

# ANALES

DEL SISTEMA SANITARIO DE NAVARRA

## Consejo de Redacción

**Joaquín Manrique Escola** (Presidente-Director)  
[Médico especialista en Nefrología. Complejo Hospitalario de Navarra]

**Olga Díaz de Rada Pardo** (Secretaria)  
[Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.  
Departamento de Salud]

## Vocales

**Carmen Beorlegui Arteta**  
[Doctora en Ciencias Biológicas.  
Máster en Metodología de la investigación en Ciencias de la Salud  
Departamento de Salud]

**Maira Bes-Rastrollo**  
[Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública.  
Universidad de Navarra]

**Idoia Gaminde Inda**  
[Licenciada en Ciencias Políticas y Sociología.  
MSc in Sociology with special reference to Medicine  
Departamento de Salud]

**Imanol Arozarena Martinicorena**  
[Doctor en Ciencias Biológicas.  
NavarraBiomed-Fundación Miguel Servet]

## Consejo Científico

**Gorka Bastarrika**  
[Clínica Universidad de Navarra]

**Jesús Castilla Catalán**  
[Instituto de Salud Pública, Pamplona]

**Juan C. Cigudosa**  
[Centro Nacional de Investigación del Cáncer, Madrid]

**Enrique de Álava**  
[Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca]

**Javier Díez**  
[Centro de Investigación Médica Aplicada, Pamplona]

**Íñigo Lasa Uzcudun**  
[Navarra Biomed-Fundación Miguel Servet]

**Edelmiro Menéndez Torre**  
[Hospital Universitario Central de Asturias]

**Joaquín Mira Solves**  
[Universidad Miguel Hernández de Elche]

**Òscar Miró**  
[Hospital Clinic i Provincial]

**Luis Montuenga Badía**  
[Centro de Investigación Médica Aplicada, Pamplona]

**Julio Morán Pi**  
[Atención Primaria, Pamplona]

## Consejo Editorial

**Maite Mendioroz Iriarte**  
[Médico especialista en Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra]

**Maddi Olano Lizarraga**  
[Doctora en Ciencias de la Enfermería. Facultad de Enfermería.  
Universidad de Navarra]

**Marcos Hervella Garcés**  
[Médico especialista en Dermatología. Complejo Hospitalario de Navarra]

**Javier Garjón Parra**  
[Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria.  
Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea]

**Pablo Aldaz Herce**  
[Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.  
Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea]

**Francisco Javier Alonso Renedo**  
[Médico especialista en Geriatria.  
Complejo Hospitalario de Navarra]

**Aránzazu González Miqueo**  
[Doctora en Bioquímica. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA).  
Universidad de Navarra]

**Fernando Pardo**  
[Clínica Universidad de Navarra]

**Víctor Peralta**  
[Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona]

**Felipe Prósper**  
[Clínica Universidad de Navarra]

**Gregorio Rábago**  
[Clínica Universidad de Navarra]

**M<sup>a</sup> Antonia Ramos Arroyo**  
[Complejo Hospitalario de Navarra]

**Pedro Redondo Bellón**  
[Clínica Universidad de Navarra]

**Fernando Rodríguez-Artalejo**  
[Universidad Autónoma, Madrid]

**Bruno Sangro Gómez-Acebo**  
[Clínica Universidad de Navarra]

**Alberto Valiente Martín**  
[Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona]

**José Javier Viñes Rueda**  
[Doctor en Medicina Preventiva]

Argitalpen inprimatuko harpidetza / Suscripción a la edición impresa:  
<http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/announcement/view/321>

© Gobierno de Navarra / Nafarroako Gobernua

Argitaratzailea / Edita: Gobierno de Navarra. Departamento de Salud  
Nafarroako Gobernua. Osasun Departamentua

D. L. / L. G. : NA. 856/1997  
ISSN: 1137-6627

Maquetación / Maketazioa: Pretexto  
Impresión / Inprimaketa: Gráficas Biak

**Correspondencia / Gutuneria**

Pabellón de Docencia / Irakaskuntza Pabiloia  
Recinto Hospital de Navarra  
Nafarroako Ospitaleguna  
Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona/Iruña  
[anales@cfnavarra.es](mailto:anales@cfnavarra.es)

**Promoción y distribución / Sustapena eta banaketa**

Fondo de Publicaciones del Gobierno de Navarra  
Nafarroako Gobernuaren Argitalpen Funtza  
31002 Pamplona/Iruña  
Tel.: 848 427 121  
[fondo.publicaciones@navarra.es](mailto:fondo.publicaciones@navarra.es)  
<https://publicaciones.navarra.es>

Publicación cuatrimestral (3 números al año). Textos originales. Reservados todos los derechos. Está permitida la reproducción de esta revista, citando siempre su procedencia. La revista ANALES del Sistema Sanitario de Navarra no se hace responsable del contenido de ningún artículo firmado por autores ajenos a los miembros de los Consejos de Redacción y Editorial de la Revista. Únicamente publica artículos que reflejan las opiniones individuales de los mismos.

Lauhilabetekaria (3 zenbaki urtean). Jatorrizko testuak. Eskubide guztiak erreserbatuta. Aldizkari honen erreprodukzioa baimendurik dago, betiere jatorria aipatuz gero. ANALES del Sistema Sanitario de Navarra aldizkariak ez du bere gain hartzen inolako artikuluren edukirik, aldizkariko Erredakzio eta Argitalpen Kontseiluko kideek sinatua ez bada. Egile bakoitzaren iritzia adierazten dituzten artikulua baizik ez ditu argitaratzen.



## SUMARIO

### Editorial

- Enfermedades infecciosas emergentes: una realidad asistencial** ..... 147  
J.E. Losa

### Artículos originales

- Situación actual de la atención a las enfermedades emergentes en los servicios de urgencias hospitalarias españolas** ..... 153  
G. Bejarano Redondo, E.J. García- Lamberechts, M. Gil Mosquera, F. Jiménez Morillas, R. López Izquierdo, J.M. Modol Deltell, J. González del Castillo, Grupo INFURG-SEMES

- Leiomiomas cutáneos: revisión clinicopatológica y epidemiológica** ..... 163  
A.D. Agulló Pérez, M.A. Resano Abárzuza, A. Córdoba Iturriagagoitia, G. Aisa Rivera, A. Patiño García, J.I. Yanguas Bayona

- Epidemiological characteristics and factors associated with out-of-hospital cardiac arrest attended by bystanders before ambulance arrival** ..... 177  
S. Ballesteros-Peña, M.E. Jiménez-Mercado

- La percepción local del acceso a los servicios de salud en las áreas rurales. El caso del pirineo navarro** ..... 185  
E. Sanz Tolosana, J. Oliva Serrano

- Diseño y validación del Índice de Evaluación de Casos Complejos (IECC), un instrumento para identificar pacientes complejos** ..... 195  
M.L. Ruiz-Miralles, M. Richart-Martínez, S. García-Sanjuán, J. Gallud Romero, M.J. Cabañero-Martínez

- Role of sCD40L in the prediction of super-response to cardiac resynchronization therapy** ..... 205  
C. Pujol, N. Varo Cenarruzabeitia, M. Rodríguez Mañero, J. Barba, S. Castaño Rodríguez, A. Macías Gallego, M.J. Torres, I. García Bolao

- Pronóstico de pacientes nonagenarios ingresados por fracaso renal agudo** ..... 215  
B. Quiroga, M. Sanz, P. Muñoz Ramos, B. Santos, N. Gilabert, S. Otero, P.L. Carles, R. Costa, L.O. Mayor, P. Ruano

- Eficacia de la hidroterapia frente al tratamiento en gimnasio en prótesis total primaria de rodilla por osteoartritis: ensayo controlado y aleatorizado** ..... 225  
A.M. Alonso-Rodríguez, H. Sánchez-Herrero, S. Nunes-Hernández, B. Criado-Fernández, S. González-López, M. Solís-Muñoz

- Análisis de la evolución de consultas atendidas en los servicios de urgencias españoles durante la primera ola pandémica** ..... 243  
A. Alquézar-Arbé, Ó. Miró, P. Piñera, J. Jacob, A. Martín, I. Agra Montava, P. Llorens, S. Jiménez, G. Burillo-Putze, E.J. García-Lamberechts, F.J. Martín-Sánchez, J. González del Castillo, Red de Investigación SIESTA

- Diseño y evaluación de una cartilla para el Programa de Salud Bucodental en niños desde el nacimiento** ... 253  
A. Pérez-Silva, M. Abad-Madrid, C. Serna-Muñoz, Y. Martínez-Beneyto, I. Cabello, A.J. Ortiz-Ruiz

### Revisiones

- Safety considerations during prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), through a review of systematic reviews** ..... 261  
A. Olry de Labry Lima, E. Salamanca-Fernández, E.J. Alegre del Rey, A. Matas Hoces, M.Á. González Vera, C. Bermúdez Tamayo

- Comparación de la escala RACE con otras escalas de valoración de oclusiones arteriales de gran vaso en el medio extrahospitalario: una revisión rápida** ..... 275  
L. Senovilla-González, Á. Hernández-Ruiz, M. García-García

### Notas clínicas

- Encefalitis autoinmune por pembrolizumab en anciano con carcinoma no microcítico avanzado de pulmón. Caso clínico** ..... 291  
A. Pozo Vico, N. Gonzales Montejo, I. Pagola Lorz, A. Castillo Andueza, L.Y. Ortega Molina, F.J. Alonso Renedo

- Sialoadenitis aguda por administración de contraste yodado** ..... 299  
M.E. Navarro-Aguilar, M.C. Gonzalvo-Liarte, C. Valiente-Martínez, C.A. Sesam-Mendez, I. Quintana-Martínez, J. Navarro-Calzada

- Síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo anterior: una causa de dolor abdominal crónico en niños frecuentemente pasada por alto** ..... 303  
G. Oliván-Gonzalvo, J. Ruiz-Serrano, P. Uclés-Moreno, A. Fernández-Sanz

### Cartas al Editor

- Retirada de medicación antiepiléptica** ..... 309  
L. Pulido Fontes, M. Pulido Fontes

- Síndrome de Wunderlich: a propósito de un caso** .... 311  
D. Barberá Pérez, N. Frías Aznar, L. Pérez Laencina

- Normas de publicación** ..... 315



## SUMMARY

### Editorial

- Emerging infectious diseases: a medical reality** ..... 147  
J.E. Losa

### Original articles

- Current status of medical care of emerging infectious diseases at hospital emergency services in Spains** ... 153  
G. Bejarano Redondo, E.J. García-Lamberechts, M. Gil Mosquera, F. Jiménez Morillas, R. López Izquierdo, J.M. Modol Deltell, J. González del Castillo, Grupo INFURG-SEMES

- Cutaneous leiomyomas: a clinicopathological and epidemiological review** ..... 163  
A.D. Agulló Pérez, M.A. Resano Abárzuza, A. Córdoba Iturriagoitia, G. Aisa Riverera, A. Patiño García, J.I. Yanguas Bayona

- Características epidemiológicas y factores asociados a la parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria atendida por espectadores antes de la llegada del primer recurso asistencial** ..... 177  
S. Ballesteros-Peña, M.E. Jiménez-Mercado

- Local perception of access to health services in rural areas. The case of the Navarrese Pyrenees** ..... 185  
E. Sanz Tolosana, J. Oliva Serrano

- Design and validation of the Complex Case Evaluation Index, an instrument to identify complex patients** ..... 195  
M.L. Ruiz-Miralles, M. Richart-Martínez, S. García-Sanjuán, J. Gallud Romero, M.J. Cabañero-Martínez

- Rol de sCD40L en la predicción de súper-respuesta a la terapia de resincronización cardíaca** ..... 205  
C. Pujol, N. Varo Cenarruzabeitia, M. Rodríguez Mañero, J. Barba, S. Castaño Rodríguez, A. Macías Gallego, M.J. Torres, I. García Bolao

- Prognosis of in hospital nonagenarians with acute kidney injury** ..... 215  
B. Quiroga, M. Sanz, P. Muñoz Ramos, B. Santos, N. Gilabert, S. Otero, P.L. Carles, R. Costa, L.O. Mayor, P. Ruano

- Efficacy of hydrotherapy versus gym treatment in primary total knee prosthesis due to osteoarthritis: a randomized controlled trial** ..... 225  
A.M. Alonso-Rodríguez, H. Sánchez-Herrero, S. Nunes-Hernández, B. Criado-Fernández, S. González-López, M. Solís-Muñoz

- Analysis of the evolution of patients attended in Spanish emergency departments during the first wave of the pandemic** ..... 243  
A. Alquézar-Arbé, Ó. Miró, P. Piñera, J. Jacob, A. Martín, I. Agra Montava, P. Llorens, S. Jiménez, G. Burillo-Putze, E.J. García-Lamberechts, F.J. Martín-Sánchez, J. González del Castillo, Red de Investigación SIESTA

- Design and evaluation of a booklet for the Oral Health Program in children from birth** ..... 253  
A. Pérez-Silva, M. Abad-Madrid, C. Serna-Muñoz, Y. Martínez-Beneyto, I. Cabello, A.J. Ortiz-Ruiz

### Reviews

- Consideraciones de seguridad en la prescripción de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), a través de una revisión de revisiones sistemáticas** ..... 261  
A. Olry de Labry Lima, E. Salamanca-Fernández, E.J. Alegre del Rey, A. Matas Hoces, M.Á. González Vera, C. Bermúdez Tamayo

- Comparison of RACE scale to other assessment scales for large vessel arterial occlusions in the out-of-hospital level: a rapid review** ..... 275  
L. Senovilla-González, Á. Hernández-Ruiz, M. García-García

### Clinical Notes

- Pembrolizumab-associated autoimmune encephalitis in an elderly patient with advanced non-small cell lung cancer. A clinical case** ..... 291  
A. Pozo Vico, N. Gonzales Montejó, I. Pagola Lorz, A. Castillo Andueza, L.Y. Ortega Molina, F.J. Alonso Renedo

- Acute sialadenitis by iodine contrast medium administration** ..... 299  
M.E. Navarro-Aguilar, M.C. Gonzalvo-Liarte, C. Valiente-Martínez, C.A. Sesam-Mendez, I. Quintana-Martínez, J. Navarro-Calzada

- Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome: a frequently overlooked cause of chronic abdominal pain in children** ..... 303  
G. Oliván-Gonzalvo, J. Ruiz-Serrano, P. Uclés-Moreno, A. Fernández-Sanz

### Letters to the Editor

- Withdrawal of antiepileptic drugs** ..... 309  
L. Pulido Fontes, M. Pulido Fontes

- Wunderlich syndrome: a case report** ..... 311  
D. Barberá Pérez, N. Frías Aznar, L. Pérez Laencina

- Publication rule** ..... 315

---

## Enfermedades infecciosas emergentes: una realidad asistencial

### *Emerging infectious diseases: a medical reality*

---

<https://doi.org/10.23938/ASSN.968>

**J.E. Losa**

---

Las enfermedades infecciosas se definen como aquellas debidas a un microorganismo, o a sus productos tóxicos, que aparecen tras la transmisión del agente infeccioso (o sus productos tóxicos) desde una persona infectada, un animal o un reservorio, hasta un hospedador susceptible, directamente o a través de un agente intermediario (animal –vector– o medio ambiente inanimado). A pesar de las vacunaciones, la mejora en la higiene y seguridad alimentaria y de la disponibilidad de antimicrobianos, las enfermedades infecciosas siguen siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad y nos han devuelto una sensación de vulnerabilidad ante el mundo microbiano. El impacto de estas enfermedades es mayor en los países menos desarrollados, pero en nuestro medio los viajes, el envejecimiento y los avances de los tratamientos médicos (oncológicos e inmunomodulados) y quirúrgicos (transplantes y prótesis) han devuelto patógenos ya olvidados, los habituales con resistencia a los antimicrobianos u otros nuevos insospechados.

En comparación con otras enfermedades, las infecciosas son únicas por su carácter transmisible. Pero también por su impredecible potencial pandémico, la adaptabilidad evolutiva de los microorganismos causantes, la capacidad para inducir una respuesta inmunitaria más o menos efectiva, la causalidad directa y única (a diferencia de otras enfermedades multifactoriales), la posibilidad de prevenirlas e incluso erradicarlas en algunos casos, su estrecha relación con el comportamiento humano, el frecuente origen en especies animales (zoonosis) y los efectos adicionales que pueden tener sus tratamientos<sup>1</sup>.

Las enfermedades infecciosas emergentes son aquellas que aparecen por primera vez o que, habiendo existido previamente, aumentan su incidencia, virulencia, resistencia o distribución geográfica<sup>2,3</sup>. Según la propia definición, se subclasifican en: verdaderamente emergentes (como el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH), re-emergentes

Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.

**Correspondencia:**

Juan E. Losa García  
Unidad de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Universitario Fundación Alcorcón  
C/ Budapest, 1  
28922 Alcorcón  
Madrid  
E-mail: [juanemilio.losa@urjc.es](mailto:juanemilio.losa@urjc.es)

(como el virus del Nilo Occidental) o intencionadamente emergentes (por ejemplo, por bioterrorismo)<sup>2</sup>. Recientemente se ha añadido una nueva categoría, las accidentalmente emergentes (como los poliovirus derivados de la vacuna) y, para completar el espectro, se podrían añadir las *des-emergentes*, que son las que se han erradicado (como la viruela)<sup>3</sup>.

La aparición de una nueva enfermedad infecciosa es el resultado de la interacción entre factores dependientes del microorganismo, del hospedador y del ambiente<sup>3</sup>.

Por lo que a los microorganismos se refiere, todo se puede entender por su diversidad genética y la biología evolutiva. Al genoma humano le costó ocho millones de años evolucionar un 1%, mientras que el de un virus puede evolucionar un 1% en cuestión de días. Con esta premisa no es difícil comprender por qué continuamente vemos la emergencia de infecciones<sup>4</sup>. Como afirmaba el premio Nobel Joshua Lederberg, *el futuro de los microbios y de la humanidad probablemente se desarrollará en forma de episodios de una película de suspense titulada "Nuestro ingenio contra sus genes"*<sup>5</sup>. O, como afirmó el biólogo Richard Dawkins, *la evolución es una competición entre genes en la que el ser humano no está en el asiento del conductor*<sup>3</sup>.

El segundo factor es el ambiental, en el que las zoonosis, la degradación del entorno y el cambio climático son esenciales. No todas las zoonosis se hacen pandemias emergentes, pero la mayoría de las pandemias tiene origen zoonótico<sup>6</sup>. Los cambios ambientales convierten zoonosis ocultas en amenazas para el ser humano<sup>4</sup>. Las áreas tropicales contienen la mayor diversidad de especies de mamíferos y, por tanto, son las zonas geográficas con mayor susceptibilidad a zoonosis<sup>7</sup>. Las zoonosis de transmisión respiratoria se concentran en invierno en el hemisferio norte en torno a China<sup>7</sup>. Nadie cuestiona que existe relación entre el cambio climático y las infecciones emergentes<sup>7</sup>; el control de las zoonosis necesita una intervención tan urgente como el cambio climático, como así lo reconoce la iniciativa *One Health* de la Organización Mundial de la Salud<sup>6</sup>.

El tercer factor es el humano. Es evidente que existen muchos factores celulares (tropismo celular), genéticos de susceptibilidad o de respuesta del sistema inmunitario que determinan la patogenia y, por tanto, facilitan o previenen la aparición de una enfermedad infecciosa emergente en una persona. Aunque conocemos muchos de esos factores, aún no conocemos todos. Pero es seguro que esos factores biológicos no son los factores humanos más determinantes. Las mismas condiciones que han propulsado el incremento del bienestar, la salud y la riqueza del ser humano como los avances médicos (los antibióticos o los trasplantes, por ejemplo), el comercio internacional, los viajes transoceánicos o la migración, han hecho al hombre cada vez más vulnerable a las enfermedades infecciosas emergentes<sup>8</sup>. La era cuaternaria también se conoce como antropozoica<sup>6</sup>; es el mundo dominado por el hombre en el que nuestras actividades representan interacciones agresivas, perjudiciales y desequilibradas con la naturaleza que favorecen la aparición de nuevas enfermedades infecciosas<sup>3</sup>. A medida que las sociedades humanas crecen en tamaño y complejidad, creamos una variedad interminable de oportunidades para la emergencia de agentes infecciosos genéticamente inestables en nichos ecológicos no cubiertos que continuamos creando. Sin olvidarnos de que el hacinamiento,

la superpoblación, la urbanización creciente, la pobreza, las guerras, las hambrunas, las grandes congregaciones, el bioterrorismo o el daño intencionado, la ausencia de salud pública global y de voluntad política contribuyen al potencial pandémico<sup>3,9</sup>.

Estos factores del microorganismo, ambientales y del hombre, no son independientes. Debemos reconocer que, en nuestro abarrotado planeta de casi 8.000 millones de personas, la combinación de determinados comportamientos humanos, de los cambios ambientales y de inadecuadas medidas de salud pública global convierten zoonosis ocultas en amenazas para el ser humano<sup>4</sup>. Incluso un virus poco adaptado a un potencial hospedador puede terminar adaptándose si se le dan las suficientes oportunidades<sup>3</sup>.

En el año 2018 la Organización Mundial de la Salud consideró nueve infecciones como enfermedades de actuación prioritaria por su capacidad de producir una emergencia de salud pública y por la ausencia de un tratamiento o vacuna eficaces frente a ellas: la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, la enfermedad por virus del Ébola y virus Marburg, la fiebre de Lassa, el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus y el síndrome respiratorio de Oriente Medio por coronavirus, la enfermedad por virus Nipah y otras enfermedades henipavirales, la fiebre del Valle del Rift y el Zika; y añadió una décima, la enfermedad X, aquella por venir<sup>10</sup>. Era la enfermedad que aún no conocíamos, que emergería en algún lugar del mundo, que pasaría desapercibida hasta que no pudiera ser ignorada<sup>10</sup>. El virus Nipah, el SARS, el MERS y el VIH, por poner algunos ejemplos, fueron enfermedad X antes de su aparición y descubrimiento.

A finales de 2019 las autoridades chinas comunicaron la agrupación de una serie de casos de neumonía de causa inicialmente desconocida; unas semanas después se identificó al SARS-CoV-2 como su agente causal, y en marzo de 2020 la OMS declaró pandémica a la nueva enfermedad conocida como COVID-19. En julio de 2021 se llevan diagnosticados en todo el mundo más de 192 millones de personas desde el origen de la pandemia y han fallecido más de 4 millones<sup>11</sup>. Además de la elevada mortalidad, las pandemias tienen un gran coste económico<sup>13</sup>. La premonición de la OMS de 2018 lamentablemente se cumplió un año después. La enfermedad X es la COVID-19. En cierto modo era previsible. En un reciente estudio de evaluación del riesgo pandémico de 50 virus nuevos, la familia con mayor riesgo fue la de los coronavirus, seguida de los bunyavirus, los filovirus y los paramixovirus. En cuanto a la especie, el de mayor riesgo fue el virus de Lassa, seguido del SARS-CoV-2 y del virus del Ébola. El reservorio animal con más peligro, el de los murciélagos<sup>12</sup>. Todo cuadra. Por primera vez en la historia de la humanidad una enfermedad emergente ha llevado al confinamiento a todo el planeta, y puede haber dado origen a lo que algunos denominan la era pandémica<sup>3</sup>. Tres características lo han hecho posible: un virus completamente nuevo, muy eficiente en la transmisión y con una morbimortalidad muy elevada; una tormenta perfecta<sup>3</sup>.

Los clínicos de primera línea son esenciales para detectar los primeros casos de una pandemia y describir las manifestaciones clínicas de estas enfermedades<sup>14</sup>. Además, en todo brote o pandemia los sanitarios constituyen una población vulnerable, con una no despreciable carga de morbimortalidad<sup>10</sup>. Tener una buena capacidad de diagnóstico, ser-

vicios de salud pública bien financiados y tener capacidad para tratar y aislar a los infectados son esenciales en el control de una pandemia<sup>8</sup>. La asistencia sanitaria y los clínicos deben estar preparados para la atención de las infecciones emergentes. Toda acción conlleva riesgo, pero nunca debemos subestimar el riesgo de la inacción<sup>10</sup>. En esta revista ya se han publicado artículos sobre el Chagas neonatal, una enfermedad emergente por su carácter importado<sup>15,16</sup>. En este número de Anales del Sistema Sanitario de Navarra, Bejarano y col publican un estudio en el que se analiza la situación de la asistencia a las enfermedades emergentes en los servicios de urgencias hospitalarios del Sistema Nacional de Salud Español. Los resultados indican que existe un área de mejora en la formación de profesionales, protocolización y capacidad diagnóstica de los servicios de urgencias<sup>17</sup>.

