería investigarse experimentalmente más*.

Aunque la terapia de inyección de Brown-Sequard pareció tener éxito al principio, sus efectos eran poco duraderos, posteriormente se demostró que la Testosterona se libera en su totalidad al torrente sanguíneo rápidamente después de la síntesis y apenas queda en el testículo. Debemos concluir pues que lo que Brown-Sequard observó fue el resultado de un poderoso efecto placebo¹³. Hay que responsabilizar el fiasco a la ausencia de un grupo de control.

Ello condujo a otros científicos a buscar tratamientos de rejuvenecimiento más persistentes¹⁴, siempre sustentados en la idea de que el rejuvenecimiento podría lograrse a través de la reposición de sustancias secretadas internamente.

Después del progresivo descrédito de las tesis de Brown-Sequard, contrariamente creció el interés dentro de la comunidad científica por la organoterapia, el tratamiento de enfermedades endocrinas con extractos órganos de animales ampliándose su difusión en la prensa popular.

De la práctica artesanal de aplastamiento de gónadas de cerdo, mono, camero y toro a escala individual y con el bagaje de conocimientos del momento, unida a la visión empresarial del fisiólogo de la Universidad Ámsterdam, Ernst Laqueur¹⁵, éste cofundó y construyó una empresa farmacéutica, que denominó ÓRGANON, que sigue activa dentro del holding de Merck, al lado de diversos mataderos, lo que le facilitaba la obtención a gran escala de gónadas de toro. Le permitió aislar por primera vez la Testosterona. En 1935, tres equipos de investigación liderados por Adolf Butenandt (1903-1995)¹⁶, Károly Gyula David (1913-1977)¹⁷ y Leopold Ružička¹⁸, investigadores en diversas compañías farmacéuticas publicaron casi al mismo tiempo diferentes artículos sobre la síntesis de la Testosterona. El primero recibió el Premio Nobel de Química en 1939.

Al tiempo el investigador George Redmayne Murray (1865-1939) (19) logró el descubrimiento del extracto de tiroides para el tratamiento del mixedema, dando nacimiento a la moderna endocrinología²⁰.

Desgraciadamente otros médicos efectuaron acciones no ortodoxas y de resultados no fiables, ni siquiera éticas en aquella época. Victor Lespinasse²¹ y Frank Lydston²² de Chicago, utilizaron, de forma abusiva extractos y "trasplantes" testiculares, que en realidad no eran más que trozos de tejido injertados, como tratamiento contra el envejecimiento y disfunción sexual. Con humildad debemos mencionar que sus trabajos

realizados ya a principios del siglo XX fueron publicados en revistas revisadas por pares. Cabe mencionar una frase suya como una perla negra: *Glándulas extraídas de cuerpos sanos en cualquier momento antes del inicio de la descomposición tienen un valor terapéutico igual a aquellas presas de los vivos.*

Sin embargo, los trabajos de revisión histórica hay que analizarlos en su contexto temporal²³. Entonces los principios básicos de la inmunología y la incompatibilidad de tejidos eran desconocidos, si bien algunos científicos de entonces ya estaban haciendo intentos de verdadero trasplante de órganos, como los desarrollados por Alexis Carrell (1873-1944), Premio Nobel de Medicina 1912, entre otros y Karl Landsteiner (1868-1943), Premio Nobel de Fisiología 1930, por sus descubrimientos sobre los grupos sanguíneos.

Bibliografía

1. Musitelli S, Marandola P. Erectile deficiency and impotence in the "Corpus hippocraticum". In: Schultheiss, D., Musitelli, S., Stief, C. G., & Jonas, U. (2005): 8-13. Classical writings on erectile dysfunction. An Annotated Collection of Original Texts from Three Millennia. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag
2. Aristóteles. Investigación sobre los animales, Editorial Gredos, Madrid, 2008.
3. Plinius Secundum C. The historie of the world. Liber XXIX. Philemon Holland, transl. (1601). 2004. Available at: <http://penelope.uchicago.edu/holland/plinyepistle.html> (accessed October 2012).
4. Parramon I Blasco J: Diccionari de la mitologia grega i romana, Barcelona: Edicions 62, 1997, p. 212. (El Cangur / Diccionaris, núm. 209). ISBN 84-297-4146-1
5. Miller NL, Fulmer BR. Injection, Ligation and Transplantation: The Search for the Glandular Fountain of Youth. The Journal of Urology 2007;177:5, DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.135
6. Hooven CK. The Testosterone, the Hormone That Dominates and Divides Us. Editorial Octopus, 2021. Harvard University, London.
7. Alvaro Morales CM. The Long and Tortuous History of the Discovery of Testosterone and Its Clinical Application. SEXUAL MEDICINE HISTORY. Department of Urology, Queen's University, Kingston, ON, Canada. DOI: 10.1111/jsm.12081
8. Morales A, Heaton JPW, Carson C. Andropause: A misnomer for a true clinical entity. J Urol 2000; 163:705-12.
9. Curtis WH: Diseases of the aged. Ill Medical J 1906; 10: 401
10. Berthold A. Transplantation der hoden. Arch Anat Physiol Wissenschr 1849;42.
11. Expérience démontrant la puissance dynamogénique chez l'homme d'un liquide extrait de testicules d'animaux, Arch. Physiol. Norm. Path 1889, 5 sér., 1, 651-58.
12. Brown-Sequard CE. The effects produced on man by subcutaneous injections of liquid obtained from the testicles of animals. Lancet 1889; 2: 105