COVID-19 no será la última, y puede que quizás no la peor, pandemia zoonótica<sup>6</sup>. Es necesario esperar lo inesperado y estar preparado para responder cuando ocurre lo inesperado. El desafío es realmente perpetuo. Nuestra respuesta a este desafío también debe ser perpetua<sup>1</sup>. Los servicios de urgencias hospitalarias también deben afrontarlo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. FAUCI AS, MORENS DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med* 2012; 366: 454-461.
2. MORENS DM, FOLKERS GK, FAUCI AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature* 2004; 430: 242-249. <https://doi.org/10.1038/nature02759>
3. MORENS DM, FAUCI AS. Emerging pandemic diseases: How we got to COVID-19. *Cell* 2020; 182: 1077-1092. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.021>
4. MORENS DM, DASZAK P, TAUBENBERGER JK. Escaping Pandora's box. Another novel coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382: 1293-1295. <https://doi.org/10.1056/nejmp2002106>
5. LEDERBERG J. Infectious history. *Science* 2000; 288: 287-293. <https://doi.org/10.1126/science.288.5464.287>
6. The Lancet. Zoonoses: beyond the human-animal-environment interface. *Lancet* 2020; 396: 1. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31486-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31486-0)
7. RODÓ X, SAN-JOSÉ A, KIRCHGATTER K, LÓPEZ L. Changing climate and the COVID-19 pandemic: more than just heads or tails. *Nat Med* 2021; 27: 576-579. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01303-y>
8. ELIAS C, NKENGASONG JN, QADRI F. Emerging infectious diseases. Learning from the past and looking to the future. *N Engl J Med* 2021; 384: 1181-1184. <https://doi.org/10.1056/nejmp2034517>
9. MORENS DM, FOLKERS GK, FAUCI AS. Emerging infections: a perpetual challenge. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 710-719. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(08\)70256-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(08)70256-1)
10. FARRAR JJ. Stopping the gaps in epidemic preparedness. *N Engl J Med* 2019; 380: 1788-1789. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1902683>
11. World Health Organization Coronavirus (COVID-19) dashboard. Consultado el 25 de julio de 2021. <https://covid19.who.int>
12. GRANGE ZL, GOLDSTEIN T, JOHNSON CK, ANTHONY S, GILARDI K, DASZAK P et al. Ranking the risk of animal-to-human spillover for newly discovered viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118: e2002324118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002324118>

13. DIAGNE C, LEROY B, VAISSIÈRE AC, GOZLAN RE, ROIZ D, JARIĆ I et al. High and rising economic costs of biological invasions worldwide. *Nature* 2021; 592: 571-576. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03405-6>
14. BRETT-MAJOR D. Severe emerging infections, survivorship, and the need for systematic approaches that incorporate clinical syndromes. *Clin Infect Dis* 2021. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab325>
15. MARTÍNEZ-ORTIZ A, HERRANZ-AGUIRRE M, GUIBERT-VALENCIA J, EZPELETA-BAQUETANO C. Enfermedad de Chagas neonatal de transmisión vertical en países no endémicos. El uso de la PCR en el diagnóstico: ventajas sobre técnicas convencionales. *An Sist Sanit Navar* 2013; 36: 115-118. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272013000100011>
16. MUÑOZ-VILCHES MJ, DOMÍNGUEZ-CASTELLANO A, GUERRA-MARTÍN MD. Cribado de Chagas en embarazo y neonato en Andalucía (España). *An Sist Sanit Navar* 2019; 42: 281-290. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0746>
17. BEJARANO REDONDO G, GARCÍA-LAMBERECHTS EJ, GIL MOSQUERA M, JIMÉNEZ MORILLAS F, LÓPEZ IZQUIERDO R, MODOL DELTELL JM et al, Grupo Infurg-Semes. Situación actual de la atención a las enfermedades emergentes en los servicios de urgencias hospitalarias españoles. *An Sist Sanit Navar* 2021; 44: 153-161. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0876>



## Situación actual de la atención a las enfermedades emergentes en los servicios de urgencias hospitalarias españoles

### *Current status of medical care of emerging infectious diseases at hospital emergency services in Spain*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.876>

G. Bejarano Redondo<sup>1</sup>, E.J. García-Lamberechts<sup>2</sup>, M. Gil Mosquera<sup>3</sup>, F. Jiménez Morillas<sup>3</sup>, R. López Izquierdo<sup>4</sup>, J.M. Modol Deltell<sup>5</sup>, J. González del Castillo<sup>2</sup>, Grupo INFURG-SEMES<sup>6</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** Conocer la situación organizativa de los hospitales españoles de cara a facilitar la atención adecuada en los servicios de urgencias (SUH) de los pacientes que acuden con sospecha de infecciones de origen tropical.

**Método.** Estudio descriptivo transversal mediante cuestionario en formato Google Forms® enviado a los miembros del grupo de INFURG-SEMES. Se estudiaron variables como el tamaño del hospital a través del número de camas, el número de urgencias de patología tropical, la existencia de protocolos de medicina tropical, de pruebas diagnósticas urgentes o tratamiento antimalárico.

**Resultados.** Se envió el formulario a 75 hospitales, obteniendo respuesta de 42 servicios de urgencias (55%), pertenecientes a 10 comunidades autónomas. Veinticuatro (57,1%) tenían más de 500 camas. Solo cinco hospitales (11,9%) podían diagnosticar malaria y dengue las 24 horas. En 19 hospitales (45,3%) no existía ningún protocolo de enfermedad tropical. En siete hospitales (16,7%) se realizaban diez o más asistencias/día. En los hospitales de mayor tamaño era más frecuente la existencia de un servicio de enfermedades infecciosas independiente del servicio de Medicina Interna, una unidad de medicina tropical, un infectólogo de guardia y un microbiólogo de guardia. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los hospitales de mayor y menor tamaño en cuanto a la capacidad para realizar diagnósticos o tratamiento adecuados durante las 24 horas.

**Conclusiones.** La atención de la patología importada supone un volumen no despreciable de consultas en los SUH, donde en general, se observa una ausencia de protocolos específicos, en especial, el protocolo específico de malaria, así como de escasa disponibilidad de prueba diagnóstica urgente de malaria.

**Palabras clave.** Enfermedad tropical. Malaria. Protocolos. Servicios de urgencias hospitalarias.

#### ABSTRACT

**Background.** The aim of this study is to determine the current status of Spanish Hospital Emergency Services (HES) in diagnosing and treating the most prevalent tropical diseases (TD) in Spain.

**Methods.** A cross-sectional descriptive study was carried out, using a questionnaire in Google Forms® sent to members of the INFURG-SEMES group. The following variables were analyzed: the size of the hospital in terms of number of beds, number of tropical disease emergencies, existence of tropical medicine protocols, urgent diagnostic tests or antimalarial treatment.

**Results.** The form was sent to 75 hospitals. Responses were obtained from 42 emergency services (55%) in 10 Autonomous Communities. Twenty-four (57.1%) had >500 beds. Only five hospitals (11.9%) have the facilities to diagnose malaria and dengue 24 hours a day. There was no tropical disease protocol in 19 (45.3%) hospitals. Seven (16.7%) hospitals had ≥10 attendances/day. Larger hospitals were more likely to have an infectious disease unit independent from Internal Medicine service, along with a tropical medicine unit, and an on-call infectious disease specialist and microbiologist. There are no statistically significant differences between larger and smaller hospitals in terms of their capacity to carry out appropriate diagnoses or treatments in 24 hours.

**Conclusion.** Care and treatment of emerging diseases are now a sizeable percentage of the consultations at an HES. Such units generally lack specific protocols, particularly for malaria. Urgent diagnostic testing for malaria is also needed.

**Keywords.** Tropical disease. Malaria. Protocols. Hospital emergency service.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (2): 153-161*

1. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de la Paz. Madrid.
2. Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos.
3. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid.
4. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.
5. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario German Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).
6. Grupo INFURG-SEMES (Anexo 1).

#### Correspondencia:

Guillemina Bejarano Redondo  
Servicio de Urgencias  
Hospital Universitario de la Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid  
E-mail: guguibej@hotmail.com

Recepción: 28/05/2019

Aceptación provisional: 04/07/2019

Aceptación definitiva: 22/06/2020

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas ha habido un gran aumento del número de viajes a zonas tropicales y subtropicales, tanto por motivos profesionales y turísticos<sup>1</sup> como por flujos migratorios, debidos tanto a inmigración desde dichas áreas como a los viajes realizados por estas personas a sus lugares de origen para visitas puntuales, conocidos como *visiting friends and relatives* (VFR).

Estos cambios que han sucedido a nivel mundial, en España son aún más evidentes por tratarse de un país estratégico en cuanto a los flujos migratorios, al ser la puerta de entrada de Europa al continente africano y lugar de tránsito entre América y Europa. Desde 1995, en que España comenzó a ser un país receptor de inmigrantes, la tendencia va en aumento.

Uno de los objetivos a conseguir según el documento publicado por los *Centers of Disease Control* (CDC) para la prevención de las enfermedades infecciosas emergentes<sup>2</sup> es el control de las enfermedades de viajeros, migrantes y refugiados, ya que tienen más riesgo de contraer y diseminar enfermedades a nuevos lugares.

Aunque los inmigrantes pueden traer diferentes patógenos tropicales, la probabilidad de diseminación entre la población autóctona es muy pequeña, con escaso riesgo para la salud pública<sup>3</sup>, debido a que en España no existen las condiciones climáticas necesarias, ni hospedadores ni vectores adecuados. En cambio, sí existe la posibilidad de diseminación de otras patologías de distribución mundial pero más prevalentes en zonas tropicales, como VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), tuberculosis o infecciones de transmisión sexual<sup>3</sup>.

Pero desde el año 2014, con la primera alerta de paciente español cooperante infectado de Ébola trasladado a España<sup>4,5</sup>, se han ido sucediendo diferentes alertas sanitarias a nivel mundial que han supuesto la creación de protocolos de control de infecciones y el uso de equipos de protección individual (EPI)<sup>6-8</sup>, con especial importancia en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH). Por otro lado, existen otras infecciones que, aunque aparentemente no revisten

alta mortalidad, sí se asocian a una elevada morbilidad y se están extendiendo por la mayoría de los países tropicales y subtropicales, como las infecciones por los virus del dengue, Chikungunya, CoV-MERS (coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente, *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) y Zika<sup>9,10</sup>.

La malaria es una de las infecciones más frecuentes en las zonas tropicales y subtropicales, con gran potencial de gravedad, por lo que ha de ser siempre sospechada y buscada ante cualquier paciente con fiebre que vuelva de una zona tropical y subtropical<sup>11</sup>.

Actualmente en España existen registros de información epidemiológica sobre enfermedades infecciosas (en algunos casos con limitaciones a la hora de evaluar las infecciones importadas) como el sistema de Declaración Obligatoria (EDO), la Red de Investigación Cooperativa de Enfermedades Tropicales (RICET), o la Red Cooperativa para el Estudio de las Enfermedades Importadas por Inmigrantes y Viajeros (+Redivi)<sup>12</sup>.

Muchos de estos viajeros, inmigrantes y refugiados tienen como primer acercamiento al servicio de salud la asistencia a los SUH<sup>5,12</sup>, servicios médicos de características específicas, como elevada presión asistencial, rapidez de diagnóstico y de decisiones terapéuticas, y puerta de entrada al resto de los servicios hospitalarios. Además, hasta el momento actual no existe un registro adecuado de la patología importada que acude a los SHU: origen geográfico, tipo de paciente o análisis de determinadas patologías.

Por todo ello, el objetivo de este trabajo es conocer la disponibilidad actual de medios diagnósticos y terapéuticos de las enfermedades tropicales en los SUH, y valorar las necesidades existentes, tanto globalmente como por tamaño de hospital.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, multicéntrico, realizado en diferentes SUH de España entre 1 de noviembre de 2016 y 28 de febrero de 2017.

La recogida de datos se realizó a través de una encuesta en línea utilizando la aplicación informática Google Forms®. El cuestionario se envió por correo electrónico a todos los médicos de urgencias de la red de investigación de INFURG-SEMES (Grupo de Infecciones en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) para su realización de forma voluntaria y desinteresada. Solo se dio la posibilidad de realizar una encuesta por centro hospitalario, evitándose las duplicidades.

Se excluyeron los hospitales privados porque se rigen por criterios organizativos y normativos lo suficientemente diferentes como para que puedan ser considerados un colectivo aparte.

Se recogieron las siguientes variables en relación a:

- hospital: número de camas ( $\leq 500$  y  $>500$ , según la clasificación MSSSI<sup>13</sup>), existencia de servicio de Enfermedades Infecciosas, existencia de unidad de Enfermedades Tropicales (ET).
- SUH: especialización de al menos un médico en este tipo de patologías, número de asistencias diarias de ET, existencia de box de aislamiento con EPI, fuentes de información usadas para actualización en ET, opinión sobre la relevancia de la creación de un Grupo de Trabajo de Enfermedades Tropicales de la SEMES.
- ET: existencia de médico infectólogo/microbiólogo de guardia, disponibilidad del mismo durante 24 horas al día y 7 días a la semana (24/7); disponibilidad de los métodos diagnósticos gota gruesa, antígeno de *Plasmodium* (malaria) y serología de dengue; existencia de protocolos de medicina tropical para fiebre del viajero, malaria, diarrea del viajero, fiebres hemorrágicas; disponibilidad de fármacos para la malaria: quinina intravenosa (iv), Malairone® 250/100 mg (atovacuona/hidroclocloruro de proguanil) y artesunato.

La descripción de la muestra se realizó mediante frecuencias y porcentajes. La comparación de variables según el tamaño del hospital encuestado se realizó mediante la prueba Chi-cuadrado, considerando

que las diferencias eran estadísticamente significativas si  $p < 0,05$ . El análisis se realizó con SPSS v.20.0.

## RESULTADOS

Se envió el formulario a 75 hospitales, obteniendo respuesta de 42 SUH (55%), de los cuales 24 (57,1%) pertenecían a hospitales con  $\leq 500$  camas y 18 (24%) a hospitales con  $>500$ .

Trece hospitales (33,3%) tenían una unidad de Infecciosas independiente, significativamente más frecuente en los hospitales con  $>500$  camas (55,6 vs. 16,7%,  $p = 0,019$ ); en los otros 28 hospitales (66,7%) la unidad de Infecciosas estaba vinculada al servicio de Medicina Interna.

En ocho hospitales (19%) existía unidad de Medicina Tropical (UMT), más frecuente en hospitales  $>500$  camas (Tabla 1); el 9,5% de las UMT actuaba como hospital de día.

En 21 (50%) de los SUH encuestados trabajaba un médico con formación específica en ET, hecho algo más frecuente en los hospitales pequeños (54,2% vs. 44,4%,  $p = 0,533$ ).

Solo siete SUH (16,7%) tuvieron  $\geq 10$  asistencias/día, siendo más frecuente (62%) atender hasta cinco asistencias/día. Los hospitales con  $\leq 500$  camas tenían más asistencias/día que aquellos con  $>500$  camas (Tabla 1), aunque no de forma significativa.

**Tabla 1.** Frecuencia de asistencias a enfermedades tropicales según tamaño del hospital

Asistencias / día	Total n (%)	Tamaño del hospital (camas)	
		$\leq 500$ n (%)	$>500$ n (%)
0-1	13 (31,0)	8 (33,3)	5 (27,8)
2-5	13 (31,0)	8 (33,3)	5 (27,8)
6-9	4 (9,5)	1 (4,2)	3 (16,6)
$\geq 10$	7 (16,7)	4 (16,7)	3 (16,7)

En el 71,4% de los SUH ( $n = 30$ ) existía un box de aislamiento para pacientes con sospecha de fiebres hemorrágicas, sin observarse diferencias por tamaño de hospital (Tabla 2).

**Tabla 2.** Frecuencia (%) de las características de los hospitales según comunidad autónoma y número de camas

Comunidad Autónoma	Camas		UMT	Gota gruesa	Antígeno <i>Plasmodium</i>	Antígeno dengue	Protocolos	Protocolo malaria	Quinina	Box aislamiento
<b>Andalucía 6 (14,3)</b>	≤500	3 (50)	0	2 (66,7)	1 (33,3)	0	2 (66,7)	0	2 (66,67)	3 (100)
	>500	3 (50)	0	1 (33,3)	0	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	2 (66,67)	2 (66,7)
				p=0,41	p=0,27		p=1		p=1	p=0,27
<b>Asturias 1 (2,38)</b>	≤500	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>500	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)
<b>Baleares 1 (2,38)</b>	≤500	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>500	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0
<b>Cantabria 1 (2,38)</b>	≤500	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>500	1 (100)	0	1 (100)	1 (100)	0	0	0	0	0
<b>Cataluña 8 (19)</b>	≤500	5 (62,5)	1 (20)	5 (100)	3 (60)	0	4 (80)	1 (20)	4 (80)	5 (100)
	>500	3 (37,5)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)	0	2 (66,67)	3 (100)
			p=0,18	p=0,17	p=0,85	p=0,37	p=0,41	p=0,41	p=0,67	
<b>Castilla y León 7 (16,7)</b>	≤500	4 (57,1)	0	2 (50)	1 (25)	0	2 (50)	0	0	2 (50)
	>500	3 (42,8)	0	1 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0	1 (33,33)	3 (100)
				p=0,63	p=0,81		p=0,63		p=0,43	p=0,15
<b>Castilla La Mancha 1 (2,38)</b>	≤500	1 (100)	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0
	>500	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Comunidad Valenciana 2 (4,76)</b>	≤500	2 (100)	0	1 (50)	1 (50)	0	0	0	0	1 (50)
	>500	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Madrid 10 (23,1)</b>	≤500	6 (60)	1 (16,7)	5 (83,3)	4 (66,7)	1 (16,7)	3 (50)	0	2 (33,33)	5 (83,3)
	>500	4 (40)	2 (50)	3 (75)	3 (75)	4 (100)	3 (75)	2 (50)	2 (50)	3 (75)
			p=0,26	p=0,75	p=0,78	p=0,24	p=0,43	p=0,14	p=0,60	p=0,75
<b>País Vasco 5 (11,9)</b>	≤500	3 (60)	0	1 (33,3)	2 (66,67)	1 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (33,33)	2 (66,7)
	>500	2(40)	0	2 (100)	1 (50)	0	1 (50)	0	1 (50)	0
				p=0,13	p=0,71	p=0,36	p=0,71		p=0,71	p=0,14
<b>Total 42 (100)</b>	≤500	24 (57,1)	2 (4,76)	17 (70,8)	12 (50)	2 (8,3)	12 (50)	1 (4,2)	9 (37,5)	1 (75)
	>500	18 (42,9)	6 (14,3)	12 (66,7)	9 (50)	6 (33,3)	11(61,1)	3 (16,7)	10 (55,6)	12 (66,7)
			p=0,05	p=0,77	p=1	p=0,05	p=0,47	p=0,17	p=0,25	p=0,55

UMT: Unidad de Medicina Tropical.

El 54,8% de los SUH empleaban fuentes de información para actualizarse en ET (Tabla 1): protocolos propios del hospital y/o páginas web de organismos como los CDC de Atlanta, la Organización Mundial de la Salud (OMS), o el Ministerio de Sanidad (MSCBS). Siete SUH (16,7%) empleaban en exclusividad protocolos propios, hecho más frecuente en los hospitales con >500 camas (27,8 vs. 8,3%,  $p=0,090$ ).

A todos los encuestados menos uno (97,6%) les pareció interesante la creación de un Grupo de Trabajo de Enfermedades Tropicales de la SEMES.

Hubo infectólogo de guardia en cuatro hospitales (9,5%), todos ellos de >500 ca-

mas (16,7% de los mismos). En 23 hospitales (54,8%) hubo microbiólogo de guardia (más frecuente en hospitales >500 camas), de presencia física en 10 de ellos (23,8%) y significativamente más frecuente en hospitales > 500 camas (44,4 vs. 8,3%,  $p=0,018$ ).

Respecto a los métodos diagnósticos, en 29 hospitales (69%) estaba disponible el diagnóstico por gota gruesa en cualquier momento (realizado por microbiólogos en el 42,9% de los casos), en 21 (50%) la detección del antígeno de *Plasmodium*, y en ocho (9%) la serología del dengue. No hubo diferencias según el tamaño del hospital excepto para la detección de dengue, más frecuente en hospitales >500 camas (Ta-

bla 2). Solo cinco hospitales (11,9%) tenían posibilidad de diagnosticar las 24 horas del día tanto malaria, con gota gruesa o con antígeno, como dengue; cuatro de ellos eran hospitales con >500 camas.

Los protocolos más habituales en los hospitales fueron los de fiebre hemorrágica y de fiebre del viajero, mientras que menos del 10% de los hospitales disponían de protocolo de malaria (Tabla 3). Solo un hospital (2,4%) disponía de los cuatro protocolos y siete (16,7%) disponían de tres protocolos. Diecinueve hospitales (45,2%) no disponían

de protocolos de ET. El tamaño del hospital no se relacionó con la existencia de protocolos para ET (61,1% vs. 50%), excepto en los casos de fiebre del viajero y diarrea del viajero, significativamente más frecuentes en los hospitales >500 camas (Tabla 2).

En 32 hospitales (76,2%) existía disponibilidad de fármacos para el tratamiento de la malaria (Tabla 3); los tres fármacos estaban disponibles en cuatro hospitales (9,5%), dos de  $\leq 500$  camas (8,3%) y dos en los de mayor tamaño (11,1%), sin diferencias significativas.

**Tabla 3.** Existencia de protocolos y tratamientos en relación al tamaño del hospital

	Total n (%)	Tamaño del hospital		p
		$\leq 500$ camas n (%)	> 500 camas n (%)	
<b>Protocolos</b>				
<b>Malaria</b>	4 (9,5)	1 (4,2)	3 (16,7)	0,200
<b>Fiebre del viajero</b>	15 (35,7)	5 (20,8)	10 (55,6)	0,023
<b>Diarrea del viajero</b>	8 (19,0)	2 (8,3)	6 (33,3)	0,041
<b>Fiebres hemorrágicas</b>	20 (47,6)	12 (50)	8 (44,4)	0,484
<b>Tratamiento</b>				
<b>Quinina intravenoso</b>	19 (45,2)	9 (37,5)	10 (55,6)	0,191
<b>Malarone®</b>	26 (61,9)	14 (58,3)	12 (66,7)	0,410
<b>Artesunato intravenoso</b>	9 (21,4)	3 (12,5)	6 (33,3)	0,106

Las 42 respuestas obtenidas pertenecían a diez comunidades autónomas (CCAA), siendo las de mayor participación Madrid (10 SUH, 23,8%), Cataluña (8 SUH, 19%), Castilla y León (7 SUH, 16,7%) y Andalucía (6 SUH, 14,3%).

Los 18 hospitales con >500 camas estuvieron localizados en Madrid (n=4), Cataluña, Andalucía y Castilla y León (n=3 cada una de ellas), País Vasco (n=2) y Asturias, Baleares y Cantabria con un hospital cada una de ellas (Tabla 2).

La comunidad con más cantidad de servicios de Infecciosas independientes fue Andalucía (n=4), seguido por Cataluña y País Vasco con tres hospitales cada una. Tanto en Madrid como en Cataluña existen tres hospitales con unidades de ET, seguidas de Asturias y Baleares, con un hospital cada una.

Madrid, Cataluña y Andalucía fueron las tres CCAA en cuyos SUH se registraron más asistencias diarias por enfermedades tropicales, y las CCAA con mayor número de hospitales encuestados con protocolos de medicina tropical (siete, seis y cuatro hospitales, respectivamente) y con microbiólogo de guardia, bien de presencia (cuatro, uno y uno) o bien localizado (uno, cuatro y tres). Mientras que Madrid y Cataluña disponen de ocho y siete hospitales, respectivamente, con disponibilidad para realizar el estudio de gota gruesa en cualquier momento, Madrid fue la comunidad con más hospitales con disponibilidad para realizar la serología de dengue (cinco hospitales).

De los SUH encuestados, solo dos en Madrid disponían de los tres fármacos para el tratamiento de la malaria, seguido de País Vasco y Cataluña (dos SUH). Por fármacos,

la quinina estaba disponible en seis SUH en Cataluña, cuatro en Andalucía y cuatro en Madrid, mientras que no estaba disponible en Asturias, Comunidad Valenciana y Castilla La Mancha (Tabla 2); el Malarone® estaba disponible en ocho SUH en Madrid y cinco en Cataluña, mientras que el artesunato estaba en cuatro SUH en Madrid. Destaca que el SUH del Hospital Universitario Central de Asturias, de aproximadamente 1.000 camas, no disponía de ninguno de los tres fármacos.

La existencia de un box específico de aislamiento en los SUH fue más frecuente en Cataluña y Madrid (ocho SUH cada una), y Castilla León y Andalucía (cinco SUH cada una); los SUH de Baleares, Cantabria y Castilla La Mancha comunicaron que no disponían del mismo.

## DISCUSIÓN

Este estudio se centró en conocer el estado actual del manejo, tanto diagnóstico como terapéutico, de las enfermedades tropicales en los SUH de nuestro país.

Es destacable la ausencia de estudios sobre este tema en España y en países de nuestro entorno ya que, en España, las personas extranjeras representan el 9,8% de la población total<sup>13,14</sup>. Además, los viajes fuera de España supusieron en el segundo trimestre de 2017 el 8,1% del total de viajes (algo más de cuatro millones), lo que implica un incremento del 20% respecto al mismo periodo de 2016<sup>15</sup>.

Se calculó que por cada 100.000 turistas españoles que en 2018 viajaran a algún país tropical, la mitad tendrían algún problema de salud; 8.000 tendrán que acudir al médico durante el viaje; 300 deberán ser hospitalizados en el destino o al regreso; y uno fallecerá como consecuencia de haber contraído una enfermedad<sup>16</sup>. Así, y según estudios realizados en diferentes unidades de medicina tropical y clínicas del viajero, las infecciones representan la primera causa de enfermedad al regreso de un viaje al trópico y un 2-3% de la mortalidad, siendo muchas de estas prevenibles<sup>15</sup>. Según datos recopilados, cerca de un millón de turistas

españoles viajan a algún país del trópico a lo largo del año: 506.000 a América Central-Caribe y Sur; 280.000 a África; y 165.000 a la región de Asia-Pacífico. La época estival concentra la mayoría de los viajes a este tipo de destinos.

En la actualidad no se conoce con precisión el impacto de las enfermedades infecciosas importadas, aunque iniciativas como el de la Red Cooperativa para el estudio de las Enfermedades Importadas por Inmigrantes y Viajeros +Redivi<sup>12</sup> han ido orientadas a aumentar el conocimiento de la patología importada en España por inmigrantes y viajeros. La prevalencia de estas infecciones y su progresivo incremento justifican que nuestros hospitales se vayan adaptando a esta realidad, de manera que podamos afrontar con más garantías la atención adecuada de este proceso asistencial.

Sí se han publicado estudios que informan de la alta proporción de médicos de urgencias que declaran no haber recibido formación en ET o que consideran la formación recibida menos que satisfactoria para diagnosticar posibles ET importadas (entre un 72,4%<sup>17</sup> y un 98,3%)<sup>18</sup>. Los resultados en personal de enfermería de triaje fueron muy similares (82%)<sup>18</sup>. En el estudio multicéntrico EuroNHID se indica que el 58,5% de los 41 SUH en los catorce países europeos estudiados poseían personal capacitado<sup>19</sup>, porcentaje muy similar al del presente estudio.

El estudio EuroNHID concluyó que las salas de aislamiento estaban disponibles en 34 de las 41 instalaciones evaluadas (82,9%), aunque solo en seis centros (14,6%) poseían todas las características<sup>19</sup>. Un 31% de los centros encuestados tenían box de aislamiento, aunque no se preguntaron sus características específicas.

Los datos de la encuesta realizada muestran una limitada estructura organizativa de nuestros hospitales para la atención de los pacientes con ET en cualquier momento del día y cualquier día de la semana. Se observan algunas diferencias organizativas entre los hospitales de mayor y menor tamaño, pero esto no se traduce en un incremento de las posibilidades diagnósticas y terapéuticas ofrecidas a los pacientes con

esta sospecha. En ausencia de una estructura adecuada, llama la atención la moderada presencia (54,8%) de protocolos específicos para el manejo de este perfil de pacientes, sin diferencias entre CCAA pero claramente inferior al 85,3% descrito en el estudio EuroNHID<sup>19</sup>.

Es destacable que en prácticamente la mitad de SUH encuestados no hay posibilidad de realizar un antígeno de *Plasmodium* 24/7. Dado el desarrollo tecnológico actual de estas pruebas diagnósticas que permiten su realización a pie de cama sin precisar técnicas complejas o entrenamiento específico<sup>20</sup>, se considera que su disponibilidad de realización en cualquier momento del día es una mejora fácilmente alcanzable. El diagnóstico rápido es especialmente relevante en el caso de la malaria, donde el retraso en el inicio del tratamiento puede conllevar un peor pronóstico del paciente<sup>11</sup>.

También es llamativa la falta de tratamiento intravenoso en una gran cantidad de centros hospitalarios, ya sea quinina o artesunato intravenoso, y especialmente de este último, ya que es el tratamiento de elección en el caso de malaria grave y solo el 21% de los hospitales encuestados disponían del mismo, sin diferencias entre hospitales de distinto tamaño ni entre CCAA.

Todos estos datos ponen de manifiesto que existe margen de mejora en la atención de esta patología, ya que la modificación de los aspectos organizativos demuestra que pueden conllevar mejoras en la seguridad del paciente<sup>20,21</sup>.

Este estudio tiene algunas limitaciones como ser un estudio descriptivo y que la muestra sea reducida con respecto a la globalidad de centros hospitalarios del país. No obstante, pensamos que la muestra es suficientemente representativa, considerando el número de grandes y pequeños hospitales incluidos y que los centros incluidos representan a diez CCAA, incluidas aquellas de mayor población, cuestión importante considerando las diferencias organizativas que se han descrito entre ellas<sup>22,23</sup>. Otra limitación es que los datos se basan en estimaciones de la asistencia diaria, sin que se haya podido ahondar en los motivos de consulta.

En conclusión, este estudio pone de manifiesto la existencia de un área de mejora importante en aspectos diagnósticos y terapéuticos de cara a afrontar con más herramientas los procesos relacionados con las ET, problema que se está incrementando de manera continuada en la última década debido a la movilidad de la sociedad.

---

### Agradecimientos

A todos los miembros de INFURG-SEMES que han colaborado de forma desinteresada en la realización de este estudio.

### BIBLIOGRAFÍA

- HARVEY K, ESPOSITO DH, HAN P, KOZARSKY P, FREEDMAN DO, PLIER DA et al. Surveillance for travel-related disease – GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011. *MMWR Surveill Summ* 2013; 62: 1-23.
- BARNETT ED, MACPHERSON DW, STAUFFER WM, LOUTAN L, HATZ CF, MATTELLI A et al. The visiting friends or relatives traveler in the 21st century: time for a new definition. *J Travel Med* 2010; 17: 163-170. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2010.00411.x>
- LÓPEZ-VELEZ R, NAVARRO BELTRÁ M, JIMENEZ NAVARRO C. Estudio de inmigración y salud pública: enfermedades infecciosas importadas. Área de Promoción de la Salud. Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007. <https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/migracion/docs/estudiolnmigracion.pdf>
- PARRA JM, SALMERÓN OJ, VELASCO M. The first case of Ebola virus disease acquired outside Africa. *N Engl J Med* 2014; 371: 2439-2440. <https://doi.org/10.1056/nejmc1412662>
- LOPAZ MA, AMELA C, ORDOBAS M, DOMINGUEZ-BERJON MF, ALVAREZ C, MARTINEZ M et al. First secondary case of Ebola outside Africa: epidemiological characteristics and contact monitoring, Spain, September to November 2014. *Euro Surveill* 2015; 20. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2015.20.1.21003>
- JAZULI F, LYND T, MAH J, KLOWAK M, JECHEL D, KLOWAK S et al. Evaluation of a programme for 'Rapid Assessment of Febrile Travelers' (RAFT): a clinic-based quality improvement initiative. *BMJ Open* 2016; 6: e010302. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010302>

7. Ministerio de Sanidad, Igualdad y Seguridad Social. Ponencia de alertas de Salud Pública y planes de preparación y respuesta. Ponencia de Salud Laboral. Protocolo de actuación frente a casos sospechosos de enfermedad por virus Ébola. [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/Protocolo\\_act\\_Ebola\\_20\\_08\\_2018.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/Protocolo_act_Ebola_20_08_2018.pdf)
8. CIQUE MOYA A. Evacuación de pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad por el virus del Ébola. *Emergencias* 2015; 121-128.
9. GONZÁLEZ R, CAMPRUBÍ E, FERNÁNDEZ L, MILLET JP, PERACHO V, GORRINDO P et al. Casos confirmados de Dengue, Chikungunya y Zika en Barcelona capital durante el período de 2014 al 2016. *Rev Esp Salud Publica* 2017; 91.
10. VALLE BORREGO B, KOSANIC K, DE ORY F, MERINO FERNÁNDEZ FJ, GÓMEZ RODRÍGUEZ B. Primer caso documentado de infección autóctona por virus Zika en España. Transmisión por vía sexual. *Emergencias* 2017; 29: 290-291.
11. MUÑOZ J, ROJO-MARCOS G, RAMÍREZ-OLIVENCIA G, SALAS-CORONAS J, TREVIÑO B, PEREZ ARELLANO JL et al. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: e1-e13. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.12.014>
12. DÍAZ-MENÉNDEZ M, PÉREZ-MOLINA JA, SERRE N, TREVIÑO B, TORRÚS D, MATARRANZ M et al. Infecciones importadas por inmigrantes y viajeros: resultados de la Red Cooperativa para el estudio de las Enfermedades Importadas por Inmigrantes y Viajeros +Redivi. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 528-534. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.01.026>
13. Ministerio de Sanidad. Registro de altas de los hospitales generales del Sistema Nacional de Salud. Conjunto Mínimo Básico de Datos. Norma estatal de años anteriores. Clasificación de hospitales cluster 2013. <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdAnteriores.htm>
14. Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas del Padrón Continuo 2017. Consultado el 28 de noviembre de 2017. [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177012&menu=ultiData&tidp=1254734710990](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177012&menu=ultiData&tidp=1254734710990)
15. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de turismo de residentes ETR/FAMILITUR (segundo trimestre 2017). <https://www.ine.es/daco/daco42/etr/etr0217.pdf>.
16. HERRERO MARTINEZ JM, PÉREZ DE AYALA BALZOLA A, PÉREZ-MOLINA JA, LÓPEZ-VÉLEZ R. Estrategias básicas de abordaje de las enfermedades infecciosas en inmigrantes, viajeros e inmigrantes viajeros. Área de Promoción de la Salud. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
17. FLAHERTY G, SCOTT A, MALAK M, AVALOS G, O'BRIEN T. Recognition of imported tropical infectious disease in returned travelers in a university hospital emergency department. *Emerg Med Open J* 2015; 1: 39-45. <https://doi.org/10.17140/emoj-1-109>
18. MESHKAT N, MISRA S, HUNCHAK C, CLEIMAN P, KHAN Y, PUCHALSKI RITCHIE LM. Knowledge gaps in the diagnosis and management of patients with tropical diseases presenting to Canadian emergency departments: are the gaps being met? *CJEM* 2014; 16: 458-466. <https://doi.org/10.1017/s148180350000347x>
19. FUSCO FM, SCHILLING S, DE IACO G, BRODT HR, BROUQUI F, MALTEZOU HC et al. Infection control management of patients with suspected highly infectious diseases in emergency departments: data from a survey in 41 facilities in 14 European countries. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 27. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-27>
20. LÓPEZ-VELEZ R, PÉREZ MOLINA JA, ZAMARRÓN FUENTES P, PÉREZ DE AYALA BALZOLA A. Enfermedades infecciosas importadas por viajeros internacionales a los trópicos. Área de Promoción de la Salud. Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/migracion/docs/enfnfmpViajerosTropicos.pdf>
21. PÉREZ-DÍEZ C, REAL-CAMPAÑA JM, NOYA-CASTRO MC, ANDRÉS-PARICIO F, ABAD-SAZATORNIL MR, POVAR-MARCO JB. Errores de medicación en un servicio de urgencias hospitalario: estudio de situación para mejorar la seguridad de los pacientes. *Emergencias* 2017; 29: 412-415.
22. PASTOR AJ. Servicios de urgencias hospitalarios en España: ¿diferentes comunidades, diferentes organizaciones? *Emergencias* 2017; 29: 369-370.
23. DEL ARCO GALÁN C, RODRÍGUEZ MIRANDA B, GONZÁLEZ DEL CASTILLO J, CARBALLO C, BIBIANO GUILLÉN C, ARTILLO S et al. Estudio comparativo de la estructura física, recursos humanos e indicadores de actividad asistencial entre los servicios de urgencias hospitalarios públicos de las comunidades autónomas de Madrid y Cataluña. *Emergencias* 2017; 29: 373-383.

### **ANEXO I. Grupo de trabajo de patología tropical de INFURG-SEMES**

Jesús Álvarez Manzanares, Guillermina Bejarano Redondo, Belén Comeche, Ángel Estella, Jorge García Lamberechts, Sara Gayoso Martín, Carlos Íbero, Julián López Álvaro, Cristina López Paredes, Raúl López Izquierdo, Iria Minguens, Josep María

Modol; Manuel Gil Mosquera; Francisco Jiménez Morillas, David Molina Galbraith, Begoña Motriko, Alberto Pizarro, Mar Portillo; Ana Rando Jiménez, Rigoberto del Río; Neus Robert, Manuel Salido, Rodrigo Sanz Lorente.



## Leiomiomas cutáneos: revisión clinicopatológica y epidemiológica

### *Cutaneous leiomyomas: a clinicopathological and epidemiological review*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0914>

A.D. Agulló Pérez<sup>1</sup>, M.A. Resano Abárzuza<sup>2</sup>, A. Córdoba Iturriagagoitia<sup>3</sup>, G. Aisa Rivera<sup>3</sup>, A. Patiño García<sup>4</sup>, J.I. Yanguas Bayona<sup>5</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** Los leiomiomas cutáneos, superficiales o suprafasciales, se dividen en tres variantes: piloleiomiomas (PL), angioleiomiomas (AL) y leiomiomas genitales (LG) que incluyen las formas vulvares, escrotales y areolares. El objetivo fue establecer las características clinicohistológicas y la incidencia de cada variante, y las posibles asociaciones con neoplasias internas.

**Material y métodos.** Se revisaron 255 casos de leiomiomas cutáneos diagnosticados entre 1982 y 2018 en los servicios de Anatomía Patológica de tres centros hospitalarios (Navarra y Alicante). Se describieron y compararon variables demográficas, clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas.

**Resultados.** La incidencia en Navarra de PL fue 4,3 casos por año y millón de habitantes, de AL 20 y de LG 1,4. Las formas cutáneas suponen aproximadamente el 3,5 % del total de leiomiomas. La población con PL sufrió más frecuentemente cáncer de mama (OR=4,8; IC95%: 1,3-17,4; p=0,006). Los leiomiomas areolares son de pequeño tamaño, acompañados de dolor local, predominantemente fasciculares o sólidos, con muy rara afectación del tejido celular subcutáneo y escasa atipia. Esto contrasta con el resto de LG, de tamaño medio y rara vez dolorosos, predominantemente nodulares, con frecuente afectación del tejido celular subcutáneo y atipia.

**Conclusiones.** Se aporta información sobre las características clinicohistológicas de las distintas variantes de leiomiomas, según las cuales debería replantearse la clasificación de los leiomiomas areolares fuera del grupo de LG. Se detectó una asociación entre PL y carcinoma de mama que deberá confirmarse en futuros estudios para determinar si este leiomioma constituye un marcador de riesgo de cáncer de mama en mujeres.

**Palabras clave.** Leiomioma. Angioleiomioma. Piloleiomioma. Leiomioma areolar. Cáncer de mama.

#### ABSTRACT

**Background.** Cutaneous, superficial and or suprafascial leiomyoma are divided into three variants: piloleiomyomas (PL), angioleiomyomas (AL) and genital leiomyomas (GL) that include the vulvar, scrotal and areolar forms. This study set out to establish the clinical and histological characteristics and incidence of each variant, and any likely associations with internal neoplasms.

**Methods.** A review was carried out of 255 cases of cutaneous leiomyomas diagnosed between 1982 and 2018 at the Pathology departments of three hospitals (Navarra and Alicante). Demographic, clinical, histological and immunohistochemical variables were described and compared.

**Results.** The incidence of PL in Navarra was 4.3 cases per million inhabitants a year, with another 20 cases of AL and 1.4 cases of GL. Cutaneous forms make up approximately 3.5% of the total leiomyomas. The population with PL suffered more frequently from breast cancer (OR=4.8; CI 95%: 1.3-17.4; p=0.006). Nipple leiomyomas are small, accompanied by localised pain, and are predominantly fascicular or solid, with very infrequent effect on the subcutaneous cellular tissue and scarce atypia. This makes for a contrast with the other GLs, which are medium sized and infrequently painful, predominantly nodular, and frequent effect on the subcutaneous tissue and atypia.

**Conclusions.** The information provided here about the clinical and histological characteristics of the different varieties of leiomyomas indicate that there is a need to reconsider the classification of nipple leiomyomas outside the group of GLs. An association between PL and breast carcinoma was detected, which needs to be confirmed in future studies so as to determine if this leiomyoma is a risk marker for breast cancer.

**Keywords.** Leiomyoma. Angioleiomyoma. Piloleiomyoma. Nipple leiomyoma. Breast cancer.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2021; 44 (2): 163-176

1. Servicio de Dermatología. Hospital Marina Salud de Denia. Alicante.
2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Tudela. Tudela. Navarra.
3. Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
4. Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.
5. Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

#### Correspondencia:

Alfredo Daniel Agulló Pérez  
Servicio de Dermatología  
Hospital Marina Salud de Denia  
Avd. Marina Alta, s/n  
03700 Dénia  
Alicante  
E-mail: [alfredoagullo@gmail.com](mailto:alfredoagullo@gmail.com)

Recepción: 10/07/2020  
Aceptación provisional: 15/09/2020  
Aceptación definitiva: 02/10/2020

## INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas cutáneos (LC), superficiales o suprafasciales, constituyen un grupo de neoplasias benignas poco frecuentes, derivadas de las células musculares lisas presentes en la dermis y el tejido celular subcutáneo. Pueden aparecer de forma esporádica o hereditaria, y se describieron por primera vez en el siglo XIX<sup>1</sup>. Son tumores de buen pronóstico, en los que su exéresis, mediante cirugía simple, se considera curativa.

Todos los leiomiomas superficiales (LS) están constituidos por una proliferación de células fusiformes eosinófilas, con núcleo en forma de puro, normalmente bien diferenciadas, que se disponen agrupadas en haces y forman estructuras compactas o infiltrativas. Se clasifican en tres tipos: pilo-leiomiomas (PL), con origen en el músculo piloerector de la unidad folicular dérmica; angioleiomiomas (AL), derivados de la pared de los vasos sanguíneos de la dermis reticular e hipodermis y leiomiomas genitales (LG), originados del músculo liso del dartos escrotal, del dartos *muliebris* vulvar y de la estructura muscular dérmica del complejo areola-pezones.

A pesar de existir varias series de casos publicadas<sup>1-18</sup>, algunos subtipos de leiomioma han recibido poca atención en la literatura y, debido a ello, no existe consenso respecto a algunas de sus características clínico-histológicas. En el caso concreto de los leiomiomas areolares, las diferencias con el resto de LG y su clasificación dentro de ese grupo ha sido cuestionada por varios autores<sup>2,11</sup>.

Los datos epidemiológicos de las tres variantes son muy limitados, por lo que su peso dentro del total de los leiomiomas no es conocido, estimándose en un 4%<sup>8</sup>.

Aunque se acepta mayoritariamente que los LG constituyen la variante menos frecuente, hay autores con posturas encontradas sobre qué variante es la más frecuente. Dentro de los LG, la subvariante areolar cuenta únicamente con tres series de casos publicadas y se estima que existen menos de sesenta casos reportados en la literatura<sup>4-19-21</sup>.

El diagnóstico diferencial entre los leiomiomas con rasgos atípicos y los leiomiomas mejor diferenciados es objeto de debate desde hace varias décadas, especialmente para los PL y los LG. Distintos autores han propuesto la creación de una entidad intermedia donde incluir las formas relativamente bien diferenciadas con rasgos atípicos y, en el caso de los leiomiomas dérmicos (LSD), algunos autores han propuesto reclasificarlos como neoplasias atípicas, dado su buen pronóstico y su dudosa capacidad de metástasis a distancia<sup>4,5,19-21</sup>.

Recientemente se ha descrito la mutación responsable de hasta el 80% de los casos de leiomiomatosis cutánea y uterina múltiple (síndrome de Reed). El gen afectado codifica una enzima del ciclo de Krebs conocida como fumarato hidratasa (FH). Dado que se trata de una mutación en la línea germinal y hereditaria, se ha sugerido que podría asociarse con otros tumores y síndromes, aunque el mecanismo responsable del desarrollo tumoral no se conoce por completo<sup>22</sup>. Tampoco se conoce la etiopatogenia de los PL esporádicos, los AL y los LG.

La mayoría de trabajos previos sobre leiomiomas se limitan a una de las tres variantes<sup>7,14</sup> o bien incluyen distintos tipos sin tener en cuenta que son variantes diferentes<sup>15</sup>. Otras series incluyen formas benignas y malignas de forma conjunta<sup>5,6,11,12</sup>. No hemos encontrado revisiones comparativas entre las tres variantes en la literatura. En lo que se refiere a Navarra, solo hay un caso de leiomioma escrotal publicado por Jiménez Aristu y col en 2003<sup>23</sup>.

Por ello, el objetivo de esta revisión es establecer las características clinicohistológicas de las distintas variantes de leiomiomas cutáneos, aportar datos sobre la incidencia de cada variante y las posibles asociaciones con neoplasias internas. Para ello, presentamos una de las series más amplia de leiomiomas cutáneos, la revisión clínico-histológica más amplia de PL, la segunda más amplia en leiomiomas areolares y escrotales y la primera en introducir datos de incidencia sobre las tres variantes de LC y en estudiar la prevalencia de neoplasias asociadas a cada una de ellas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de los casos de leiomioma diagnosticados en los servicios de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Navarra, del Hospital de Tudela en Navarra y del Hospital Marina Salud de Denia en Alicante, entre los años 1982 y 2018.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos centralizadas de los servicios de Anatomía Patológica de los hospitales participantes a partir de los términos leiomioma, leiomioblastoma, piloleiomioma y angioleiomioma. Los datos referentes a los pacientes se codificaron de forma anonimizada, no utilizando ni extrayendo datos que permitieran identificar al paciente. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica con medicamentos de Navarra.

De cada tumor y/o paciente asociado se revisaron los parámetros demográficos (edad al diagnóstico, sexo) y clínicos (tamaño tumoral en cm, tiempo de evolución en años, tiempo de seguimiento, tumores asociados, sintomatología, localización anatómica, forma única o múltiple, evolución tras tratamiento). Los casos sin datos clínicos se incluyeron únicamente para la revisión histológica (localización a nivel cutáneo, número de mitosis en 10 campos de gran aumento [/10 cga], tamaño histológico, patrón de crecimiento, arquitectura tumoral, grado de atipia celular, presencia de necrosis, ulceración, estroma mixoide, anejos atrapados, infiltrado linfocitario, acantosis, hiperpigmentación epidérmica). Se registraron también los resultados inmunohistoquímicos (IHQ) obtenidos con anticuerpos frente a actina específica de músculo liso (SMA), h-caldesmon (h-CD), desmina, calponina, s100, vimentina, receptores de estrógenos y receptores de progesterona. Todas las tinciones IHQ contaban con control externo en el mismo cristal. La inmunorreactividad del tejido se dividió en positivo, positivo débil y negativo.

La arquitectura tumoral se diferenció en tres patrones:

- infiltrativo: haces celulares poco cohesivos extendiéndose entre el tejido normal circundante

- sólido: masa tumoral de celularidad densa que desplaza e infiltra levemente el tejido sano circundante, dejando unos límites relativamente definidos pero no claramente demarcados
- nodular o encapsulado: formas densamente celulares que desplazan el tejido sano circundante, en ocasiones recubiertas de un área fibrosa y cuyos límites pueden delimitarse con una línea.

La localización histológica se dividió en: dermis superficial, dermis superficial-media, dermis media, dermis media-profunda, dermis profunda, dermis completa, dermis profunda-tejido celular subcutáneo (TCS), dermis completa-TCS y TCS.

Los AL se clasificaron según los subtipos histológicos más ampliamente aceptados: sólido/capilar (masa tumoral densa, de elevada celularidad, con múltiples vasos de pequeño tamaño en su seno), venoso (gruesas paredes musculares de las que parten haces de células tumorales perpendiculares a la luz del vaso) y cavernoso (vasos de luces dilatadas y paredes musculares finas, a veces agrupados en racimos, que se integran con la masa tumoral intervacular)<sup>14</sup>. En caso de presentar rasgos de más de un subtipo, se tuvo en cuenta el predominante.

Las localizaciones corporales fueron cuero cabelludo (CC), cara, cuello, tronco, extremidades superiores (EESS), manos (no incluidas en EESS), genitales, extremidades inferiores (EEII) y pies (no incluidos en EEII).

Para determinar la prevalencia de tumores dolorosos, se consideraron positivos aquellos casos manifiestos en la historia clínica. Se consideraron negativos los descritos en los informes como asintomáticos y los que contaban con una descripción clínica detallada y un diagnóstico diferencial de lesiones no dolorosas. El resto de las lesiones no se contabilizaron.

Se consideraron formas múltiples aquellas presentes en el mismo paciente (al menos dos) independientemente de no estar agrupadas o de aparecer con años de diferencia.