A partir de entonces los descubrimientos tomaron un ritmo vertiginoso²⁴; a partir de 1929 se descubrieron de manera secuencial el *estradiol*, el *estriol* y la *estrona*, y poco después llegó el descubrimiento de la *Testosterona*²⁵.

Conflicto de intereses

Declaro que los datos, así como el contenido del artículo no están afectados por ningún conflicto de intereses ni he recibido ayuda en absoluto de ninguna organización, ni pública ni privada para su realización.

13. Cussons AJ, Bhagat CI, Fletcher SJ, Walsh JP. Brown Sequard revisited: a lesson from history on the placebo effect of androgen treatment. Med J Aust 2002; 177: 678.

14. Wilson JD. Charles-Edouard Brown-Sequard and the centennial of endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 71:1403.

15. Laqueur E. The university laboratory and the pharmaceutical industry in the Netherlands. Gewina. 1999; 22(1):12-22.

16. Butenandt A, Beckmann R, Hecker E. «Über den Sexuallockstoff des Seidenspinners .1. Der biologische Test und die Isolierung des reinen Sexuallockstoffes Bombykol». Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1961:324:71-83. DOI: 10.1515/bchm2.1961.324.1.71.

17. Karoly Gyula D. TESTOSTERONE. 1935. Zeitschr. f. Physiol. Chem. CCXXXIII. 281

18. Ružička L. The isoprene rule and the biogenesis of terpenic compounds. Cellular and Molecular Life Sciences 1953; 9(10):357-67. DOI: 10.1007/BF02167631.

19. Murray GR. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. Br Med J 1891;2 (1606): 796-7. DOI:10.1136/BMJ.2.1606.796.

20. Brown-Sequard CE. PRss, F.R.C.P. LOND. Therapeutic use of organic extracts. The British Medical Journal. June 3, 1893 (1145-7)

21. Lespinasse VD. Transplantation of the testicle. JAMA 1913; 61: 1869.

22. Lydston GF. Sex gland implantation. JAMA 1916; 66: 1540.

23. Setchell BP. The testis and tissue transplantation: Historical aspects. J Reprod. Immunol 1990; 18:1-6.

24. Freeman ER, Bloom DA, McGuire EJ. A brief history of testosterone. J Urol 2001; 165:371-3.

25. Groopman J. Medical dispatch: Hormones for men. History of Testosterone 1183. The New Yorker. July 29, 2003. J Sex Med. 2013; 10:1178-83

CASE REPORT

Hepatitis B Resuelta en Médico Urólogo: Investigación de una Posible Variante de Escape del Virus de la Hepatitis B

*Hepatitis B Resolved in Urologist Physician:
Investigation of a Possible Hepatitis B Virus Escape Variant*

Javier Lucas Tosoratto¹ , **Hector Eugercios Escribano¹** 

1. Unidad docente multiprofesional de salud laboral de Baleares. España

Corresponding author

Hector Eugercios

E-mail: hector.eugercios@lbsalut.es

Received: 21 - VII - 2024

Accepted: 20 - IX - 2024

doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.120

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 41 años, médico urólogo con antecedentes de neuropatía motora multifocal tratada con inmunoglobulinas humanas. Durante toda su vida laboral en el área quirúrgica, este trabajador ha sido sometido a exámenes de salud periódicos, revelando la presencia de anticuerpos protectores contra el virus de la hepatitis B (VHB) y dosis adecuadas de vacunación contra este virus. Sin embargo, en su último examen de salud, se detectaron anticuerpos específicos contra la hepatitis B que solo se observan durante una infección viral, no asociados con la vacunación. A pesar de no presentar síntomas, esta seroconversión llamó la atención del equipo médico, lo que llevó a la hipótesis de una posible variante de escape del VHB. Se inició una investigación exhaustiva para determinar las posibles fuentes de infección, incluyendo accidentes biológicos, transmisión sexual o el tratamiento previo con inmunoglobulinas.