Para el estudio de neoplasias asociadas se utilizó como grupo de comparación pa-

cientes con otra variante de leiomioma. Los casos con pólipos intestinales con displasia severa o carcinoma *in situ* se consideraron neoplasia; no se contabilizaron los pacientes con cáncer cutáneo. Se revisaron los casos de pacientes con leiomiomas para descartar casos de transformación maligna.

La edad media al diagnóstico en los casos múltiples se calculó teniendo en cuenta la edad al diagnóstico de la primera lesión. Para la distribución corporal de las lesiones se contabilizó una única vez las formas múltiples agrupadas en la misma localización.

Se realizó un análisis descriptivo para las variables continuas, calculando los estadísticos de tendencia central y dispersión según su distribución: media y desviación típica (DT) o mediana y rango intercuartil (RIC), además de los valores extremos (rango). Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes. En el caso de las neoplasias asociadas y su comparación con el grupo control, se utilizó la prueba exacta de Fisher y se calculó la *odds-ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los datos fueron analizados mediante el programa informático SPSS versión 25.0 para Windows.

Los datos de incidencia se calcularon en función de los nuevos pacientes con leiomioma y no del número de leiomiomas diagnosticados durante ese periodo. La prevalencia entre sexos se calculó obviando los casos múltiples. Los casos del Hospital Marina Salud de Denia no se incluyeron en la revisión epidemiológica del área de Navarra.

## RESULTADOS

De los 530 registros obtenidos, se descartaron las formas profundas, los casos repetidos y los AL anteriores a 2007. De los 274 casos restantes, cinco se reclasificaron en otra variante de LC y 14 no se incluyeron por presentar dudas diagnósticas con otras entidades o corresponder a tumores profundos. Sí se incluyeron en el estudio 15 casos sin cristal disponible pero con descripción histológica detallada.

En total, se incluyeron en este estudio 255 casos valorables para revisión: 88 (34,5%) PL en 75 pacientes, 152 (59,6%) AL y 15 (5,9%) LG (diez escrotales, cuatro areolares y un vulvar). El Hospital Marina Salud de Denia únicamente contribuyó con siete PL y un LG.

La incidencia acumulada de los PL en Navarra entre 2007 y 2018 fue de 5,19 pacientes cada 100.000 habitantes en 12 años, lo que equivale a una incidencia anual de 4,3 casos por millón de habitantes; en el caso de los AL, la incidencia fue de 20 casos anuales por millón de habitantes<sup>24</sup>, y para los LG, 1,4 casos por millón de habitantes (0,94 casos escrotales y 0,47 areolares). Dada la población actual de Navarra (636.465), se puede estimar una incidencia anual de 2,4 casos de PL, 11,7 de AL y 0,7 casos de LG (0,47 escrotales y 0,19 areolares). En 2017 y 2018, las formas cutáneas supusieron el 3,5% del total de leiomiomas biopsiados (37 de 1053). La descripción demográfica completa de cada variante se detalla en la tabla 1.

## Clínica

### *Pileleiomiomas*

La prevalencia de neoplasias en pacientes con PL fue del 20%; desagregado por sexo fue un 4% mayor en mujeres que en varones (21,4 vs. 17,4%), siendo las diferencias no significativas ( $p = 1$ ). Los cánceres más frecuentes fueron el de mama ( $n = 5$ ) y el de colon ( $n = 3$ ). El 18% de las mujeres con PL asociaron también leiomiomas uterinos, de las cuales uno presentaba síndrome de Reed (mutación FH confirmada genéticamente). Considerando únicamente los casos solitarios, sin leiomiomas uterinos asociados ni antecedentes familiares, a fin de eliminar la posible implicación potencial de la FH, la prevalencia de cáncer de mama entre mujeres fue del 15,8%.

La localización más frecuente de los PL fue la EESS y el tronco (Tabla 2). El tamaño clínico medio fue 0,73 cm, similar en formas múltiples y solitarias (media 0,62 cm y 0,75cm, mediana 0,6 cm para ambos). La mayoría de los casos eran pápulas firmes induradas

**Tabla 1.** Características de las variantes de leiomioma

Característica	Pileoleiomioma	Leiomioma genital			Angioleiomioma
		Areolar	Escrotal	Vulvar	
<b>Sexo</b> (mujer)	49,1%	50%	0	100%	54,3%
<b>Edad</b> (años)					
Media (DT)	50,3 (18,64)	50,5 (6,4)	60 (16,8)	-	55,6 (15,3)
Mediana (RIC)	51 (41-61)	49 (45-57)	67,5 (50-72)	45	58 (46-67)
Rango	2-91	45-59	25-74	-	5-83
Hombre/mujer*	54/44	49/52		-/45	54,9/56,5
<b>Tamaño</b> (mm)					
Media (DT)	7,3 (5,5)	6,7 (2,3)	21 (10,5)	-	10 (5)
Mediana (RIC)	6	8	22	10	10
Rango	2-3	4-8	6-40	-	3-30
<b>Arquitectura tumoral</b> [n (%)]					
Fascicular	44 (53)	3 (75)	1 (10)	-	1 (0,7)
Nodular	10 (12)	-	7 (70)	-	141 (95)
Sólida	29 (34,9)	1 (33)	2 (20)	1 (100)	5 (3,4)
<b>Tipo de crecimiento</b> (%)					
Expansivo	44	-	-	-	60
Mixto	32		100	-	20
Infiltrativo	24	100	-	100	20

DT: desviación típica; RIC: rango intercuartil; \*: media (DT); -: no calculable.

de normocoloreadas a rosadas, con un caso aislado pediculado. El 45,2% resultaron dolorosos al roce o la presión. Los pacientes con formas múltiples representaron solo el 26,1% del total, con mediana de edad muy similar en formas múltiples (49,5) y solitarias (48,7). Las formas solitarias se acompañaron de dolor en el 44% de los casos, y las múltiples en el 55%, no siendo las diferencias significativas.

El seguimiento de los pacientes tras el diagnóstico varió entre uno y 20 años. Únicamente reapareció (persistencia) un PL a los seis años de la primera extirpación, que había sido incompleta. Ninguno de los pacientes con PL desarrolló posteriormente un leiomiomasarcoma (LS).

### Angioleiomiomas

La prevalencia de neoplasias en pacientes con AL fue del 9,3%; en varones fue el doble que en mujeres (14,8 vs. 6,17%), siendo las diferencias no significativas ( $p=0,153$ ). Los cánceres más frecuentes fueron endo-

metrio, próstata, colon y tiroideos (todos con dos casos), con una prevalencia individual del 1,3%. La prevalencia de cáncer de mama fue del 0,7%. El cáncer de mama fue estadísticamente más prevalente en AL que en PL fueron significativas (OR = 4,8; IC95%: 1,3-17,4;  $p=0,006$ ).

Los AL se localizaban principalmente en EEII y pies (Tabla 2), sin diferencias por sexo. El tamaño medio fue de 1 cm (Tabla 1). Clínicamente se presentaban como un nódulo normocoloreado doloroso a la palpación. La clínica más frecuente fue el dolor local, presente en el 78% de los casos ( $n=65$ ); todas las formas fueron solitarias. Con un seguimiento medio de seis años no se observaron recidivas ni transformación maligna en ninguno de los pacientes.

### Leiomiomas genitales

Ningún LG asoció neoplasia interna. Los escrotales fueron los más frecuentes ( $n=10$ ) seguidos de areolares ( $n=4$ ) y vulvar ( $n=1$ ). El

**Tabla 2.** Localización anatómica de los piloleiomiomas y angioleiomiomas del estudio

Localización	Piloleiomioma n (%)	Angioleiomioma n (%)
Cuero cabelludo	3 (3,6)	2 (1,5)
Cara	5 (6,0)	7 (5,2)
Cuello	5 (6,0)	-
Extremidades superiores	24 (28,9)	15 (11)
Tronco	24 (28,9)	4 (2,9)
Genitales	1 (1,2)	1 (0,7)
Extremidades inferiores	21 (25,3)	74 (54,4)
Pies	0 (0)	33 (24,3)
	83	136

tamaño medio de los escrotales fue de 2,1 cm, de los areolares 0,67 cm y el vulvar 1 cm. No se objetivó recidiva posterior en ninguno de ellos. Entre los LG, el vulvar fue el único extirpado de forma incompleta; a los dos años de seguimiento no presentaba recidiva clínica.

## Histología

### *Piloleiomiomas*

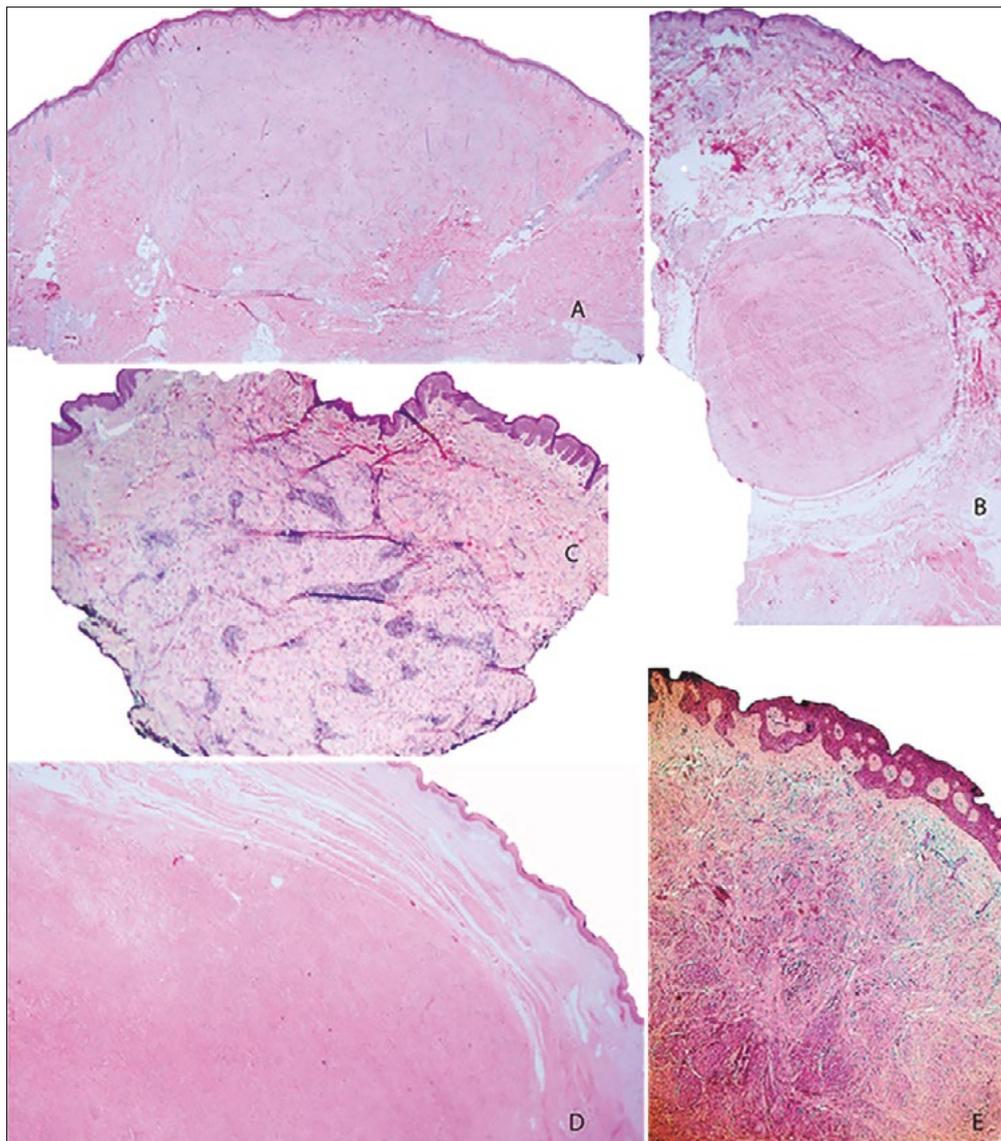
La mayoría de PL se situaban en la dermis papilar y reticular superficial (39,2%) (Fig. 1), dermis completa (24,1%) y dermis reticular (13,9%). Un 14,8% de los casos llegaban a tocar el TCS sin infiltrarlo. El 53% de los PL tenían un patrón fascicular con crecimiento infiltrativo (Tabla 1).

Todos los casos eran bien diferenciados con atipia leve, salvo cinco casos que mostraban cierto pleomorfismo (6,4%). Se encontraron mitosis aisladas en el 5,9% de los PL (tres de ellos con una mitosis / 10 cga, otro con dos y otro con tres). El 62,5% de los PL presentaba algún anejo atrapado en la masa tumoral; en casi la mitad de los casos (47,5%) se trataba de una glándula ecrina, en el 32,5% de un folículo y en el 12,5 % de ambos. Dieciocho casos presentaban estroma mixoide (28%). No se observó necrosis en ningún caso y uno presentó ulceración. No se observaron diferencias inmunofenotípicas entre las formas solitarias y las múltiples. La presencia de anejos intratumorales y de estroma mixoide se asoció con los PL ( $p < 0,001$ ).

### *Angioleiomiomas*

Los AL se localizaban completamente en el TCS en el 80,2% de los casos, en el 5% no tenían conexión con el TCS y se situaban íntegramente en la dermis, y en el resto de los casos el tumor afectaba a la dermis y al TCS. La forma más frecuente de AL fue la sólida (67,6%) (Fig. 1B), seguida de la venosa (28,3%) y de la cavernosa (4,1%). El 14,5% de los casos exhibía simultáneamente rasgos de dos o tres de los patrones descritos. Así, uno de los casos presentaba un componente claro de AL (con vasos y patrón nodular) en plano subcutáneo y otro componente asemejaba un PL (infiltrativo y sin vasos asociados) en plano cutáneo.

La arquitectura fue nodular para el 96% de los casos, únicamente un caso presentó un patrón fascicular, cuatro casos presentaron un patrón sólido y un caso presentó áreas sólidas y nodulares. La mayoría de los casos (>90%) no presentaron mitosis, cinco AL mostraron 1 mitosis / 10 cga, un caso cuatro y otro dos. Se observó atipia leve en el 6,5% de los casos, de los cuales cuatro asociaron también 1 mitosis / 10 cga. En un caso se encontró un anejo (folículo) atrapado en la masa tumoral. La presencia de estroma mixoide intratumoral se observó en el 52% de los casos. Uno de los AL presentó ulceración y dos presentaron calcificaciones intratumorales. La presencia de anejos intratumorales y de estroma mixoide se asoció en nuestra serie con AL ( $p = 0,024$ ).



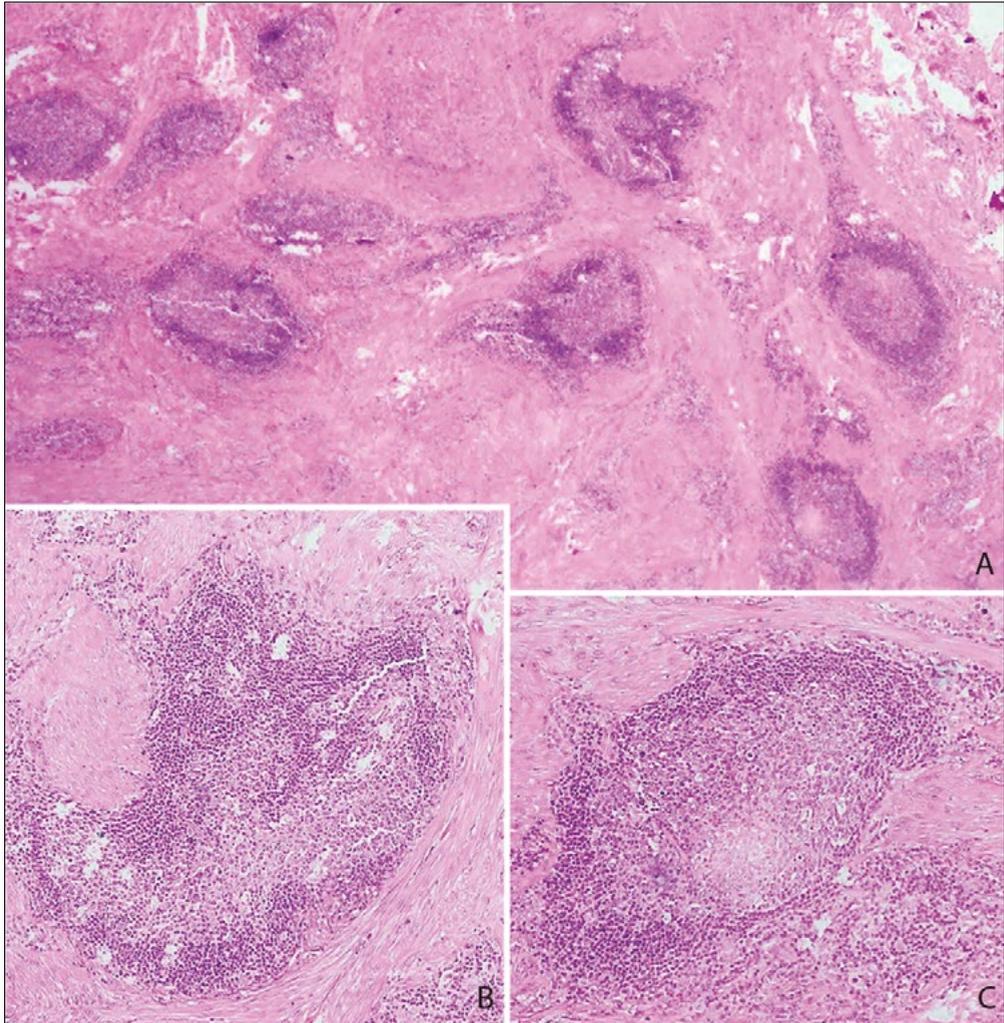
**Figura 1.** Imagen histológica de las variantes de leiomioma. **A.** Piloleiomioma. **B.** Angioleiomioma. **C.** Leiomioma vulvar. **D.** Leiomioma escrotal. **E.** Leiomioma areolar. Hematoxilina-eosina, x25.

### *Leiomiomas genitales*

Las cuatro lesiones areolares se localizaron en la dermis reticular superficial y presentaban mayoritariamente un patrón fascicular (Fig. 1A). El 70% de los casos escrotales presentaban infiltración del TCS y se situaban en planos dérmicos más

profundos (dermis media-profunda), exhibiendo la mayoría (70%) un patrón nodular (Fig. 1D). La variante vulvar se situaba en dermis media y presentaba un patrón fascicular infiltrativo (Tabla 1, Fig. 1C).

Los cuatro casos areolares presentaron una buena diferenciación, sin atipias ni mitosis. Entre los 10 casos escrotales había



**Figura 2.** A. Leiomioma escrotal con infiltración linfocítica intratumoral organizada como centros germinales. Hematoxilina-eosina, x25. B, C. Detalle. Hematoxilina-eosina, x40.

uno con células de aspecto pleomórfico y 1-2 mitosis / 10 cga (ninguna aberrante), así como áreas con atipia ligera; otro presentó también áreas degenerativas con grandes núcleos pleomórficos, sin atipia ni mitosis. Uno de los leiomiomas escrotales se acompañó de agregados linfoides organizados como centros germinales; no presentaba atipia (Fig. 2).

La incidencia de tumores con rasgos atípicos o pleomórficos fue del 20% entre los LG escrotales, 0% para los areolares y el

único caso vulvar presentaba áreas con núcleos pleomórficos y células algo atípicas, así como un infiltrado linfoide denso, intersticial y perivascular. En ningún caso se objetivó ulceración epidérmica o necrosis.

### Inmunohistoquímica

Se consideraron los resultados obtenidos en aquellos tipos de leiomiomas con al menos diez lesiones. La SMA fue el anticuer-

**Tabla 3.** Datos inmunohistoquímicos de cada variante de leiomioma

Antisuero	Pileoleiomioma	Leiomioma genital			Angioleiomioma
		Areolar	Escrotal	Vulvar	
Actina de músculo liso <sup>a</sup>	93% (43/44) <sup>b</sup>	100% (3/3)	100% (5/5)	100% (1/1)	100% (88/88)
Desmina	75% (19/24)	100% (1)	100% (5/5)	100% (1/1)	90% (27/30) <sup>d</sup>
h-caldesmon	100% (2)				100% (30/30)
Vimentina	85,7% (6/7)				100% (4/4)
Calponina	50% (1/2)				100% (3/3)
S-100	20% (3/15) <sup>c</sup>	0% (0/1)	0% (0/1)	100% (1/1)	20,8% (5/24) <sup>e</sup>
Receptores de estrógenos		100% (1/1)			50% (1/2)
Receptores de progesterona		100% (1/1)			50% (1/2)

a: cuatro tinciones de actina (en dos pileoleiomiomas y dos angioleiomiomas) se realizaron con el clon HHF35 y todas fueron positivas; b: dos casos fueron positivos débiles y focales; c: uno de los casos fue positivo débil y focal; d: tres casos positivos débiles y focales; e: tres de los positivos fueron débiles y focales.

po más sensible para identificar PL (93%). Los AL fueron positivos para la SMA y el h-CD en todos los casos. No se encontraron formas areolares positivas para receptores de estrógenos y de progesterona. Todos los datos inmunohistoquímicos están recogidos en la tabla 3.

## DISCUSIÓN

De acuerdo a los casos biopsiados, la incidencia anual en Navarra de los distintos tipos de leiomiomas (PL, AL y LG) se situaría muy lejos de otras entidades con dermatoscopia y/o presentación clínica similar como los dermatofibromas (154 casos biopsiados en 2018). Lógicamente, la incidencia real tanto para leiomiomas como para dermatofibromas será mayor, dado que no todos los pacientes con estas lesiones consultan ni tampoco se biopsian el 100% de los casos que lo hacen.

En relación a los PL, y según nuestros datos y las series más extensas publicadas, son tumores con similar incidencia entre mujeres y hombres, preferentemente solitarios, que aparecen entre los 35 y 60 años

con un pico de incidencia entre los 40 y 45 años (algo antes en las formas múltiples). Son dolorosos en un 50% y su localización más frecuente son las EESS y el tronco<sup>6-9,15,16</sup>. Su diagnóstico diferencial comprende otros tumores dolorosos como el espiradenoma, el neuroma, el angiolipoma, el neurilemoma, o el tumor glómico.

Su histología es típicamente fascicular, siendo menos frecuente la arquitectura sólida y menos aún la nodular. Se localiza predominantemente en dermis reticular superficial, media y papilar, pudiendo encontrarse alguna mitosis aislada (no acompañada de pleomorfismo ni atipia). La sensibilidad de la SMA y el h-CD es superior a la desmina<sup>7-9</sup>, como se describe en el presente estudio (93 vs. 75%).

A diferencia de las primeras series de los años 50 y 60 del siglo pasado, en las que predominaban las formas múltiples<sup>6,15,16</sup>, en las siguientes se observa un aumento gradual de los casos solitarios: 46% en la serie de 1997<sup>7</sup>, 53% en 2010<sup>8</sup>, 78% en 2013<sup>9</sup> y 74% en la serie actual. Esto podría deberse a la mayor conciencia social respecto a los riesgos asociados al cáncer de piel.

A nivel etiopatogénico se ha descrito la mutación del gen FH como responsable de las formas múltiples y hereditarias; esta mutación se considera un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer y se ha descrito su asociación con distintas neoplasias internas, especialmente el cáncer renal, y otros síndromes<sup>10,22</sup>. Poco se conoce, sin embargo, de la etiopatogenia de los PL esporádicos. En nuestra serie, tras revisar la presencia de neoplasias internas en la población con leiomiomas, hemos observado una asociación entre PL y cáncer de mama, que se seguía manteniendo al separar los casos hereditarios. En el grupo de PL esporádicos y múltiples no sindrómicos, el cáncer de mama es 20 veces más prevalente que entre la población general para un rango de edad similar (entre 30 y 70 años), siendo aparentemente menos agresivo<sup>25</sup>. Para evaluar la asociación se ha comparado la prevalencia de cáncer de mama en el grupo con AL (con una media de edad ligeramente superior) y con PL. La prevalencia fue mayor en el grupo de PL siendo las diferencias estadísticamente significativas. Esta asociación no ha sido descrita previamente, aunque sí se ha sugerido entre los leiomiomas uterinos y el cáncer de mama<sup>26</sup>. En cualquier caso, será necesario confirmar esta asociación con una muestra más amplia de PL y utilizando como control población general. También se ha observado una mayor prevalencia de neoplasias en varones con PL respecto a varones con AL, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los AL constituyen la variante más frecuente y estudiada, existiendo varias series con más de 200 casos. En nuestra revisión sobre la población de Navarra esta variante es casi cinco veces más frecuente que los PL y casi 16 veces más frecuente que el grupo de los LG<sup>21</sup>.

Dada la menor densidad de células musculares por la reducción del calibre vascular conforme se asciende hacia la epidermis, la mayoría de los AL se forman a nivel del TCS<sup>14</sup>, lo que explica la elevada proporción (80%) de AL con afectación del TCS en nuestra serie.

Los AL suelen aparecer con mayor frecuencia en mujeres, con un índice aproxi-

mado de 1:1,5, entre los 30 y los 70 años, con un pico de incidencia entre los 45 y los 65. Clínicamente suelen ser lesiones únicas, localizadas preferentemente en EEII, con un tamaño entre 1 y 2 cm, induradas, móviles, y dolorosas en el 66% de los casos<sup>14,27</sup>. La etiopatogenia del dolor no se conoce con seguridad, pero se han sugerido varias teorías comunes a las otras variantes de LC: compresión nerviosa por el crecimiento tumoral, isquemia muscular por contracción de sus fibras, y secreción tumoral de factores algogénicos<sup>17,27-30</sup>.

A nivel histológico, los AL se caracterizan por su tendencia a aparecer encapsulados por una cápsula fibrosa de grosor variable, no siempre completa, y a presentar vasos intratumorales. Las características de los AL en nuestro trabajo coinciden con la serie más extensa publicada hasta la fecha<sup>14</sup>, siendo la variante más frecuente la sólida, seguida de la venosa y cavernosa; el 14% de los tumores parecían exhibir rasgos de dos o incluso las tres subvariantes. El sexo predominante es el femenino para la sólida, el masculino para la cavernosa y ligeramente el masculino para la venosa<sup>14</sup>. Se acepta que estos tumores pueden presentar alguna mitosis y cierto pleomorfismo<sup>14,31,32</sup>.

Los AL pueden expresar receptores de estrógenos y de progesterona determinados por IHQ<sup>33</sup>, como se observó en la presente serie.

Los LG son muy poco frecuentes; la serie más extensa publicada<sup>11</sup> incluye 32 casos de los que solo 23 son LG. Respecto a la variante vulvar, el trabajo más amplio comprende 25 leiomiomas<sup>12</sup>, mientras que la serie escrotal más extensa abarca 19 casos<sup>4</sup>. La variante vulvar suele ser similar en frecuencia a la escrotal por lo que, de acuerdo a los presentes resultados, puede estar infrareportada en nuestro medio. La forma areolar es la más infrecuente de todas; solo existen tres series en la literatura<sup>1,2,11</sup>, la mayor de las cuales incluye únicamente seis lesiones<sup>1</sup>. Nuestro trabajo constituye el segundo más extenso en formas areolares<sup>1,11</sup> y el segundo más numeroso en formas escrotales<sup>4</sup>.

Los leiomiomas areolares aparecen con mayor frecuencia entre los 40 y 50 años,

siendo la edad media al diagnóstico de 41,14 años. Se presentan con más frecuencia en mujeres (3:1) y suelen ser de pequeño tamaño, entre 0,5 y 1 cm. Normalmente son nódulos normocoloreados, indurados y alrededor del 50% dolorosos. Histológicamente suelen presentar un patrón similar a los PL, tanto por su localización en dermis media y superficial como por su arquitectura de predominio folicular, siendo ligeramente más frecuente el patrón nodular. No suelen exhibir atipia y es muy rara la presencia de mitosis<sup>1,11,18</sup>. La expresión inmunohistoquímica es similar a los PL, pero se han reportado algunos casos aislados de positividad a receptores de estrógenos (cuatro casos) y de progesterona (tres casos)<sup>1,11,18</sup>; uno de nuestros casos fue positivo para estos dos receptores.

Los LG escrotales se diagnostican en pacientes de entre 24 a 79 años, situándose la mayoría de los casos entre 45 y 60 años (media 55,1 años). Clínicamente son tumores nodulares solitarios, normocoloreados frecuentemente asintomáticos (los casos dolorosos varían entre 0% y 25% según las series) y de mayor tamaño que las formas areolares y los PL, alrededor de 1,5-2 cm. A nivel histológico muestran un patrón predominantemente nodular en la mayoría de los casos, seguido de sólido e infiltrativo. Su localización predominante es la dermis media, con frecuentes extensiones al TCS. Es habitual encontrar pleomorfismo celular, como observamos en nuestra serie. Se han descrito casos con receptores androgénicos positivos<sup>4,11,33</sup>.

Las series de casos con LG vulvares<sup>11,12</sup> incluyen de forma indistinta formas benignas y malignas. Una revisión reciente<sup>34</sup> incluye tanto formas superficiales derivadas del dartos, como profundas derivadas del tejido erector y del ligamento redondo, lo que condiciona la interpretación de los resultados. En general los LG vulvares aparecen a edades más tempranas que los escrotales (35-40 años) y miden más de 1,5 cm. Se acompañan de dolor con mayor frecuencia que los escrotales, pero menos que los areolares, PL y AL (entre el 7 y el 50% de los casos según la serie). A nivel arquitectural más del 80% de los casos son nodu-

lares, a pesar de que la nuestra mostró un patrón fascicular. Hasta el 85% tiene afectación del TCS, la mayoría presentan alguna mitosis/10 cga (50% de los casos) y cerca del 40% exhiben rasgos de atipia. Pueden expresar positividad para receptores de estrógenos y progesterona<sup>5,11,12,35</sup>.

Las diferencias clínico-histológicas entre las formas areolares y el resto de LG, así como sus similitudes con los PL, han llevado a varios autores a plantear si es adecuado clasificar los leiomiomas areolares como LG<sup>2,11</sup>. Nosotros creemos que tanto estas diferencias (Tabla 4) como su distinta localización constituyen un motivo suficiente para plantear su separación del resto de LG. Por su similitud histológica parece conveniente incluirlos en un mismo grupo que los PL (a pesar de que estos aparentemente no expresen receptores hormonales) quizá como leiomiomas dérmicos, para diferenciarlos de los LG (con frecuente afectación del TCS) y de los AL (localizados casi exclusivamente en hipodermis).

La presencia de un infiltrado inflamatorio linfocítico prominente se ha descrito tanto en formas escrotales como vulvares. Se localiza normalmente en la periferia tumoral y suele asociarse a formas benignas sin llegar a ser patognomónico (se ha observado también en leiomiomas<sup>4,11,13</sup>). En nuestra serie se observó en el caso vulvar y en dos de los diez escrotales, en uno de los cuales el infiltrado era intratumoral y muy intenso, formando centros germinales, hallazgo no reportado previamente en la literatura.

La clasificación de las neoplasias de músculo liso y el punto de corte entre leiomiomas y LS sigue siendo objeto de controversia hoy en día. A esto contribuye: la heterogeneidad de los leiomiomas y su diferente tendencia a mostrar rasgos de *malignidad* (mitosis, atipia, ulceración, gran tamaño, infiltración del TCS, etc.), mayor en formas escrotales, vulvares y AL, y menor en PL y formas areolares; a la escasa agresividad de los LS dérmicos, y a la falta de correlación entre los signos histológicos de atipia y la incidencia de recidivas o afectación a distancia<sup>12,19,20</sup>.

Todo ello ha provocado la creación de formas intermedias entre los leiomiomas y

**Tabla 4.** Comparativa de los diferentes rasgos clinicohistológicos de cada variante de leiomioma

	Afectación del TCS	Arquitectura tumoral	% con mitosis	Atipia celular	Tamaño (mm)*	Dolor
<b>Pileoleiomioma</b>	<b>7,7%</b>	<b>85% fascicular /sólido</b>	<b>10%</b>	<b>8%</b>	<b>6,6</b>	<b>44%</b>
Raj <sup>7</sup>	5/53	44/53	15/53	5/53	5,7 (53)	17/39
Malhotra <sup>8</sup>	-	27/27	0/27	-	-	-
Ghanadan <sup>9</sup> ,	0/20	20/20	0/20	0/20	6,52 (20)	9/19
Agulló	7/83	73/83	4/85	5/58	7,3 (80)	27/62
<b>Leiomioma genital</b>						
<b>Areolar</b>	<b>0%</b>	<b>75% fascicular /sólido</b>	<b>0%</b>	<b>6%</b>	<b>8,7</b>	<b>70%</b>
Hammer <sup>1</sup>	0/6	2/6	0/6	1/6	7 (6)	1/2
Nakamura <sup>18</sup>	0/2	2/2	0/2	0/2	11 (2)	2/2
Newman <sup>11</sup>	0/4	2/4	0/4	0/4	7 (4)	1/1
Agulló	0/4	4/4	0/4	0/4	6,7 (4)	2/4
<b>Escrotal</b>	<b>40%</b>	<b>62% nodular</b>	<b>3,5%</b>	<b>46%</b>	<b>20</b>	<b>4%</b>
Matoso <sup>4</sup>	-	11/19	0/19	13/19	10 (19)	0/19
Newman <sup>11</sup>	-	-	0/3	1/4	60 (4)	0/4
Agulló	4/10	7/10	1/10	1/10	21 (10)	1/2
<b>Vulvar</b>	<b>80%</b>	<b>70% nodular</b>	<b>41%</b>	<b>44%</b>	<b>61</b>	<b>3,8%</b>
Newman <sup>11</sup>	-	11/15	3/15	-	-	1/17
Tavassoli <sup>12</sup>	-	-	11/25	9/25	34,1 (6)	-
Nielsen <sup>5</sup>	16/18	-	-	-	-	-
Sun <sup>33</sup>	-	-	-	-	70 (23)	-
Agulló	0/1	0/1	0/1	1/1	10 (1)	0/1
<b>Angioleiomioma</b>	<b>81%</b>	<b>95,9% nodular</b>	<b>6,7%</b>	<b>6,5%</b>	<b>15</b>	<b>60%</b>
Hachisuga <sup>14</sup>	-	-	-	-	15 (562)	327/562
Akizawa <sup>26</sup>	-	-	-	-	-	88/124
Ghanadan <sup>9</sup>	5/5	5/5	-	-	50 (5)	4/5
Agulló	81/101	135/141	6/89	9/139	10 (90)	65/83

TCS: tejido celular subcutáneo.

los LS, bien a costa de la variante benigna (leiomiomas simplásticos o atípicos, término usado especialmente en las formas genitales)<sup>4</sup>, o bien por una reclasificación de LS dérmicos a neoplasia atípica de músculo liso. También ha causado la existencia de múltiples criterios para el diagnóstico del LS, que cambian según cada variante de leiomioma y coexisten a su vez con los criterios generales para LS, que en la práctica son solo empleables para las formas profundas<sup>5,11,12,20,21</sup>.

A todo ello hay que añadir que histológicamente los LS dérmicos pueden no tener diferencias histológicas objetivas con los

LS subcutáneos, salvo la localización más profunda de los segundos, a pesar del comportamiento mucho menos agresivo de los LS dérmicos, su diferente origen (folicular o perivascular) y de sus probables diferencias a nivel de transcriptoma. Es probable que la diferenciación clara entre ambos tipos de LS y la existencia o no de formas benignas atípicas, sabiendo que no existe la progresión benigno-intermedio-maligno en estos tumores, deba esperar a un estudio comparativo mediante técnicas moleculares.

Entre las limitaciones de este estudio encontramos, además de las derivadas de

su carácter retrospectivo, que no ha sido diseñado para comparar incidencias de neoplasias entre los casos y un grupo control compuesto por población general, que el pequeño tamaño de muestra de alguna variante, por tratarse de lesiones muy poco frecuentes, ha podido limitar la potencia de las observaciones realizadas, y la probable infraestimación de las incidencias tumorales al trabajar únicamente con casos biopsiados.

Este estudio ha aportado datos sobre la incidencia aproximada de los leiomiomas en Navarra y ha realizado un compendio de las características clinicohistológicas de sus distintas variantes a partir de nuestros resultados y de la información de series previas disponible en la literatura. De acuerdo a las diferencias clínicas e histológicas encontradas, deberá replantearse la clasificación de los leiomiomas areolares dentro de los LG. Además, la elevada frecuencia de cáncer de mama observada entre las mujeres con PL apuntaría a un posible papel del PL como marcador de riesgo que deberá confirmarse en futuros estudios.

## BIBLIOGRAFÍA

- HAMMER P, WHITE K, MENGDEN S 1, KORCHEVA V, RAESS PW. Nipple leiomyoma: a rare neoplasm with a broad spectrum of histologic appearances. *J Cutan Pathol* 2019; 46: 343-346. <https://doi.org/10.1111/cup.13423>
- GOKDEMIR G, SAKIZ D, KOSLU A. Multiple cutaneous leiomyomas of the nipple. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 468-469. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01451.x>
- RAMOS RODRIGUEZ AJ, GUO R, BRIDGES AG. Estrogen and progesterone receptor-positive bilateral nipple leiomyoma in a man. *Int J Dermatol* 2017; 56: 1512-1513. <https://doi.org/10.1111/ijd.13662>
- MATOSO A, CHEN S, PLAZA JA, OSUNKOYA AO, EPSTEIN JI. Symplastic leiomyomas of the scrotum: a comparative study to usual leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1410-1417. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000228>
- NIELSEN GP, ROSENBERG AE, KOERNER FC, YOUNG RH, SCULLY RE. Smooth-muscle tumors of the vulva. A clinicopathological study of 25 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 779-793. <https://doi.org/10.1097/0000478-199607000-00001>
- JANSSEN LH. Leiomyomata cutis. *Acta Derm Venereol* 1952; 32: 40-50.
- RAJ S, CALONJE E, KRAUS M, KAVANAGH G, NEWMAN PL, FLETCHER CD. Cutaneous pilar leiomyoma: clinicopathologic analysis of 53 lesions in 45 patients. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 2-9. <https://doi.org/10.1097/00000372-199702000-00002>
- MALHOTRA P, WALIA H, SINGH A, RAMESH V. Leiomyoma cutis: a clinicopathological series of 37 cases. *Indian J Dermatol* 2010; 55: 337-341. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.74535>
- GHANADAN A, ABBASI A, KAMYAB HESARI K. Cutaneous leiomyoma: novel histologic findings for classification and diagnosis. *Acta Med Iran* 2013; 51: 19-24.
- ALAM NA, BARCLAY E, ROWAN AJ, TYRER JP, CALONJE E, MANEK S et al. Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: an underdiagnosed tumor syndrome. *Arch Dermatol* 2005; 141: 199-206. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.2.199>
- NEWMAN PL, FLETCHER CD. Smooth muscle tumours of the external genitalia: clinicopathological analysis of a series. *Histopathology* 1991; 18: 523-529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb01479.x>
- TAVASSOLI FA, NORRIS HJ. Smooth muscle tumors of the vulva. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 213-217.
- MALIK K, PATEL P, CHEN J, KHACHEMOUNE A. Leiomyoma cutis: a focused review on presentation, management, and association with malignancy. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16: 35-46. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0112-1>
- HACHISUGA T, HASHIMOTO H, ENJOI M. Angioleiomyoma. A clinicopathologic reappraisal of 562 cases. *Cancer* 1984; 54: 126-130. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840701\)54:1<126::aid-cnrcr2820540125>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840701)54:1<126::aid-cnrcr2820540125>3.0.co;2-f)
- MONTGOMERY H, WINKELMANN RK. Smooth-muscle tumors of the skin. *AMA Arch Derm* 1959; 79: 32-40. <https://doi.org/10.1001/archderm.1959.01560130034004>
- FISHER WC, HELWIG EB. Leiomyomas of the skin. *Arch Dermatol* 1963; 88: 510-520. <https://doi.org/10.1001/archderm.1963.01590230018002>
- HOLST VA, JUNKINS-HOPKINS JM, ELENITSAS R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 477-490. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.121358>
- NAKAMURA S, HASHIMOTO Y, TAKEDA K, NISHI K, ISHIDA-YAMAMOTO A, MIZUMOTO T et al. Two cases of male nipple leiomyoma: idio-

- pathic leiomyoma and gynecomastia-associated leiomyoma. *Am J Dermatopathol* 2012; 34: 287-291. <https://doi.org/10.1097/dad.0b013e31822a3075>
19. FAUTH CT, BRUECKS AK, TEMPLE W, ARLETTE JP, DiFRANCESCO LM. Superficial leiomyosarcoma: a clinicopathologic review and update. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 269-276. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01405.x>
  20. WINCHESTER DS, HOCKER TL, BREWER JD, BAUM CL, HOCHWALT PC, ARPEY CJ et al. Leiomyosarcoma of the skin: clinical, histopathologic, and prognostic factors that influence outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 919-925. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.07.020>
  21. KRAFT S, FLETCHER CD. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms: clinicopathologic analysis of 84 cases and a reappraisal of cutaneous "leiomyosarcoma". *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 599-607. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31820e6093>
  22. SCHMIDT C, SCIACOVELLI M, FREZZA C. Fumarate hydratase in cancer: A multifaceted tumour suppressor. *Semin Cell Dev Biol* 2020; 98: 15-25. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.002>
  23. JIMÉNEZ ARISTU JI, PINÓS PAULA MA, DE PABLO CARDENAS A, JIMÉNEZ CALVO J, LOZANO URUÑUELA F, SARMIENTO GOMEZ C et al. Leiomioma de escroto: aportación de un caso. *Actas Urol Esp* 2003; 27: 822-824. [https://doi.org/10.1016/s0210-4806\(03\)73021-6](https://doi.org/10.1016/s0210-4806(03)73021-6)
  24. Instituto de Estadística de Navarra. Cifras de población. <https://administracionelectronica.navarra.es/GN.InstitutoEstadistica.Web/InformacionEstadistica.aspx?R=1&E=8>
  25. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2018. [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf)
  26. SHEN TC, HSIA TC, HSIAO CL, LIN CL, YANG CY, SOH KS et al. Patients with uterine leiomyoma exhibit a high incidence but low mortality rate for breast cancer. *Oncotarget* 2017 16; 8: 33014-33023. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16520>
  27. AKIZAWA S. Angiomyoma: An analysis of 124 cases. *Jikeikai Med J* 1980; 27: 71-82.
  28. KAGIMOTO Y, YAMASAKI K, SHIMADA-OHMORI R, NAN L, NUMATA Y, AIBA S. Positive correlation of vanilloid receptor subtype1 and prostaglandin E2 expression with pain in leiomyomas. *J Dermatol* 2017; 44: 690-694. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13726>
  29. ALAM M, RABINOWITZ AD, ENGLER DE. Gabapentin treatment of multiple piloleiomyoma-related pain. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (Suppl 1): S27-S29. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.107970>
  30. HASEGAWA T, SEKI K, YANG P, HIROSE T, HIZAWA K. Mechanism of pain and cytoskeletal properties in angioleiomyomas: an immunohistochemical study. *Pathol Int* 1994; 44: 66-72. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1994.tb02587.x>
  31. KAWAGISHI N, KASHIWAGI T, IBE M, MANABE A, ISHIDA-YAMAMOTO A, HASHIMOTO Y et al. Pleomorphic angioleiomyoma. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 268-271. <https://doi.org/10.1097/00000372-200006000-00012>
  32. MARTINEZ JA, QUECEDO E, FORTEZA JM, OLIVER V, ALIAGA A. Pleomorphic angioleiomyoma. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 409-412. <https://doi.org/10.1097/00000372-199608000-00014>
  33. ZHU G, XIAO D, SUN P. Expression of estrogen and progesterone receptors in angioleiomyoma of the nasal cavity of six patients. *Oncol Lett* 2016; 11: 2359-2364. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4230>
  34. SUÁREZ-PENARANDA JM, VIEITES B, EVGENYEVA E, VÁZQUEZ-VEIGA H, FORTEZA J. Male genital leiomyomas showing androgen receptor expression. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 946-949. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2007.00754.x>
  35. SUN C, ZOU J, WANG Q, WANG Q, HAN L, BACHU N et al. Review of the pathophysiology, diagnosis, and therapy of vulvar leiomyoma, a rare gynecological tumor. *J Int Med Res* 2018; 46: 663-674. <https://doi.org/10.1177/0300060517721796>
  36. SIEGLE JC, CARTMELL L. Vulvar leiomyoma associated with estrogen/progestin therapy. A case report. *J Reprod Med* 1995; 40: 147-148.

## Epidemiological characteristics and factors associated with out-of-hospital cardiac arrest attended by bystanders before ambulance arrival

### *Características epidemiológicas y factores asociados a la parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria atendida por espectadores antes de la llegada del primer recurso asistencial*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0944>

S. Ballesteros-Peña<sup>1,2,3</sup>, M.E. Jiménez-Mercado<sup>4</sup>

#### ABSTRACT

**Background.** The aim of this study is to analyze the characteristics of out-of-hospital cardiac arrests based on whether patients received bystander resuscitation before ambulance arrival, and to describe the factors associated with resuscitation attempts by bystanders.

**Methods.** A retrospective observational study was performed. Clinical data from cardiac arrest patients in the Basque Country (Spain) were collected over a period of five years. Epidemiological characteristics compared resuscitation started by bystanders with resuscitation carried out by ambulance caregivers. The relation between no resuscitation started by bystander and different exposure factors was explored by multiple logistic regression analysis.

**Results.** We analyzed 3,278 cardiac arrests. Of them, 61.9% were not attended by bystanders and this was associated with the absence of instructions from Emergency Centre (OR: 6.25, 95%CI: 5.15-7.58,  $p < 0.001$ ), home location (OR: 2.94, 95%CI: 2.48-3.48,  $p < 0.001$ ), unwitnessed cardiac arrest (OR: 1.56, 95%CI: 1.28-1.89,  $p < 0.001$ ), victims of 65 years or older (OR: 1.48, 95%CI: 1.26-1.74,  $p < 0.001$ ) and suburban locations (OR: 1.29, 95%CI: 1.04-1.62,  $p = 0.023$ ).

**Conclusion.** There are differences in cardiac arrests depending on whether they have been resuscitated by bystanders. These characteristics may influence the bystander's decision to initiate resuscitation maneuvers (or not) and evolution.

**Keywords.** Out-of-hospital cardiac arrest. Cardiopulmonary resuscitation. Emergency medical services.

#### RESUMEN

**Fundamento.** Comparar las características epidemiológicas de las paradas cardíacas extrahospitalarias en función de si fueron o no atendidas por espectadores antes de la llegada de la ambulancia y describir los factores asociados a la reanimación por testigos.

**Metodología.** Estudio observacional retrospectivo sobre los casos de parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria ocurridos en el País Vasco durante cinco años. Se determinaron diferencias epidemiológicas de los casos en función de si la reanimación cardiopulmonar fue iniciada por espectadores. La relación entre la variable dependiente *no se inicia reanimación por testigos* y distintos factores de exposición se analizó con regresión logística multivariable.

**Resultados.** Se revisaron 3278 eventos; en el 61,9% de los casos no se practicó reanimación por testigos o espectadores y se asoció a inexistencia de instrucciones telefónicas (OR: 6,25; IC95%: 5,15-7,58;  $p < 0,001$ ), localización del evento en el domicilio (OR: 2,94; IC95%: 2,48-3,48;  $p < 0,001$ ), evento no presenciado (OR: 1,56; IC95%: 1,28-1,89;  $p < 0,001$ ), víctima con edad superior a 64 años (OR: 1,48; IC95%: 1,26-1,74;  $p < 0,001$ ) y ámbito urbano (OR: 1,29; IC95%: 1,04-1,62;  $p = 0,023$ ).

**Conclusiones.** Existen diferencias en las paradas cardíacas en función de si han sido o no reanimadas por espectadores y estas características podrían condicionar la decisión del rescatador al respecto de iniciar la reanimación y la evolución de la misma.

**Palabras clave.** Paro cardíaco extrahospitalario. Resucitación cardiopulmonar. Servicios médicos de urgencia.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2021; 44 (2): 177-184

1. Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto, Bilbao. España.
2. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. Barakaldo. Bizkaia. España.
3. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea. Leioa. Bizkaia. España.
4. Osakidetza. Emergentziak. Vitoria-Gasteiz. España.

Received: September 20, 2020

Revised: October, 22, 2020

Accepted: December 09, 2020

#### Corresponding author:

Sendoa Ballesteros-Peña  
Unidad de Docencia e Investigación en Enfermería  
Hospital de Basurto  
Avda. Montevideo, 18  
48013 Bilbao (Bizkaia)  
Spain  
E-mail: sendoa.ballesteros@ehu.eus

## INTRODUCTION

The probabilities of surviving after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) depend on many factors, but high quality resuscitation performed by witnesses or bystanders before ambulance arrival is regarded as the intervention that, regardless of other measures, has the greatest influence on the prognosis of a cardiac arrest (CA)<sup>1</sup>.

However, the likelihood of finding someone who can carry out basic CPR when the first healthcare resource arrives is not very high. In fact, barely 20% of Basque citizens consider themselves to be skilled in performing CPR and nearly 40% would not know how to identify a public-access automatic external defibrillator<sup>2</sup>. In addition, the causes that may be associated with a person deciding whether to CPR before the arrival of healthcare personnel are many and varied and have been little researched in Spain.

The objectives of this paper focus on comparing the existing epidemiological differences between out-of-hospital cardiac arrests that require resuscitation, depending on whether CPR was initiated by bystanders, and to describe the associated factors in the Basque Country at the start of resuscitation before the arrival of the ambulance.

## METHODS

A retrospective analytical observational study, limited to the Basque Autonomous Community. The study was approved by the Ethics Committee on Clinical Research of Euskadi.