Palabras clave: Hepatitis B, variante de escape, inmunoglobulinas humanas, accidente biológico.

Abstract

We present the case of a 41-year-old male urologist with a history of multifocal motor neuropathy treated with human immunoglobulins. Throughout his working life in the surgical area, this worker has undergone periodic health examinations, revealing the presence of protective antibodies against hepatitis B virus (HBV) and adequate doses of vaccination against this virus. However, in his last health examination, specific antibodies against hepatitis B that are only seen during a viral infection, not associated with vaccination, were detected. Despite being symptom-free, this seroconversion caught the attention of the medical team, leading to the hypothesis of a possible HBV escape variant. A thorough investigation was initiated to determine the possible sources of infection, including biological accidents, sexual transmission or previous treatment with immunoglobulins.

Key words: Hepatitis B, Escape variant, human immunoglobulins, biological accident.

Cite as: Lucas Tosoratto J, Eugercios Escribano H. Hepatitis B Resuelta en Médico Urólogo: Investigación de una Posible Variante de Escape del Virus de la Hepatitis B. *Academic Journal of Health Sciences* 2025;40 (1): 120-123 doi: 10.3306/AJHS.2025.40.01.120

Historia clínica

El paciente, un médico urólogo de 41 años, ha estado laborando en el área quirúrgica durante toda su carrera profesional. Su historial médico incluye una neuropatía motora multifocal, por la cual recibió tratamiento con inmunoglobulinas humanas bajo la supervisión del Servicio de Neurología. A lo largo de su carrera, ha sido sometido regularmente a exámenes de salud realizados por el Servicio de Medicina Laboral de su centro de trabajo, donde se confirmaron anticuerpos protectores contra el VHB y la adecuada administración de la vacuna contra la hepatitis B. Al examen físico el paciente no presenta signos ni síntomas de enfermedad hepática en el momento de la evaluación. Los resultados de los exámenes de laboratorio muestran la presencia de anticuerpos específicos contra el VHB, indicativos de una infección pasada, a pesar de la ausencia de síntomas clínicos.

Investigación y resultados

Dada la seroconversión inesperada en un individuo previamente inmunizado, se inició una investigación exhaustiva para determinar la fuente potencial de la infección por VHB. Se examinaron posibles exposiciones a través de accidentes biológicos, historial de transmisión sexual y el efecto del tratamiento previo con inmunoglobulinas. Los resultados de la investigación están en curso y se están considerando pruebas adicionales para confirmar la presencia de una posible variante de escape del VHB.

Discusión

Este caso destaca la importancia de considerar la posibilidad de variantes de escape del VHB en individuos con seroconversión inexplicada, incluso en aquellos con antecedentes de vacunación y evidencia previa de inmunidad. La identificación de estas variantes es crucial para comprender mejor la epidemiología y la patogénesis de la hepatitis B y puede tener implicaciones significativas para las estrategias de prevención y control de la infección.

Actualmente se encuentra bajo líneas de investigación la posible fuente de contagio, y se realiza un seguimiento del paciente, pues, no se conoce con exactitud el comportamiento de la infección por variantes de escape del VHB.

Hepatitis B y variantes de escape

La hepatitis B es una infección viral del hígado causada por el virus de la hepatitis B (VHB), que afecta a millones de personas en todo el mundo^{1,2}. Aunque la vacunación ha sido fundamental para reducir la incidencia de la

enfermedad, las variantes de escape del VHB representan un desafío significativo en la prevención y el tratamiento de la hepatitis B^{3,4}. Las variantes de escape son cepas del VHB que presentan mutaciones en regiones específicas del genoma viral, lo que les permite evadir la respuesta inmunitaria del huésped y persistir en el cuerpo^{3,4}. Estas mutaciones pueden afectar la estructura de las proteínas virales, incluidos los antígenos de superficie del VHB (HBsAg), lo que dificulta la detección y la neutralización por parte del sistema inmunitario^{3,4}. Los estudios han demostrado que las variantes de escape pueden surgir en respuesta a la presión selectiva ejercida por la vacunación y el tratamiento antiviral^{3,4}. Estas cepas mutadas pueden tener implicaciones clínicas significativas, incluida la progresión de la enfermedad hepática, la resistencia al tratamiento y la transmisión del virus^{3,4}. Es fundamental entender la epidemiología y la patogénesis de las variantes de escape del VHB para desarrollar estrategias efectivas de prevención y control de la hepatitis B^{3,4}. Esto incluye la vigilancia continua de la circulación de cepas virales y el desarrollo de vacunas y tratamientos antivirales que sean efectivos contra estas variantes resistentes^{3,4}. En resumen, las variantes de escape del VHB representan un importante desafío en la lucha contra la hepatitis B, y se necesitan esfuerzos continuos para comprender y abordar adecuadamente este fenómeno^{3,4}.