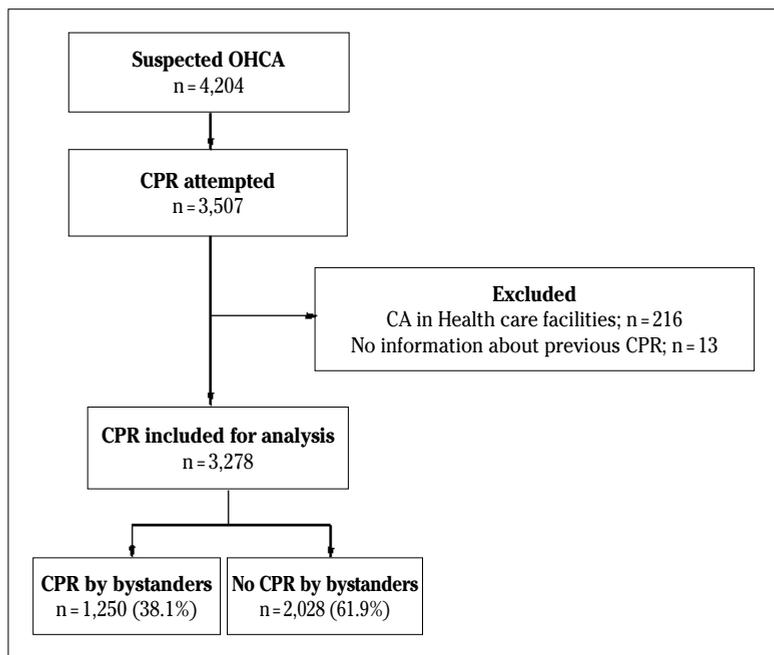
All the OHCA situations that required resuscitation with assistance from basic and/or advanced life support ambulances of the emergency care system between June 2013 and May 2018 were included. The CAs that occurred in any out-of-hospital health centre (including ambulances) or nursing homes were excluded. No situations of OHCA requiring resuscitation were considered when they dealt with the final phase of

a terminal illness or when there were indications that the resuscitation manoeuvres were futile, or there were evident signs of impending death or conditions incompatible with life.

The clinical and demographic information of the cases was extracted from the OHCA database managed by *Emergentziak-Osakidetza* and constructed from the standardized documentation according to the Utstein style and supplied by the resources of the Emergency Medical System (EMS) and/or recorded in the patient's computerized clinical records.

Information about the patients was gathered (gender: male, female; and age: <65, ≥65 years) along with data about the event location (urban setting: density >200, non-urban: ≤200 inhabitants/km<sup>2</sup>), site (home, other), date and time of the event (daytime: 8:00-22:00, night time: 22:00-8:00), the presence or absence of witnesses, and whether there was a telephone dispatcher-assistance available for initiating resuscitation. Data on the initial electrocardiographic rhythm detected by the first healthcare resource to arrive (defibrillable or not defibrillable) were also extracted, as well as the final resolution of the case evaluated in terms of mortality and survival upon release, with neurological evaluation according to the *Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories* scale (*exitus* in the first 24h, *exitus* during hospitalization, release without disability or mild disability, release with severe or very severe disability) as well as the timeframe of the response intervals. A dependent variable is considered to be any attempt to resuscitate by witnesses or bystanders before the healthcare resource arrives.

The characteristics of the sample were described by means of absolute frequencies and percentages for the qualitative variables, and median (Me) and interquartile range (IQR) for the quantitative variables. The medians were compared with the Mann Whitney U test, and the association between the qualitative variables was determined with the Chi-square test. The magnitude of the association between dif-



OHCA: out-of-hospital cardiac arrest; CPR: cardiopulmonary resuscitation; CA: cardiac arrest.

**Figure 1.** Flow chart of inclusion of cases in the study.

ferent exposure factors and the dependent variable was estimated by the *odds ratio* (OR) and the confidence intervals at 95 % (95 %CI) provided by the multivariate logistics regression model which included those qualitative variables that showed statistical significance in the bivariate analysis. Statistical analyses were performed using SPSS 25. A  $p$ -value  $<0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

In the study period, 4,204 requests for OHCA were attended by the EMS, of which 697 were rejected for resuscitation due to the CPR not being regarded as indicated. After ruling out the events with exclusion criteria, the study was conducted on a total of 3,278 cases of CA requiring resuscitation, where 1,250 (38.1%) received aid from first responders before the arrival of the ambulance. In 85 % of the events, resuscitation manoeuvres were carried out by a

bystander and the remaining 15% by police or public workers on duty. In 2,471 (75.4%) cases, the CA was witnessed, and CPR commenced before the arrival of the healthcare team in 44.5% of cases. The flow chart of inclusion of cases in the study is shown in figure 1.

A statistically significant association ( $p < 0.001$ ) was observed among the CA was not attended by a witness or bystander before the arrival of the healthcare resource and patients who were female or over 64 years of age, the event happening in the patient's usual residence or in the daytime, the CA was not witnessed and no telephone dispatcher-assistance was offered in order to start CPR. Furthermore, the CAs not attended by bystanders presented a lower proportion of defibrillable rhythms when the ambulance arrived, a longer clinical response time from activation of the EMS until commencement of life support manoeuvres and a more unfavourable clinical evolution (Table 1). The distribution of cases by age is shown in figure 2.

**Table 1.** Characteristics of the events studied according to whether or not cardiopulmonary resuscitation was practiced by witnesses or bystanders prior to the arrival of the first healthcare resource (n = 3,278)

	Total n (%)	Prior CPR		p ( $\chi^2$ )	Data not recorded n
		No n (%)	Yes n (%)		
<b>Patient characteristics</b>					
Age (years)*	68 (55-79)	71 (58-81)	63 (52-76)	<0.001	0
Age $\geq$ 65 years	1873 (57.1)	1281 (63.2)	592 (47.4)	<0.001	0
Female	868 (26.5)	580 (28.6)	288 (23)	<0.001	0
<b>Characteristics of cardiac arrest</b>					
Night-time (22:00-8:00)	835 (25.8)	562 (28.1)	273 (22.1)	<0.001	40
Urban setting	2813 (85.8)	1773 (87.4)	1040 (83.3)	0.001	1
At home	2156 (65.8)	1490 (73.5)	666 (53.3)	<0.001	0
Not witnessed	759 (23.5)	523 (26.3)	236 (19)	<0.001	48
Telephone dispatcher-assisted CPR	2495 (77.6)	1766 (88.6)	729 (59.6)	<0.001	61
<b>Evolution of the cardiopulmonary resuscitation</b>					
First non-defibrillable rhythm detected	2450 (74.7)	1648 (81.3)	802 (64.2)	<0.001	0
Time (minutes : seconds) from activation of the EMS until the start of LS*	11:00 (9:00-15:00)	10:00 (8:00-14:00)	9:00 (7:00-11:00)	<0.001	
Time (minutes : seconds) from start of LS until ROSC*	21:00 (13:00-30:00)	24:00 (14:30-30:00)	21:00 (14:30-30:00)	0.714	
<b>Outcome</b>					
Exitus in the first 24h	2677 (85.5)	1757 (89.6)	920 (78.8)		
Exitus during hospitalization	218 (7)	125 (6.4)	93 (8)	<0.001	148
Release with CPC 1-2	212 (6.8)	69 (3.5)	143 (12.2)		
Release with CPC 3-4	23 (0.7)	11 (0.6)	12 (1)		

CPR: cardiopulmonary resuscitation;  $\chi^2$ : Chi-square; \*: median (interquartile range), compared by Mann Whitney U test; EMS: Emergency Medical Service; LS: life support manoeuvres carried out by the first healthcare resource; ROSC: return of spontaneous circulation; CPC: clinical condition of the patient evaluated according to the Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories scale, 1-2 = without disability or mild disability, 3-4 = severe disability or very severe.

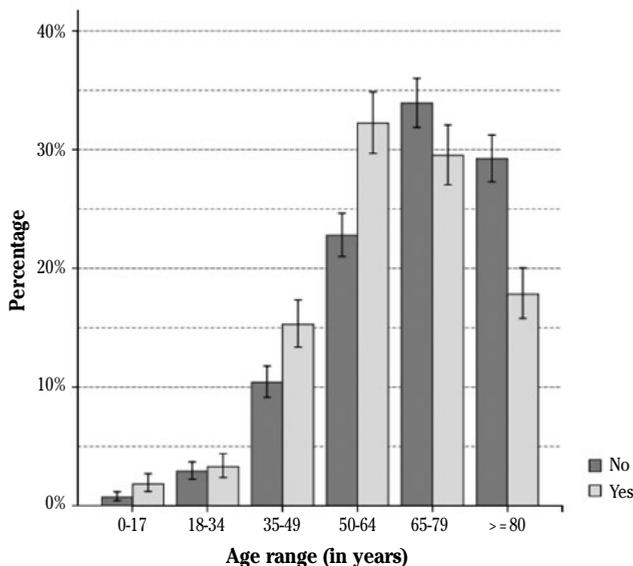
**Table 2.** Predictors of not performing cardiopulmonary resuscitation prior to the arrival of the first healthcare resource by means of a multivariate logistics regression model

Variables	OR	95%CI	p
No telephone dispatcher-assistance	6.25	5.15-7.58	<0.001
CA at home	2.94	2.48-3.48	<0.001
CA not witnessed	1.56	1.28-1.89	<0.001
Age $\geq$ 65 years	1.48	1.26-1.74	<0.001
Urban setting	1.29	1.04-1.62	0.023

OR: odds ratio; 95%CI: confidence interval at 95%; CA: cardiac arrest.

In the logistical regression model, seven independent variables were entered (age, sex, town, location of the event, time (day or night), whether the CA was witnessed and if telephone instructions were offered), of which five were found to be statistically sig-

nificant (Table 2). The factors most strongly associated with no one starting CPR before the healthcare team were the absence of telephone instructions by the EMS (OR: 6.25; 95%CI: 5.15-7.58), and that the event took place in the home (OR: 2.94; 95%CI: 2.48-3.48).



**Figure 2.** Proportion of cardiac arrests assisted by witnesses or bystanders before the arrival of the first healthcare resource by age ranges of the victim. Bar graph with 95% confidence intervals.

## DISCUSSION

This paper highlights the existence of differentiated characteristics in CAs according to whether or not CPR was started by witnesses or bystanders before the ambulance arrived. These characteristics may be interpreted as factors that can determine the decision of a potential rescuer to attempt resuscitation and that will also condition the evolution of the event.

In our series, limited to cases that occurred in the Basque Country over a five-year period, the proportion of CPRs initiated by bystanders was estimated at 38.1%. This proportion is higher than the ones documented by other older series coming from the same<sup>3</sup> and other Spanish autonomous communities<sup>4</sup>, with figures at around 20%. This difference seems to indicate a good increase in first-aid knowledge and/or awareness of CA in the population, probably related to the gradual adoption of political and technical measures such as the regulation of training, authorization and installation of external automatic defi-

brillators outside the healthcare setting<sup>5</sup> or a gradually growing number of initiatives aimed at implementing teaching of basic CPR in schools<sup>6</sup>, among others.

Studies that have specifically explored the factors associated with bystanders initiating CPR are not abundant, and, although their findings are similar to those reported in our context<sup>7,8</sup>, the results in this paper show some noteworthy differences. For example, in Germany a lower probability of resuscitation was reported when the CA is witnessed<sup>9</sup>, attributed to the confusion that agonal breathing can generate. The indications of a lower probability of being resuscitated when the CA occurs in a suburban area may also be highlighted. It is still within the limit of statistical significance, unlike in other European reports<sup>10</sup>. Perhaps an expected delay in the arrival of the ambulance (whose bases are more frequently located in urban areas) encourages the initiation of CPR by bystanders. In any case, any of these situations merit a differentiated and more detailed analysis.

The multivariate analysis excluded the patient's sex variable from the model,

which may represent the most noteworthy difference in comparison to the findings of other foreign studies<sup>11,12</sup>, where a lower probability of being resuscitated before the ambulance arrives if the victim is female has been described. It has been speculated that this difference could be due to sociocultural or economic causes between regions<sup>13,14</sup>. The effect of rotating shifts was not a predictive factor either, contrasting with other studies<sup>15</sup> in which a lower proportion of resuscitations initiated by bystanders in night time hours was observed.

It is noteworthy that telephone instructions are the variable that most seems to influence the initiation of CPR without waiting for the arrival of the emergency services, since it is the only independent predictor that has the possibility of intervention. The need/opportunity that the telephone instructions offer to guide CPR has been known for decades<sup>16</sup>, although in Spain it was not until 2015 when the first recommendations for telephone support to CPR from the emergency coordination centres was agreed<sup>17</sup>, although, by then some EMS already had specific internal protocols<sup>18</sup>. In fact, telephone instructions appear to still be in the process of consolidation, in view of the discrete rate of guided CPR shown in our study.

Lastly, and as expected, since the survival after CA is time-dependent, the evolution of the CA resuscitated early by bystanders was more favourable: they presented a lower prevalence of rhythms not requiring defibrillation, lower response times and a lower rate of immediate mortality.

This study has some limitations which need to be considered. Firstly, it was limited to a certain geographical area (Basque Country). Therefore, the external validity of the results must be taken with caution. Secondly, the personal characteristics or prior knowledge of the first person to respond was not considered; neither was the socioeconomic level of the neighbourhood where the CA took place. Some authors have confirmed that these variables could affect the initiation of CPR manoeuvres by citizens<sup>7</sup>. On the other hand, since it is known that quality CPR maximizes the

probabilities of recovery, in our study the quality of the CPR practiced by the first responders was not assessed. The quality of the telephone instructions supplied by the EMS was not evaluated either. Nonetheless, previous studies lead us to presume that the quality of the resuscitation manoeuvres or the telephone instructions were suboptimal<sup>19,20,21</sup>. Finally, the variable corresponding to the presumable aetiology of the CA was not introduced in our model. This limitation responds to the fact that this variable was not included in a uniform or standardized manner in the analysed records and the retrospective characteristics of this study made the options of recovering this information impossible.

In conclusion, this paper shows that there are differences in the characteristics of cardiac arrests according to whether or not CPR was initiated by witnesses or bystanders. Given that these characteristics could have an influence on the decision of the potential rescuer to begin resuscitation and therefore on its evolution, the data from this study point towards the need to adopt measures to improve OHCA care. The strategy which shows the greatest impact is highlighted here, and is one of the few variables where we would be able to play a part: the program of telephone dispatcher-assistance for CPRs from emergency coordination centres.

---

#### *Acknowledgements*

Our thanks to Emergentziak-Osakidetza for access to the clinical data. We would also like to thank the workers of the organizations and companies that form part of the emergency healthcare network of the Basque country for their assistance in collecting the information.

#### **BIBLIOGRAPHY**

1. HASSELQVIST-AX I, RIVA G, HERLITZ J, ROSENQVIST M, HOLLENBERG J, NORDBERG P et al. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2015; 372: 2307-2315. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1405796>

2. BALLESTEROS PEÑA S, FERNANDEZ AEDO I, PEREZ URDIALES I, GARCÍA AZPIAZU Z, UNANUE ARZA S. Knowledge and attitudes of citizens in the Basque Country (Spain) towards cardiopulmonary resuscitation and automatic external defibrillators. *Med Intensiva* 2016; 40: 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2015.10.002>
3. BALLESTEROS-PEÑA S, ABECIA-INCHAURREGI LC, ECHEVARRÍA-ORELLA E. Factores asociados a la mortalidad extrahospitalaria de las paradas cardiorrespiratorias atendidas por unidades de soporte vital básico en el País Vasco. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 269-274. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.09.016>
4. ROSELL ORTIZ F, MELLADO VERGEL F, LÓPEZ MESA JB, FERNÁNDEZ VALLE P, RUIZ MONTERO MM, MARTÍNEZ LARA M et al. Survival and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Results of the Andalusian out-of-hospital cardiopulmonary arrest registry. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 494-500. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.09.027>
5. BALLESTEROS-PEÑA S, FERNÁNDEZ-AEDO I, DE LA FUENTE-SANCHO I. Regulations for using semiautomatic external defibrillators outside health care settings in Spain: a review and comparison of the current situation across autonomous communities. *Emergencias* 2019; 31: 429-434.
6. MIRÓ O, DÍAZ N, ESCALADA X, PÉREZ PUEYO FJ, SÁNCHEZ M. Review of initiatives carried out in Spain to implement teaching of basic cardiopulmonary reanimation in schools. *An Sist Sanit Navar* 2012; 35: 477-486. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272012000300014>
7. DAHAN B, JABRE P, KARAM N, MISSLIN R, TAFFLET M, BOUGOUIN W et al. Impact of neighbourhood socio-economic status on bystander cardiopulmonary resuscitation in Paris. *Resuscitation* 2017; 110: 107-113. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.10.028>
8. SASSON C, MAGID DJ, CHAN P, ROOT ED, McNALLY BF, KELLERMANN AL et al. Association of neighborhood characteristics with bystander-initiated CPR. *N Engl J Med* 2012; 367: 1607-1615. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1110700>
9. BRINKROLF P, METELMANN B, SCHARTE C, ZARBOCK A, HAHNENKAMP K, BOHN A. Bystander-witnessed cardiac arrest is associated with reported agonal breathing and leads to less frequent bystander CPR. *Resuscitation* 2018; 127: 114-118. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.04.017>
10. MATHIESEN WT, BJØRSHOL CA, KVALØY JT, SØREIDE E. Effects of modifiable prehospital factors on survival after out-of-hospital cardiac arrest in rural versus urban areas. *Crit Care* 2018; 22: 99. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2017-x>
11. BLOM MT, OVIING I, BERDOWSKI J, VAN VALKENGOED IGM, BARDAL A, TAN HL. Women have lower chances than men to be resuscitated and survive out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J* 2019; 40: 3824-3834. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz297>
12. BLEWER AL, MCGOVERN SK, SCHMICKER RH, MAY S, MORRISON LJ, AUFDERHEIDE TP et al. Gender disparities among adult recipients of bystander cardiopulmonary resuscitation in the public. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11: e004710. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.118.004710>
13. PERMAN SM, SHELTON SK, KNOEPKE C, RAPPAPORT K, MATLOCK DD, ADELGAIS K et al. Public perceptions on why women receive less bystander cardiopulmonary resuscitation than men in out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2019; 139: 1060-1068. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037692>
14. STRANEY LD, BRAY JE, BECK B, BERNARD S, LJUVIC M, SMITH K. Are sociodemographic characteristics associated with spatial variation in the incidence of OHCA and bystander CPR rates? A Population-Based Observational Study in Victoria, Australia. *BMJ Open* 2016; 6: e012434. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012434>
15. MATSUMURA Y, NAKADA TA, SHINOZAKI K, TAGAMI T, NOMURA T, TAHARA Y et al. Nighttime is associated with decreased survival and resuscitation efforts for out-of-hospital cardiac arrests: a prospective observational study. *Crit Care* 2016; 20: 141. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1323-4>
16. CARTER WB, EISENBERG MS, HALLSTROM AP, SCHAEFFER S. Development and implementation of emergency CPR instruction via telephone. *Ann Emerg Med* 1984; 13: 695-700. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(84\)80730-1](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(84)80730-1)
17. GARCÍA DEL ÁGUILA J, LÓPEZ-MESSA J, ROSELL-ORTIZ F, DE ELÍAS-HERNÁNDEZ R, MARTÍNEZ DEL VALLE M, SÁNCHEZ-SANTOS L et al. Recommendations in dispatcher-assisted bystander resuscitation from emergency call center. *Med Intensiva* 2015; 39: 298-302. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2015.02.005>
18. ROSELL-ORTIZ G, INZA MUÑOZ M, MARTÍNEZ DEL VALLE MI, CENICEROS-ROZALÉN E, MARTÍN-SÁNCHEZ MV, MIER-RUIZ MV et al. Variability in the structure and operation of out-of-hospital emergency services in Spain. Spanish Registry of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014; 85 (Suppl 1): S19. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.03.058>

19. PARK HJ, JEONG WJ, MOON HJ, KIM GW, CHO JS, LEE KM et al. Factors associated with high-quality cardiopulmonary resuscitation performed by bystander. *Emerg Med Int* 2020; 2020: 8356201. <https://doi.org/10.1155/2020/8356201>
20. BALLESTEROS-PEÑA S, FERNÁNDEZ-AEDO I, VALLEJO DE LA HOZ G, ETAYO-SANCHO A, ALONSO-PINILLOS A. Quality of dispatcher-assisted vs. automated external defibrillator-guided cardiopulmonary resuscitation: a randomised simulation trial. *Eur J Emerg Med* 2021; 28: 19-24. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000715>
21. BALLESTEROS-PEÑA S, FERNÁNDEZ-AEDO I, VALLEJO DE LA HOZ G, ETAYO-SANCHO A, ALONSO-PINILLOS A. Analysis of dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation instructions to laypersons in an out-of-hospital cardiac arrest. *An Sist Sanit Navar* 2020; 43: 203-207. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0873>

## La percepción local del acceso a los servicios de salud en las áreas rurales. El caso del pirineo navarro

### *Local perception of access to health services in rural areas. The case of the Navarrese Pyrenees*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0945>

E. Sanz Tolosana, J. Oliva Serrano

#### RESUMEN

**Fundamento.** Mientras las inequidades en la protección de la salud son cada vez más reconocidas, la disparidad rural/urbana en el acceso a los servicios sanitarios es con frecuencia ignorada. Las regiones rurales acumulan junto a los efectos del hábitat (dispersión, tamaño poblacional), importantes desequilibrios demográficos (envejecimiento) y desventajas socioeconómicas que definen barreras para la accesibilidad. Este trabajo analiza la percepción local del acceso a los servicios sanitarios para identificar los factores que facilitan y dificultan una atención primaria continua y el seguimiento de las derivaciones.

**Material y métodos.** Estudio cualitativo realizado en los valles de Aezkoa, Salazar y Roncal (Navarra) entre 2012 y 2016. La accesibilidad se analizó a través de siete dimensiones: disponibilidad, geografía, asequibilidad, acomodación, puntualidad, aceptabilidad y conocimiento/conciencia. Se entrevistó a 21 personas expertas (personal sanitario), informantes clave (relacionados con los cuidados y el desarrollo local) y perfiles sociológicos. La información recabada se contrastó con un marco conceptual específicamente propuesto para facilitar la evaluación de políticas de accesibilidad rural.

**Resultados.** Los resultados muestran el peso otorgado a la geografía, la disponibilidad de servicios, así como al entorno sociológico envejecido. La accesibilidad se define en función del tiempo frente a la distancia y la disponibilidad de alternativas de movilidad.

**Conclusiones.** Es necesario considerar políticas inclusivas que atiendan la particularidad de las poblaciones rurales y sus territorios. El envejecimiento supone una pérdida de accesibilidad general y condiciona la demanda de servicios. En los entornos rurales y remotos dependen de la automovilidad privada como el principal recurso y estrategia para el acceso a la salud.

**Palabras clave.** Accesibilidad. Movilidad. Servicios de salud. Salud rural. Desigualdades territoriales.

#### ABSTRACT

**Background.** While there is a growing recognition of the inequities in health protection, the rural/urban disparity in access to health services is often ignored. Rural regions accumulate not only habitat effects (dispersion, population size) but also significant demographic imbalances (ageing) and obvious socio-economic disadvantages that define barriers to accessibility. This paper analyses local perceptions of access to health services in order to identify factors that facilitate and hinder continuous primary care and follow-up of referrals.

**Methods.** Qualitative study conducted in the valleys of Aezkoa, Salazar and Roncal (Navarre) between 2012 and 2016. Accessibility was analysed through seven dimensions: availability, geography, affordability, accommodation, timeliness, acceptability, and knowledge/awareness. A total of 21 in-depth interviews were carried out with experts (health care personnel), key informants (related to care and local development) and sociological profiles. The information collected was checked against a conceptual framework specifically designed to facilitate the evaluation of rural accessibility policies.

**Results.** The results showed the weight given to geography, the availability of services, as well as the aging sociological environment. Accessibility was defined as a function of time versus distance and the availability of mobility alternatives.

**Conclusion.** It is necessary to consider inclusive policies that address the particular features of rural populations and their territories. Ageing means a loss of general accessibility and influences demands for services. In rural and remote environments, people depend on private self-mobility as the main resource and strategy for access to health.

**Keywords.** Accessibility. Mobility. Health services. Rural health. Territorial inequalities.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2021; 44 (2): 185-194

I-COMMUNITAS. Institute for Advanced Social Research. Universidad Pública de Navarra. Pamplona. España

#### Financiación

El proyecto de investigación que sustenta este artículo está financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (CSO2012-37540).

Recepción: 13/08/2020

Aceptación provisional: 14/11/2020

Aceptación definitiva: 09/12/2020

#### Correspondencia:

Elvira Sanz Tolosana  
Departamento de Sociología y Trabajo Social  
Universidad Pública de Navarra  
Edificio Los Magnolios  
31006 Pamplona  
España  
E-mail: [elvira.sanz@unavarra.es](mailto:elvira.sanz@unavarra.es)

## INTRODUCCIÓN

El 56% de las personas que residen en las diferentes áreas rurales del mundo no tienen cobertura legal de salud frente al 22% de la población urbana<sup>1</sup>. Esta brecha rural/urbana es una característica constante que se evidencia en todas las regiones y países. El lugar de la residencia puede considerarse como una puerta de entrada o una barrera determinante para acceder a la protección de la salud<sup>2,3</sup>. Lograr la cobertura sanitaria universal es uno de los objetivos de desarrollo sostenible (ODS) de las Naciones Unidas<sup>4</sup> y es uno de los principios clave del proclamado pilar europeo de derechos sociales<sup>5</sup>. Esto significa que el acceso a la atención médica debe ser efectivo: debe proporcionarse cuando las personas lo necesiten, a través de una distribución geográfica equilibrada de instalaciones, profesionales y políticas de atención médica<sup>5</sup>. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de muchos gobiernos europeos, persisten importantes desigualdades en relación con el acceso a la asistencia sanitaria.

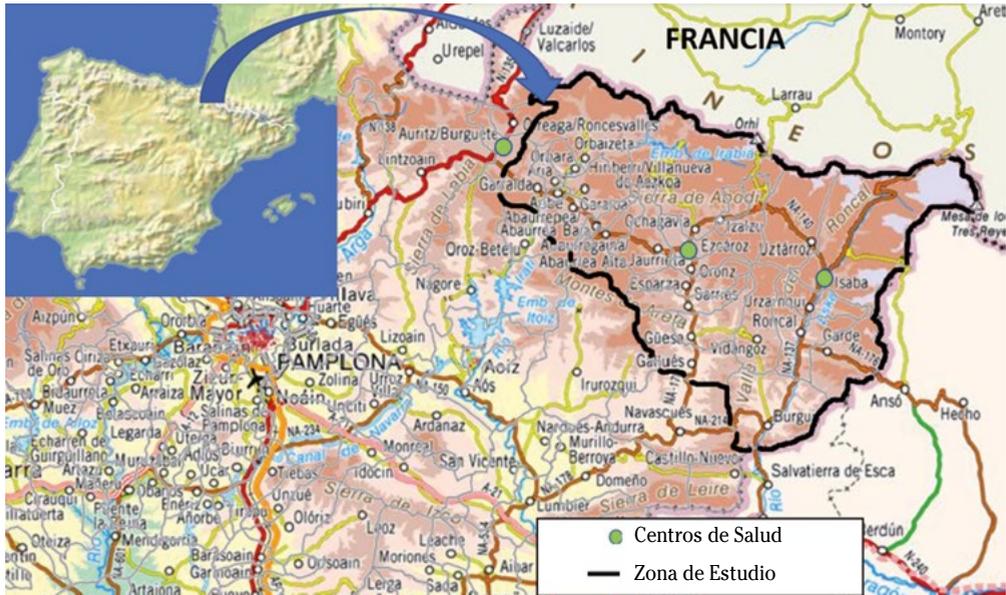
Si bien las inequidades en la protección de la salud son cada vez más reconocidas, la disparidad rural/urbana es frecuentemente ignorada. La ausencia de datos desglosados que brinden información suficiente para el análisis apenas permite cuantificar y evaluar estos déficits experimentados por las poblaciones rurales. Sin esta información, los gobiernos carecen de evidencias para establecer prioridades y se dificultan las decisiones sobre la asignación de los recursos, perpetuando así el abandono de una planificación sistemática para las poblaciones rurales. Además, no existe un concepto consensuado sobre qué es accesibilidad. A partir de las teorías existentes<sup>6-9</sup>, el acceso se conceptualiza en este trabajo como el ajuste entre las características del individuo y el servicio de salud. Es así definido como la facilidad con la que las personas pueden buscar y obtener servicios de salud cuando surge la necesidad. En esta línea, los enfoques cualitativos han aportado análisis de la percepción social de la accesibilidad basados en la experiencia local<sup>10</sup>, ayudando a comprender las relacio-

nes entre las políticas de salud y el acceso a las mismas<sup>11</sup>.

La accesibilidad sigue siendo el principal reto para el futuro de las regiones rurales y remotas<sup>12-14</sup>. Aquí, las disparidades en el acceso a los servicios de salud se convierten en una cuestión definitoria de las ciudadanía desiguales.<sup>15-18</sup> El principal desafío identificado es la inadecuada disponibilidad o escasez de asistencia sanitaria<sup>3</sup>, una desigualdad interconectada con otras dimensiones de la accesibilidad como son la cobertura de población, la asequibilidad de la atención médica y la canasta de cuidados<sup>5</sup>, relación que resulta en la percepción de la desertificación médica<sup>18</sup>, una mayor dependencia y, al mismo tiempo, un aumento de las necesidades de servicios de salud.

Una quinta parte de los hogares españoles en las áreas rurales afirman que tienen dificultades para acceder a los servicios sanitarios siendo ese porcentaje comparativamente muy pequeño en áreas metropolitanas<sup>19</sup>. Además, más de uno de cada cinco residentes rurales declaraba en 2012 tener dificultades altas o muy altas para usar el transporte público<sup>19</sup>. La población rural tiene una mayor dificultad para cambiar sus prácticas de movilidad, ya que este grupo redujo su gasto en el período de crisis económica solo un 9%, mientras que la población urbana ahorró hasta un 25%<sup>20</sup>, lo que pone de relieve la dependencia del automóvil y las escasas o nula alternativa a la automovilidad privada. La creciente intensificación del uso del coche personal convierte la movilidad en un recurso<sup>21,22</sup> y define mecanismos de desigualdad y exclusión ligados a factores económicos, generacionales o de género.

Esta investigación explora la percepción social de accesibilidad a los servicios de salud en estos contextos rurales con una acusada falta de transporte público y sometidos a importantes desequilibrios demográficos, así como particulares condiciones de hábitat. Nuestro estudio se localizó en los valles occidentales del Pirineo navarro (Fig. 1), un territorio caracterizado por la dispersión donde sus 4.000 habitantes se reparten en 31 entidades poblacionales a lo largo de 95.184 Ha. Durante las primeras dé-



**Figura 1.** Localización del área de estudio.

cadadas del siglo esos valles perdieron más de un tercio de sus habitantes y en 2018 la población de 65 años años o mayor suponía el 32,6%; el índice de envejecimiento fue 426% (frente al 125% de Navarra) y el sobre-envejecimiento 21,9% (17,7% en Navarra)<sup>23</sup>. Además, los hogares unipersonales de personas de 65 o más años alcanzaban el 22,6% (frente al 11,3 de Navarra) y los de personas de 80 o más años suponían el 9,1% (frente al 5% de Navarra)<sup>23</sup>. La importancia adquirida por el automóvil se refleja en el incremento constante del índice de motorización, que ha pasado de 437 turismos por cada 1.000 habitantes en 2007 a 571 en 2018<sup>24</sup>. También fue precisamente en esta zona donde se promovió en 2013 una Iniciativa Legislativa Popular apoyada por la mayoría de los municipios navarros para definir por ley una serie de mínimos de atención sanitaria en las zonas rurales.

La distribución de centros de salud y consultorios se encuentra directamente relacionada con el tamaño de la población. El 61,4% de la población en el Pirineo está a más de cinco minutos en coche de un núcleo de vertebración, siendo la media navarra un 19,6%<sup>23</sup>. La distancia hasta el hospital

más cercano y a la asistencia especializada oscila entre los 65 y los 100 km, lo que supone entre 1 hora y 1 hora y 30 minutos de viaje.

Este trabajo tuvo como objetivo analizar la percepción local sobre la accesibilidad a los servicios sanitarios para comprender e identificar qué factores facilitan y dificultan una atención primaria continua y el seguimiento de las derivaciones a la atención secundaria.

## MATERIAL Y METODOS

Se consideró la metodología cualitativa como la opción idónea para el estudio de la compleja interrelación entre las políticas de salud, el contexto social y la accesibilidad. Se utilizó el marco conceptual de Russell y col<sup>25</sup> porque aborda específicamente el acceso de las poblaciones remotas a la atención de salud y porque proporciona a la gestión política un sistema de evaluación de dicho acceso. En este marco, la accesibilidad es alcanzada a través de siete dimensiones: disponibilidad, geografía, asequibilidad, acomodación, puntualidad,

aceptabilidad y conocimiento/conciencia. Estas dimensiones fueron contrastadas con la información recabada en la zona de estudio, los valles de Roncal, Salazar y Aezkoa, mediante entrevistas en profundidad entre 2012 y 2016. Se utilizó un muestreo teórico teniendo en cuenta las variables que podían influir en la percepción de la población. La estrategia muestral se dividió en dos grupos, expertos e informantes clave, y perfiles sociológicos:

- Como *personas expertas* se seleccionó personal médico y de enfermería con el criterio de residir y trabajar en los valles durante más de 10 años, para garantizar que fueran personas conocedoras del territorio y del sistema sanitario. Los *informantes clave* fueron profesionales que, por su relación con la cuestión estudiada, aportaban una perspectiva valiosa para analizar esta problemática (responsable de transportes, conductores de ambulancias, trabajadores de cuidados, técnicos de desarrollo local).
- Los *perfiles sociológicos* se seleccionaron teniendo en cuenta criterios de edad, sexo, tipología de hogar (con/sin descendientes, unipersonales), características de la localidad (tamaño poblacional: rural si >200 habitantes o ruralidad extrema si <200 habitantes, proximidad a la red de carreteras, duración del viaje a Pamplona) y estrategia residencial (permanente, fin de semana, secundaria).

Las entrevistas fueron grabadas y transcritas con el permiso de las personas participantes garantizando la confidencialidad de la información. El análisis se desarrolló conforme al modelo de análisis sociológico del discurso y tomando en consideración el contexto concreto de producción. Los resultados fueron validados por el equipo de investigación *Sociología rural, movilidad e investigación social* de la Universidad Pública de Navarra, vinculado al Instituto de Investigación Social Avanzada *I-Communitas*.

El guion de las entrevistas fue elaborado atendiendo a la evidencia respecto a la movilidad y la salud rural, centrándose en la trayectoria de atención típica, con el

objetivo de responder a las tres siguientes preguntas:

- ¿Cómo define el acceso al servicio médico?
- ¿Cómo llegan los habitantes de su pueblo al consultorio médico y a otros servicios de salud si es necesario?
- ¿Qué soluciones propondría para mejorar la accesibilidad?

## RESULTADOS

Se realizaron un total de 21 entrevistas, nueve de las cuales (42,9%) fueron a informantes clave (cinco a personal sanitario) y 11 a perfiles sociológicos (53,4%). Las personas entrevistadas fueron 11 mujeres (53,4%) y diez hombres, con edades comprendidas entre los 23 y 56 años, 11 de ellas con un hábitat de ruralidad extrema (Tabla 1).

Tras el análisis de los discursos, los resultados obtenidos en relación a las dimensiones de acceso a la salud definidas por Russell y col<sup>25</sup>, agrupados en definiciones de accesibilidad, barreras, estrategias de movilidad y demandas para mejorar la accesibilidad, fueron:

### Definiciones de accesibilidad

Todas las personas entrevistadas definieron la accesibilidad en relación con la dimensión geográfica, con descripciones del territorio que identificaban factores determinantes como la orografía de montaña, la climatología adversa, los problemas de viabilidad en invierno (nieve, hielo) y el hábitat disperso. Los relatos también aludieron a la disponibilidad (80%), la puntualidad (62%), la asequibilidad (35%) y la aceptabilidad (10%). El resto de las dimensiones no aparecieron en los discursos.

Además, fueron señaladas las condiciones derivadas de una población sobrevenida y/o la escasez o falta de adecuación de servicios (disponibilidad). Los entrevistados criticaban su abandono por la administración y se autodefinían como *ciudadanos de segunda*, asociando la resi-

**Tabla 1.** Características de las personas entrevistadas (n = 21)

Código	Sexo	Edad (años)	Hábitat	Hogar	Profesión/Residencia
<b>Personas expertas e informantes clave</b>					
E01	Mujer	56	Ruralidad extrema		Enfermera
E02	Mujer	47	Ruralidad extrema		Enfermera
E03	Hombre	52	Rural		Médico
E04	Mujer	54	Rural		Enfermera
E05	Mujer	56	Rural		Técnico de desarrollo
E06	Hombre	35	Rural		Conductor de ambulancia
E07	Hombre	-	-		Director General de Transportes
E08	Mujer	31	Rural		Empleada en cuidados
E09	Mujer	43	Rural		Empresaria de atención domiciliaria
<b>Perfiles sociológicos</b>					
E10	Hombre	50	Ruralidad extrema	Pareja sin hijos	Secundaria
E11	Hombre	56	Ruralidad extrema	Unipersonal	Habitual
E12	Hombre	32	Ruralidad extrema	Pareja sin hijos	Habitual
E13	Mujer	32	Ruralidad extrema	Unipersonal	Fin de semana
E14	Mujer	38	Ruralidad extrema	Pareja con hijos	Habitual
E15	Hombre	23	Ruralidad extrema	Hogar paterno	Habitual
E16	Mujer	39	Ruralidad extrema	Pareja con hijos	Habitual
E17	Mujer	38	Rural	Pareja con hijos	Habitual
E18	Hombre	32	Ruralidad extrema	Pareja con hijos	Habitual
E19	Hombre	38	Ruralidad extrema	Pareja con hijos	Habitual
E20	Mujer	49	Rural	Pareja con hijos	Habitual
E21	Hombre	54	Rural	Unipersonal	Habitual

Ruralidad extrema: < 200 habitantes; rural: > 200 habitantes; -: sin información.

dencia rural con los riesgos de salud que conlleva una pobre accesibilidad (Tabla 2, cita 1).

Tanto la población local como el personal sanitario se mostraron satisfechos con la accesibilidad al servicio de atención primaria, conscientes de las limitaciones del territorio donde habitan. En la dimensión de puntualidad, la población local subrayó la obtención de asistencia en el consultorio el mismo día en el que se solicitaba. Las críticas se dirigieron a la asistencia especializada; mostraron su disgusto por las listas de espera o retrasos en pruebas diagnósticas, consultas especializadas o urgencias. En relación con la aceptabilidad, el personal sanitario definió la cultura local

como poco demandante, especialmente entre las personas mayores, razón por la que implementaron acciones adaptadas a este contexto local (Tabla 2, cita 2).

### Barreras a la accesibilidad

La accesibilidad fue definida en función del tiempo frente a la distancia (kilómetros), así como por la disponibilidad de alternativas de movilidad. Del análisis se extrajo la identificación de factores clave que condicionan los diferentes discursos locales (Fig. 2).

Se trata de variables interdependientes que interactúan entre sí incidiendo en



**Figura 2.** Factores que determinan la percepción de la distancia como barrera. Existe interacción e interdependencia de variables: los resultados en salud de los ejes de desigualdad (derecha) son mediatizados por otras variables (izquierda).

la desigualdad de acceso dentro de la población local. El colectivo de las personas mayores de 65 años se identificó como el grupo que más barreras de movilidad, económicas y organizativas presenta para obtener servicios oportunos, a pesar de tener mayores necesidades de salud (Tabla 2, cita 3). Y dentro de él, las mujeres son el grupo más vulnerable dada su mayor dependencia económica y social (*tienen movilidad hasta que el marido puede conducir*, E09). El personal sanitario también señaló a las personas con discapacidad física como otro de los grupos sociales *inmovilizados*. El estatus socioeconómico bajo se estableció como la segunda barrera más importante por la falta de transporte propio, red social y familiar limitada, falta de recursos de información y por no poder afrontar los costes del acceso a los servicios sanitarios.

Los discursos más críticos fueron argumentados por el personal sanitario y los perfiles con una mayor alfabetización en salud. En las entrevistas se constató un cambio de percepción de la accesibilidad y una mayor conciencia de la vulnerabilidad y la desigualdad rural, especialmente referida a las enfermedades tiempo-dependientes y a las urgencias a raíz de la Iniciativa Legislativa Municipal (Tabla 2, cita 4).

### Estrategias locales de movilidad

Respecto a los itinerarios habituales de búsqueda de atención sanitaria, el desplazamiento mediante el automóvil personal fue la principal estrategia empleada para todas las personas entrevistadas, quienes

declararon su intención de usar el coche hasta la vejez avanzada (Tabla 2, cita 5).

Las dificultades de accesibilidad y las restricciones del transporte público intensifican la automovilidad privada, así como la necesidad de recurrir a las estrategias familiares y de solidaridad vecinal para desplazarse con otros. De hecho, ese apoyo se espera y se enfatiza como un recurso fundamental. Frente a estas opciones, el autobús se percibía como una opción secundaria y apenas eficaz debido a su escasa frecuencia (un trayecto al día) y la dificultad de uso que presenta para algunas personas. A ello se suma la escasa coordinación entre este servicio y la programación de citas de la asistencia especializada, un problema identificado y abordado por el propio personal de atención primaria de la zona (Tabla 2, cita 6).

El servicio de taxi también fue mencionado, pero solo se considera útil para situaciones excepcionales debido a su alto coste. Asimismo, fue señalada la puesta en marcha de la empresa *Eskutik* que ofrece servicios de acompañamiento y apoyo.

Desde el personal sanitario y con el reconocimiento también de la población local entrevistada fue subrayada la importancia de las visitas domiciliarias como estrategia clave para garantizar la accesibilidad de los pacientes inmovilizados y con movilidad reducida (Tabla 2, cita 7).

### Demandas para mejorar la accesibilidad

Se identificaron dos tipos de peticiones: una planificación específica para el ámbito rural y particularmente el Pirineo, y medi-

Tabla 2. Extractos de las entrevistas

Cita	Transcripción
<b>Definiciones de accesibilidad</b>	
1	<i>Una persona que vive en el Pirineo no tiene los mismos derechos sanitarios que alguien que vive en Pamplona. Un vecino de Abaurrea el invierno pasado le dio un infarto y la ambulancia tardó en venir dos horas porque estaba en Erro (...) Entonces, dices, te pasa cualquier cosa y no tienes la misma atención. Es un riesgo que la gente que vive allá corre (...) Vivir en el Pirineo es otra forma de entender todo, todo, hasta tu salud (E13).</i>
2	<i>Además, son súper sufridos, la gente de aquí te viene cuando ya llevan..., son capaces de estar toda la noche con un cólico y por no molestar llaman a las 8 de la mañana, que están con dolor desde las 2 de la mañana (E01).</i>
<b>Barreras a la accesibilidad</b>	
3	<i>Decían “pues no hay que subir más que dos días a Ustárroz”, “ah, no, no, hay que subir tres días”, les decía yo. Hay que subir tres pues porque te tienes que dar vuelta por los abuelos (E01).</i>
4	<i>Aquí, la unidad de ictus, (...) nos contaba el otro día, “aquí arriba estáis con una hora de desventaja.”, aquí lo primordial es coger a tiempo un ictus. Empezar el protocolo cuanto antes, lo más rápido posible. Estáis con una hora de desventaja en lo que son ambulancias (E18).</i>
<b>Estrategias locales de movilidad</b>	
5	<i>Sin un coche o sin el carnet de conducir aquí estás vendida... es que te lo exige para todo. No puedes depender de nadie porque te limita tu vida, te limita tu movilidad (E17).</i>
6	<i>Nosotros tenemos que manejar mucho las horas. El buscar que, por ejemplo, si ese paciente tiene que ir en el autobús de línea, no le podemos poner que vaya al médico a las 9 de la mañana, sino que tenemos que andar buscando horas. Si el paciente tiene coche propio ya podemos andar eligiendo. Pero eso es algo que los mismos profesionales ya lo hemos asumido, ya sabemos que persona no va a poder ir con su coche porque no lo tiene, porque no puede ir (E04).</i>
7	<i>Pues mucha población, en muchos pueblos en el invierno, se quedan sin coche, sin ningún coche, en otros igual uno. Entonces, esas personas, si tú cierras la consulta, esa persona no puede desplazarse a otro sitio. ¿Qué haces? O tienes que atender a domicilio a todos los que haya, o si no esas personas al final no van a acudir a la atención, van a ser personas que se van a ir demorando en el tiempo y no van a acudir a las revisiones que tengan, no van a acudir (E04).</i>
<b>Demandas para mejorar la accesibilidad</b>	
8	<i>No entendíamos esa forma de planificar, sobre todo porque en la urgencia que tenemos presente primero dónde estamos: zona rural, zona de Pirineo, carreteras de montaña. Entonces, no se puede, desde nuestro punto de vista, planificar un cambio importante sin haber tenido en cuenta las particularidades de cada zona (E01).</i>
9	<i>El ir y venir a Pamplona como mínimo son dos horas, entre que voy y vengo. Entonces, ese tiempo, el mío, ese lo pongo yo. Pero ¿por qué me tiene que costar más de un euro que cuesta la villavesa? [transporte público urbano]. En eso es lo que yo creo que tendría que haber contrapartidas ahí (E5).</i>

das concretas para garantizar la movilidad orientada a los servicios de salud.

Por un lado, las profesionales criticaron la caracterización del ámbito rural de forma homogénea, pues las peculiaridades de las zonas de montaña generan necesidades de atención especiales. En este sentido, demandaron que la organización se realice atendiendo a la evidencia científica, así como con la participación del personal

sanitario, y no basándose exclusivamente en parámetros poblacionales y economicistas que discriminan a las áreas rurales (Tabla 2, cita 8).

Por otro lado, la mayoría de las peticiones se encuadraron dentro de las dimensiones de disponibilidad y geografía: limpieza y mantenimiento de carreteras (nieve, hielo), garantizar el suministro de luz, vehículos adaptados a las áreas de montaña,

mejora del transporte público y circuitos integrados y el uso del helicóptero para las urgencias. Finalmente, se critica la supuesta asequibilidad de los servicios sanitarios dados los costes económicos asociados al transporte (Tabla 2, cita 9).

## DISCUSIÓN

La accesibilidad es un aspecto fundamental en el diseño de los servicios para asegurar su adecuada provisión<sup>1-5</sup>. El concepto de accesibilidad es complejo y multidimensional. Por eso es importante para la gestión pública conocer y actuar sobre cada una de estas dimensiones para implementar políticas más eficientes. Además, es necesario incluir las demandas de la población local y del propio personal sanitario.

Los resultados muestran cómo la movilidad y la accesibilidad deben contextualizarse atendiendo a los determinantes socio-territoriales de la salud. La aplicación de un enfoque intersectorial e interinstitucional (Sanidad, Transporte, Servicios Sociales) a partir de la estrategia de Salud en Todas las Políticas se presenta como una necesidad esencial en los entornos rurales para garantizar el derecho efectivo a la salud.

Para reducir las desigualdades sociales en salud, deberían compaginarse las políticas dirigidas al territorio con otras específicas orientadas a los colectivos que son más vulnerables en relación con la accesibilidad<sup>27</sup>, particularmente las personas mayores<sup>3,10</sup>. Las características de la población determinan estas orientaciones de manera sustancial como, por ejemplo, el efecto del sobre-envejecimiento sobre las patologías crónicas o las habilidades para desplazarse. También aparece evidenciada la necesidad de medidas económicas para anular o disminuir los costos de accesibilidad como una desigualdad añadida. Ambas cuestiones repercuten tanto en el uso que se hace de los servicios de salud como en el seguimiento de las pautas indicadas. Una cuestión decisiva es por tanto comprender como interactúan estas dimensiones y aparecen atravesadas por los ejes de desigualdad.

La problemática analizada es extrapolable a la ruralidad europea, en especial a las áreas de montaña, y tanto el marco de análisis utilizado como la metodología pueden aportar un conocimiento valioso contrastados en otros contextos socio-territoriales<sup>10,17,25,28</sup>. La percepción local de estos aspectos muestra cómo la experiencia cotidiana de las barreras a la accesibilidad en los contextos rurales concretos permite evaluar las interrelaciones del hábitat y los procesos sociológicos, una perspectiva que identifica los grupos y mecanismos mediante los cuales se configura la desigualdad en el acceso a la salud. Además, las narrativas locales muestran el carácter dinámico que adquiere la accesibilidad y su condición cambiante en función de la propia evolución de la población.

Frente a la visión uniforme de las políticas geográficas y de la accesibilidad basadas en un patrón supuestamente neutral del ciudadano medio, es necesario considerar las particularidades de las áreas más dispersas y remotas, que requieren una adaptación ajustada a sus desequilibrios demográficos y condiciones del hábitat<sup>29,30</sup>. La accesibilidad rural debe integrarse en este sentido más como una política inclusiva frente al derecho a la salud y no simplemente como un problema de transporte o infraestructuras que invisibiliza los procesos sociológicos<sup>31</sup>.

El principio de igualdad de acceso reconocido en la Ley General de Sanidad (1986) es vulnerado en las áreas rurales, especialmente en las más despobladas y remotas. Los estudios muestran una amplia cobertura de la población española, pero esconden procesos como el de una desigualdad territorial que se ha visto agravada por la penúltima crisis financiera global y las medidas de racionalización de los servicios, que han dificultado la accesibilidad a los servicios de salud en las áreas rurales<sup>26</sup>.