Posibilidad de contagio a través de las inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas humanas son productos derivados de la sangre que se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas y autoinmunes. Aunque se someten a procesos de purificación y esterilización para minimizar el riesgo de transmisión de patógenos, existe una pequeña posibilidad de contaminación viral, incluido el virus de la hepatitis B (VHB), durante su producción o administración⁵. Los estudios han demostrado que el riesgo de transmisión del VHB a través de inmunoglobulinas es bajo, especialmente en productos purificados y tratados con métodos de inactivación viral efectivos⁶. Sin embargo, se han documentado casos raros de transmisión de enfermedades virales, incluida la hepatitis B, asociados con el uso de productos sanguíneos derivados⁶. Es importante tener en cuenta que el riesgo de contagio a través de inmunoglobulinas varía según la calidad del producto y los procedimientos de fabricación utilizados⁶. Se recomienda seguir estrictos protocolos de control de calidad y vigilancia epidemiológica para minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas asociadas con el uso de inmunoglobulinas⁶. En el caso clínico presentado, se está investigando la posibilidad de contagio a través del tratamiento previo con inmunoglobulinas como una de las posibles fuentes de infección por el virus de la hepatitis B, lo que destaca la importancia de considerar este factor en la evaluación de pacientes con seroconversión inexplicada.

Infección por VHB por transmisión sexual

La transmisión sexual es una importante vía de contagio de la hepatitis B, especialmente en regiones con alta prevalencia de la enfermedad^{7,8}. El virus de la hepatitis B (VHB) se puede transmitir a través del contacto directo con fluidos corporales infectados, como la sangre y el semen, durante las relaciones sexuales sin protección^{7,8}. Los estudios epidemiológicos han demostrado que las personas con múltiples parejas sexuales y aquellos que practican sexo sin protección tienen un mayor riesgo de contraer la hepatitis B por transmisión sexual^{7,8}. Además, la coinfección con otras infecciones de transmisión sexual, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), puede aumentar el riesgo de adquirir y transmitir el VHB^{7,8}. La prevención de la transmisión sexual del VHB incluye el uso de medidas de protección, como el condón, durante las relaciones sexuales, especialmente en personas con riesgo aumentado de infección^{7,8}. Además, la vacunación contra la hepatitis B es una estrategia clave para prevenir la enfermedad en la población general y en grupos de riesgo, incluidas las personas sexualmente activas^{7,8}. Es importante destacar que la infección por VHB por transmisión sexual puede ser asintomática o causar síntomas leves que pueden pasar desapercibidos^{7,8}. Por lo tanto, la detección precoz y el tratamiento adecuado son fundamentales para prevenir la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de transmisión a otras personas^{7,8}. En resumen, la transmisión sexual es una importante vía de contagio de la hepatitis B, y se necesitan esfuerzos continuos para promover la educación sobre la prevención y el diagnóstico precoz de la enfermedad en poblaciones en riesgo^{7,8}.

Infección por VHB relacionada con accidentes biológicos en el ámbito hospitalario

Los accidentes biológicos representan una importante fuente de exposición ocupacional al virus de la hepatitis B (VHB) en el ámbito hospitalario^{9,10}. Los trabajadores de la salud, incluidos médicos, enfermeras y personal de apoyo, están en riesgo de sufrir lesiones por objetos punzantes o cortopunzantes que pueden resultar en la transmisión del VHB y otras infecciones transmitidas por la sangre^{9,10}. La prevención de la infección por VHB en el ámbito hospitalario incluye la implementación de medidas de seguridad y prevención de accidentes, como el uso de dispositivos de seguridad en agujas y otros instrumentos médicos, la capacitación del personal en prácticas seguras de manejo de materiales biológicos y el cumplimiento estricto de los protocolos de control de infecciones^{9,10}. Los estudios han demostrado que la vacunación contra la hepatitis B es una estrategia efectiva para prevenir la infección en trabajadores de la salud expuestos a riesgos ocupacionales^{9,10}. La vacunación debe ofrecerse de manera gratuita y rutinaria

a todos los trabajadores de la salud, y se recomienda la administración de dosis de refuerzo según sea necesario para mantener niveles protectores de anticuerpos^{9,10}. En caso de exposición al VHB a través de un accidente biológico, se deben seguir protocolos específicos de manejo de exposiciones ocupacionales, que incluyen evaluación del riesgo de infección, profilaxis postexposición con inmunoglobulina y/o vacunación contra la hepatitis B, y seguimiento clínico y serológico para detectar posibles signos de infección^{9,10}. En resumen, la prevención de la infección por VHB en el ámbito hospitalario es crucial para proteger la salud y la seguridad de los trabajadores de la salud, y se requiere una combinación de medidas de seguridad, vacunación y manejo adecuado de exposiciones ocupacionales para minimizar el riesgo de transmisión del virus^{9,10}.

Conclusiones

La hepatitis B sigue siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial, a pesar de los avances en la prevención y el tratamiento. La presencia de variantes de escape del virus de la hepatitis B (VHB) plantea nuevos desafíos en la lucha contra esta enfermedad, ya que pueden evadir la respuesta inmunitaria del huésped y persistir en el cuerpo, incluso en individuos previamente inmunizados. La identificación de estas variantes es crucial para comprender mejor la epidemiología y la patogénesis de la hepatitis B y para desarrollar estrategias efectivas de prevención y control.

Además, se ha destacado la importancia de considerar múltiples vías de transmisión del VHB, incluida la transmisión sexual y la exposición ocupacional en el ámbito hospitalario. La prevención de la infección por VHB requiere una combinación de medidas, como la vacunación, el uso de medidas de protección durante las relaciones sexuales y el cumplimiento de estrictos protocolos de seguridad en el manejo de materiales biológicos en entornos de atención médica.

El caso presentado ilustra la complejidad de la infección por VHB y la importancia de una evaluación exhaustiva para determinar la fuente potencial de la infección. La colaboración entre profesionales de la salud, epidemiólogos y otros expertos es esencial para abordar estos desafíos y reducir la carga de la hepatitis B a nivel mundial. Actualmente se encuentra bajo líneas de investigación la posible fuente de contagio, y se realiza un seguimiento del paciente, pues, no se conoce con exactitud el comportamiento de la infección por variantes de escape del VHB.

Conflicto de intereses

Los autores no reportan ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Hepatitis B. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Último acceso: [Fecha de acceso].
2. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018 Aug 22;12(1):33-34. doi:10.1002/cld.728.
3. Chen L, Zhang Q, Yu DM. Outcomes and Mechanisms of Viral Evolution in Drug-Resistant HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients. *Antiviral Res*. 2019;169:104549. doi:10.1016/j.antiviral.2019.104549
4. Bayliss J, Yuen L, Rosenberg G, Wong D, Littlejohn M, Jackson K. Deep Sequencing Shows That HBV Basal Core Promoter and Precore Variants Reduce the Likelihood of HBsAg Loss Following Nucleos(t)ide Analogue Therapy in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients. *Gut*. 2017;66(11):2013-2023. doi:10.1136/gutjnl-2016-312907
5. Gupta N, Menda F, Raynor E, Cross E, Sands K, Imbach P. Infection Risk of Intravenous Immunoglobulin: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(9):2306-2313. doi:10.1093/cid/ciz1121
6. Kreuz W, Martinez C, González-Llano Ó. Safety and efficacy of a pasteurized, solvent/detergent-treated plasma-derived factor VIII concentrate (octanate®) in previously untreated patients with severe haemophilia A: an interim analysis. *Haemophilia*. 2016;22(5):667-675. doi:10.1111/hae.12941
7. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B Questions and Answers for Health Professionals. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm>. Último acceso: [Fecha de acceso].
9. World Health Organization (WHO). Hepatitis B Vaccines: WHO Position Paper, July 2017 - Recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(27):369-392.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for the Identification and Management of Hepatitis B Virus (HBV) Infection in Public Health Settings. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-8):1-20.



www.ramib.org

Junta Directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

President Excm. Sr. Joan Besalduch Vidal
Vicepresident Lluís Masmiquel Comas
Secretari General Javier Cortés Bordoy
Vicesecretari Josep M^a Vicens Gómez
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. 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. 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
M. I. Sr. Javier Cortés Bordoy



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