Nuestra investigación analiza la percepción local de la accesibilidad en una zona de montaña. Las limitaciones de sus resultados derivan de su verificación en un solo estudio de caso. Sin embargo, la información que aporta la metodología cualitativa permite profundizar sobre una casuística

geográfica y socio-sanitaria extendida en Europa y de especial relevancia en la península ibérica (envejecimiento, orografías adversas, dispersión poblacional, alejada de los centros de servicios). El acceso a una atención médica segura y efectiva es un determinante esencial de la salud. Sin embargo, el acceso a la asistencia sanitaria es difícil de medir y disponer de una metodología adecuada para evaluar y promover las mejores prácticas constituye un paso importante para reducir las desigualdades en salud.

En conclusión, el abordaje de la accesibilidad al sistema sanitario necesita considerar políticas inclusivas que atiendan la particularidad de las poblaciones rurales y sus territorios. El envejecimiento supone una pérdida de accesibilidad general y condiciona la demanda de servicios. En los entornos rurales y remotos dependen de la automovilidad privada como el principal recurso y estrategia para el acceso a la salud.

Es necesario medir la accesibilidad incluyendo nuevos ítems como los aquí planteados y evaluar las necesidades de salud de la población local. Por ejemplo, tener en cuenta la geografía de tal forma que esa distancia sea superable a través de nuevas estrategias de movilidad y de transporte no convencional, así como ítems en relación al coste económico añadido que tiene que asumir esta población para acceder a los servicios. Y todo ello desde un enfoque de equidad que incluya los determinantes sociales de salud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rural health inequities: data and decisions (editorial). *Lancet* 2015; 385: 1803. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60910-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60910-2)
2. SCHEIL-ADLUNG X, International Labour Organization (ILO). Global evidence on inequities in rural health protection: new data on rural deficits in health coverage for 174 countries. Extension of Social Security series, 47. Geneva: ILO, 2015. <https://www.social-protection.org/gimi/ShowResource.action?id=51297>
3. BAETEN R, SPASOVA S, VANHERCKE B, COSTER S. Inequalities in access to healthcare. A study of national policies, European Social Policy Network (ESPN). Brussels: European Commission, 2018. <https://ec.europa.eu/social/BlServlet?docId=20339&langId=en>
4. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de desarrollo sostenible 3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades. Consultado el 5 de junio de 2020. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>
5. European Commission. Communication from the Commission on effective, accessible and resilient health systems. Bruselas: COM, 2014. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems\\_performance\\_assessment/docs/com2014\\_215\\_final\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems_performance_assessment/docs/com2014_215_final_en.pdf)
6. PENCHANSKY R, THOMAS JW. The concept of access: definition and relationship to consumer satisfaction. *Med Care* 1981; 19: 127-140. <https://doi.org/10.1097/00005650-198102000-00001>
7. PENCHANSKY R. Access: definition and measurement. SEAM Conference: Targeting improved access. Washington, 2001.
8. SAURMAN E. Improving access: modifying Penchansky and Thomas's theory of access. *J Health Serv Res Pol* 2016; 21: 36-39. <https://doi.org/10.1177/1355819615600001>
9. GULLIFORD M, FIGUEROA-MUNOZ J, MORGAN M, HUGHES D, GIBSON B, BEECH R et al. What does 'access to health care' mean? *J Health Serv Res Policy* 2002; 7: 186-188. <https://doi.org/10.1258/135581902760082517>
10. GOINS RT, WILLIAMS KA, CARTER MW, SPENCER SM, SOLOVIEVA T. Perceived barriers to health care access among rural older adults: a qualitative study. *J Rural Health* 2005; 21: 206-213. <https://doi.org/10.1111/j.1748-0361.2005.tb00084.x>
11. PANELLI, R, GALLAGHER L, KEARNS R. Access to rural health services: research as community action and policy critique. *Soc Sci Med* 2006; 62: 1103-1114. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2005.07.018>
12. MOSELEY M. Accessibility: the rural challenge. London: Methuen, 1979.
13. OLIVA J, CAMARERO L. Mobilities, accessibility and social justice. In: Scott M, Gallent N, Menelaos G (editors). *The Routledge companion to rural planning*. London: Routledge, 2019; 296-303. <https://doi.org/10.4324/9781315102375-29>
14. Council of Europe. Congress of Local and Regional Authorities. Report of 33rd session: A better future for Europe's rural areas. Strasbourg: CE, 2017. <https://rm.coe.int/a-better-future-for-europe-s-rural-areas-governance-committee-rapporte/168074b728>

15. FARMER J, NIMEGGEER A, FARRINGTON J, RODGER G. 'Rural citizens' rights to accessible health services: an exploration. *Sociologia Ruralis* 2011; 52, 134-144. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9523.2011.00549.x>
16. CHEN X, OROM H, HAY JL, WATERS EA, SCHOFIELD E, LI Y et al. Differences in rural and urban health information access and use. *J Rural Health* 2019; 35: 405-417. <https://doi.org/10.1111/jrh.12335>
17. ARCURY TA, PREISSER JS, GESLER WM, POWERS JM. Access to transportation and health care utilization in a rural region. *J Rural Health* 2005; 21: 31-38. <https://doi.org/10.1111/j.1748-0361.2005.tb00059.x>
18. LEGIDO-QUIGLEY H, OTERO L, PARRA D, ALVAREZ-DARDET C, MARTIN-MORENO J, MCKEE M. Will austerity cuts dismantle the Spanish healthcare system? *BMJ* 2013; 346: f2363. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2363>
19. CAMARERO L, OLIVA J. Thinking in rural gap: mobility and social inequalities. *Palgrave Commun* 2019; 5: 1-7. <https://doi.org/10.1057/s41599-019-0306-x>
20. CASCAJO R, DIAZ OLVERA L, MONZÓN A, PLAT D, RAY JB. Impacts of the economic crisis on household transport expenditure and public transport policy: Evidence from the Spanish case. *Transport Policy* 2018; 65: 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.tranpol.2017.06.001>
21. CURRIE G. Australian urban transport and social disadvantage. *Aust Econ Rev* 2009; 42: 201-208. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8462.2009.00549.x>
22. MILBOURNE P, KITCHEN L. Rural mobilities: Connecting movement and fixity in rural places. *J Rural Stud* 2014; 34: 326-336. <https://doi.org/10.1016/j.jrurstud.2014.01.004>
23. Observatorio de la Realidad Social. Gobierno de Navarra. <https://www.observatoriorealidadesocial.es/>
24. Instituto de Estadística de Navarra. Gobierno de Navarra. [http://www.navarra.es/home\\_es/Gobierno+de+Navarra/Organigrama/Los+departamentos/Economia+y+Hacienda/Organigrama/Estructura+Organica/Instituto+Estadistica/](http://www.navarra.es/home_es/Gobierno+de+Navarra/Organigrama/Los+departamentos/Economia+y+Hacienda/Organigrama/Estructura+Organica/Instituto+Estadistica/)
25. RUSSELL DJ, HUMPHREYS JS, WARD B, CHISHOLM M, BUYKX P, MCGRAIL M et al. Helping policy-makers address rural health access problems. *AJRH* 2013; 21(2): 61-71. <https://doi.org/10.1111/ajr.12023>
26. European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions (Eurofund). Access to healthcare in times of crisis. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2014. [https://www.eurofound.europa.eu/sites/default/files/ef\\_publication/field\\_ef\\_document/ef1442en.pdf](https://www.eurofound.europa.eu/sites/default/files/ef_publication/field_ef_document/ef1442en.pdf)
27. DASSAH E, ALDERSEY H, MCCOLL MA, DAVISON C. Factors affecting access to primary health care services for persons with disabilities in rural areas: a "best-fit" framework synthesis. *Glob Health Res Poli* 2018; 3: 36. <https://doi.org/10.1186/s41256-018-0091-x>
28. SCHRÖDER L, FLAGEL K, GOETZ K, STEINHAUSER J. Mobility concepts and access to health care in a rural district in Germany: a mixed methods approach. *BMC Fam Pract* 2018; 19: 47. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0733-6>
29. Committee of the Regions. Opinion of the Committee of the Regions on 'Mobility in geographically and demographically challenged regions'. Official Journal of the European Union 2014 (2014/C 415/05). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014IR1691&from=EN>
30. ABLITAS JM, GONZÁLEZ LORENTE P, GOIENETXE A, ISTÚRIZ A, BIURRÚN J, CASADAMÓN L et al. Nuevo sistema de geolocalización en Navarra para disminuir los tiempos de respuesta en aviso urgente en zonas de montaña y de gran dispersión. *An Sist Sanit Navar* 2013; 36: 47-55. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272013000100005>
31. YAGO G. The sociology of transport. *Annu Rev Sociol* 1983; 9: 171-190. <https://doi.org/10.1146/annurev.so.09.080183.001131>

## Diseño y validación del Índice de Evaluación de Casos Complejos (IECC), un instrumento para identificar pacientes complejos

### *Design and validation of the Complex Case Evaluation Index, an instrument to identify complex patients*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0946>

M.L. Ruiz-Miralles<sup>1</sup>, M. Richart-Martínez<sup>1</sup>, S. García-Sanjuán<sup>1</sup>, J. Gallud Romero<sup>2</sup>, M.J. Cabañero-Martínez<sup>1</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** Desarrollar y validar un instrumento específico de identificación de pacientes complejos, el Índice de Evaluación de Casos Complejos (IECC).

**Métodos.** Estudio instrumental con dos fases: 1) Elaboración del instrumento: se definieron y operacionalizaron las variables extraídas de la literatura que, posteriormente, fueron sometidas al juicio de expertos. El IECC incluyó catorce variables divididas en dos dimensiones: complejidad del manejo clínico y complejidad del manejo comunitario. 2) Estudio psicométrico: evaluación de la fiabilidad por equivalencia entre observadores (*r* Pearson), de la validez de criterio respecto al sistema de clasificación *Clinical Risk Groups* (CRG) y de la validez de constructo a través de grupos conocidos y a través del estudio de conglomerados jerárquicos. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS.v.17.

**Resultados.** La fiabilidad entre observadores para la subescala clínica fue  $r=0,97$ , para la subescala comunitaria  $r=0,74$  y para la puntuación total  $r=0,89$ . El 88,4% ( $n=458$ ) de los 518 casos identificados como complejos por el IECC fueron categorizados por el sistema CRG en las categorías de más complejidad clínica (niveles 6 a 9). Los resultados sustentan la validez de constructo de la escala. El análisis de conglomerados mostró dos *clusters* diferentes, aunque relacionados.

**Conclusión.** El IECC es un índice breve y de fácil aplicación, con una buena adecuación conceptual y evidencias de su fiabilidad y validez dirigido a la detección de pacientes con necesidades complejas.

**Palabras clave.** Enfermedad crónica. Comorbilidad. Complejidad del paciente. Psicometría. Reproducibilidad de los resultados.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2021; 44 (2): 195-204

1. Departamento de Enfermería. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad de Alicante.
2. Servicio de Transformación del Modelo Asistencial. Subdirección General de Actividad Asistencial Integrada. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Generalitat Valenciana.

Recepción: 10/06/2020

Aceptación provisional: 31/07/2020

Aceptación definitiva: 28/12/2020

#### ABSTRACT

**Background.** The aim was to develop and validate the Complex Case Assessment Index (CCAI), a specific instrument to identify complex patients.

**Methods.** Instrumental study in two phases: 1) Development of the scale: the variables extracted from the literature were firstly defined and operationalized, and then submitted for expert judgment. The CCAI included 14 variables divided into two dimensions: complexity of clinical management and complexity of community management. 2) Psychometric study: evaluation of the reliability and validity of the scale by equivalence between observers (Pearson's *r*), criterion validity with respect to the Clinical Risk Groups (CRG) classification system, and construct validity through known groups and study of hierarchical clusters were examined. The analyses were carried out with the SPSS version 17 statistical package.

**Results.** Reliability by equivalence between observers was  $r=0.97$  for the clinical subscale,  $r=0.74$  for the community subscale, and  $r=0.89$  for the total score. The CCAI identified 518 cases as complex; 458 of them (88.4%) were categorized by the CRG system in the categories of greatest clinical complexity (levels 6 to 9). The results support the construct validity of the scale. The cluster analysis showed two different, although related, clusters.

**Conclusion.** The CCAI is a fast and easy-to-use index, with good conceptual adequacy and evidence of reliability and validity for screening patients with complex needs.

**Keywords.** Chronic disease. Comorbidity. Patient complexity. Psychometrics. Reproducibility of results.

#### Correspondencia:

María José Cabañero-Martínez  
Facultad Ciencias de la Salud  
Universidad de Alicante  
Departamento de Enfermería  
Ctra. San Vicente del Raspeig, s/n  
03690 San Vicente del Raspeig  
Alicante  
España  
E-mail: Mariajose.cabanero@ua.es

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población, los cambios demográficos y la creciente prevalencia de enfermedades crónicas han intensificado el interés por la complejidad clínica y sus consecuencias<sup>1-3</sup>. Además, el número de pacientes atendidos en atención primaria y hospitalaria con condiciones de complejidad está creciendo de manera exponencial<sup>4,5</sup>.

El paciente complejo se caracteriza por ser un paciente crónico, con elevada fragilidad y pluripatología, consecuencia de disfunciones a nivel biológico (médico) y psicosocial (por ejemplo, aislamiento social), y con dificultades de interacción con la familia y el sistema de salud<sup>6</sup>. Esta condición incrementa la complejidad en la atención de sus necesidades asistenciales, como la necesidad de apoyo psicosocial, la atención paliativa o la atención prestada por equipos de soporte avanzado, y tiene importantes consecuencias para el sistema sanitario por su uso recurrente de servicios de salud, tanto de atención primaria como servicios de urgencias, y frecuentes ingresos hospitalarios a veces de larga duración<sup>7</sup>. Además, se incrementan los costes sanitarios derivados de la atención<sup>4,5</sup>.

Dadas sus características, estas personas requieren una atención centrada en el paciente, multidisciplinar, que asegure la calidad de la misma y la satisfacción de sus necesidades<sup>6,8</sup>. Lamentablemente, con frecuencia el modelo actual de prestación de servicios no da una respuesta adecuada a los pacientes considerados complejos, los que son tratados con un enfoque de atención fragmentada y con una deficiente continuidad de cuidados<sup>9</sup>. El enfoque de gestión individual de casos es el que mejor se ajusta a sus características y el que resulta más beneficioso en términos de salud y económicos<sup>10,11</sup>.

El manejo de este tipo de pacientes supone, en primer término, su correcta identificación. Para ello se han desarrollado diferentes instrumentos<sup>12</sup>: INTERMED<sup>13,14</sup> y todas sus adaptaciones<sup>15-17</sup>, *Health Perception Assessment*<sup>18</sup>, *Annual Screening Questionnaire*<sup>19</sup>, *Predicted Insurance Expenditu-*

*res*<sup>20</sup>, *Initial Assessment Interview Question*<sup>21</sup>, *Analysis of Risk Alement/Origin/Resources/Action (ARORA)*<sup>22</sup>, *Probability of Repeated Admission*<sup>23</sup>, *Homeless Screening Risk of Re-Presentation*<sup>24</sup>, *Triage Risk Screening Tool*<sup>25</sup> y *Community Assessment Risk Screen*<sup>26</sup>. Entre las principales limitaciones para su aplicación en pacientes complejos se encuentran la dificultad de obtener el autoinforme<sup>13,15,17-20</sup> del propio paciente, su extensión<sup>13,21,22</sup>, la especificidad de algunos de ellos para una población concreta<sup>17,23,24</sup> y, en algunos casos, la ausencia de dimensiones relevantes, como es la evaluación del cuidador<sup>25,26</sup>.

Hasta donde sabemos, no existe ningún instrumento sencillo, rápido y fiable para la identificación de casos complejos, aplicable en cualquier población de adultos, que permita su cumplimentación según a la valoración inicial de necesidades del paciente realizada por el personal sanitario. El objetivo del presente estudio es desarrollar y validar un instrumento de identificación de pacientes complejos a partir de las valoraciones efectuadas por enfermeras gestoras de casos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio instrumental, dirigido al desarrollo y validación de escalas de evaluación<sup>27</sup>, desarrollado en dos fases: 1) construcción del instrumento, que incluyó la definición teórica y operativa del constructo, la elaboración de ítems y la determinación de la validez de contenido; 2) evaluación de su calidad métrica: fiabilidad por equivalencia entre observadores y validez de criterio y de constructo (discriminación entre grupos y análisis estructural).

### Fase 1. Construcción del instrumento

Para la identificación inicial de indicadores de complejidad, se llevaron a cabo búsquedas electrónicas en las bases de datos Pubmed, CINAHL, EMBASE y PsycINFO (hasta mayo 2012). La revisión de la literatura, no sistemática, permitió identificar 21 documentos sobre valoraciones o herramientas

de cribado. Tres investigadores expertos en cronicidad y responsables de programas de cronicidad de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana los valoraron y extrajeron un conjunto de indicadores y categorías (opciones de respuesta para cada indicador). Posteriormente, cada uno de ellos evaluó independientemente la pertinencia de cada indicador y sus categorías mediante una escala tipo Likert que oscilaba entre 1 (muy en desacuerdo) y 5 (muy de acuerdo). Los criterios de inclusión de los indicadores y categorías fueron los siguientes: los tres investigadores debían coincidir por separado en su pertinencia, y debían ser datos registrados en historia clínica o ser identificables a través de observación o entrevista, prevalentes en la población de referencia y mutuamente excluyente.

Esta primera fase de búsqueda dio lugar a un listado inicial de 16 variables (Anexo 1) a partir de las cuales se elaboró la primera versión del instrumento, agrupando las variables en dos dimensiones en función de su naturaleza. Las variables que evaluaban aspectos clínicos o uso de servicios especializados se incluyeron en la dimensión *complejidad clínica*, y aquellas relativas a aspectos psicosociales en la dimensión de *complejidad comunitaria*. La relevancia (ponderación) de cada variable se estableció por consenso entre los tres investigadores en posteriores reuniones.

Para evaluar la validez de contenido de la propuesta generada se llevaron a cabo dos sesiones de grupo nominal. El grupo estuvo integrado por ocho expertos con al menos cinco años de experiencia en la gestión de casos complejos: cinco enfermeras gestoras de casos comunitarias (EGCC) y tres enfermeras gestoras de casos hospitalarias (EGCH).

Durante las sesiones, guiadas por un experto en el manejo de grupos, se les solicitó que evaluaran la pertinencia de los indicadores del listado; debían ordenar los indicadores y sus categorías de forma individual y modificar o eliminar aquello que no consideraran pertinente. El grupo nominal permitió reagrupar algunas de las variables incluidas, reduciéndolas a catorce; las necesidades paliativas se incluyeron en la variable gravedad

y la variable sobre deterioro cognitivo se incluyó en la dependencia funcional. Además, también se modificaron las ponderaciones que los profesionales concedían a cada una de las variables. Dado que no se llegó a un consenso sobre las categorías (opciones de respuesta) en las variables polimedición, tecnología y ayudas técnicas, se optó por elaborar dos versiones del instrumento (A y B). En la versión A, las tres variables tenían dos categorías con una ponderación de 5 y 10 puntos, respectivamente, y la B en las tres variables solo incluía una categoría con ponderación de 10 puntos.

Ambas versiones fueron sometidas a una nueva evaluación por parte de treinta evaluadoras entrenadas (18 EGCC y 12 EGCH), a cada una de las cuales se le solicitó que evaluase a diez pacientes con ambas versiones y que considerara la adecuación de cada versión para valorar la complejidad clínica y comunitaria, utilizando una escala de 10 puntos (de 1 = no evalúa adecuadamente la complejidad, a 10 = evalúa adecuadamente la complejidad). Además, se les pidió que juzgasen la comprensión de los ítems y sus definiciones operacionales, sugiriendo cambios en aquellos que presentaban, a su juicio, dificultades.

A partir de las 30 valoraciones de pacientes realizadas, el 94% de las 30 EGC identificaron la versión B como aquella que mejor se adecuaba, por lo que en sesión grupal de las EGC con los tres investigadores principales se acordó que la versión B caracterizaba mejor la complejidad de los pacientes atendidos. Las medias sobre la adecuación de los indicadores de complejidad clínica fueron similares en ambas versiones (8,69; DT = 0,99 en A vs. 8,74; DT = 0,98 en B). En cuanto a los indicadores de complejidad comunitaria, la media de adecuación de la versión A fue 7,88 (DT = 1,09) y de la versión B 8,67 (DT = 0,94).

## **Fase 2. Estudio de calidad métrica: fiabilidad y validez**

Se seleccionaron durante el mes de enero de 2014 todos los pacientes derivados (atención primaria o servicios especializa-

dos) a las EGC de la Comunidad Valenciana, sin ningún otro criterio de inclusión o exclusión adicional.

Se aplicaron los siguientes instrumentos:

- Índice de Evaluación de Casos Complejos (IECC). El instrumento elaborado incluyó catorce variables en dos dimensiones: 1) Complejidad clínica: gravedad, pluriopatología, presencia de úlceras por presión, ingresos hospitalarios y atención en el servicio de urgencias. 2) Complejidad comunitaria: polimedicación, uso de tecnología para compensar funciones vitales, uso de ayudas técnicas, dependencia funcional o mental, caídas, apoyo de cuidador, características del entorno y existencia de problemas sociofamiliares. La puntuación de cada dimensión se obtiene como sumatorio de cada indicador. Una puntuación en complejidad del manejo clínico  $\geq 50$  determina la realización de la valoración de la complejidad comunitaria. Una puntuación final  $\geq 100$  determina la consideración del paciente como caso complejo. Para facilitar el uso del instrumento y aumentar el acuerdo entre los observadores, se elaboró un documento con la definición operativa de las variables y sus categorías de respuesta.
- *Clinical Risk Group* (CRG). Los CRG<sup>28</sup> constituyen un sistema que clasifica a los pacientes en categorías mutuamente excluyentes en función de la morbilidad y el riesgo clínico. Las variables que determinan dicha clasificación son las características históricas, clínicas, demográficas y asistenciales del paciente. Clasifica a todos los pacientes en grupos en función de la carga de enfermedad que, de forma más agregada, representan nueve estados de salud, desde 1 (sanos) hasta 9 (enfermedades catastróficas con elevadas necesidades sanitarias). Los datos sobre este indicador fueron solicitados al responsable del programa de cronicidad de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana para su análisis de forma anonimizada.

Los datos sociodemográficos de cada paciente, edad, sexo y departamento de salud de procedencia, se recogieron a través de la historia clínica electrónica del paciente. Este proyecto fue aprobado y desarrollado dentro de la *Estrategia para la atención a pacientes crónicos de la Comunidad Valenciana* de la Consejería de Sanidad Universal y Salud Pública.

Los datos fueron obtenidos a partir de las valoraciones realizadas por las EGC en activo en 2014 en la Comunidad Valenciana durante su práctica asistencial cotidiana, y fueron anonimizados para su análisis. Fueron 47 EGC (31 EGCC y 16 EGCH), 23 novales (<5 meses experiencia, 16 EGCC y siete EGCH), y 24 expertas (>2 años de experiencia, 15 EGCC y nueve EGCH).

Todas las gestoras aplicaron el instrumento a todos los pacientes de nuevo ingreso durante el mes de enero de 2014. Para asegurar una adecuada utilización de la herramienta, se llevó a cabo un entrenamiento estandarizado: en la primera parte de la sesión se presentó el contenido del instrumento, clarificando las dudas que aparecieron respecto a las definiciones operacionales de los indicadores y sus categorías; posteriormente, utilizando una metodología de casos, se les plantearon tres casos hipotéticos que debían valorar de forma independiente.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo para el examen de las características de la muestra: media aritmética y desviación típica (DT) para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

Para la evaluación de la fiabilidad por equivalencia entre observadores, cuatro enfermeras (dos comunitarias y dos hospitalarias) valoraron de forma independiente a una submuestra de 33 pacientes, de tal forma que cada caso fue valorado dos veces (al alta por la EGCC y a las 24 horas por la EGCH). Las puntuaciones de ambas evaluaciones se correlacionaron a través del coeficiente de correlación  $r$  de Pearson, considerándose valores aceptables de fiabilidad coeficientes  $>0,70$  para decisiones grupales y  $>0,90$  para decisiones individuales<sup>29</sup>. Además, para el examen de la vali-

dez de criterio se calculó el porcentaje de acuerdo entre las puntuaciones obtenidas con el IECC y los CRG.

Para el examen de la validez de constructo se obtuvieron evidencias de discriminación entre grupos conocidos (gestoras expertas *versus* noveles; gestoras hospitalarias *versus* comunitarias), para lo que se calculó un ANOVA factorial. Como hipótesis iniciales no direccionales, dado que no hay literatura que permita formular hipótesis teóricas direccionales entre los grupos de comparación, se esperaba que estas dos variables (experiencia y contexto) introdujeran diferencias sistemáticas en las valoraciones de los pacientes evaluados. Puesto que la validez a partir de grupos conocidos se fundamenta en la existencia de diferencias sistemáticas entre subgrupos, se hipotetizó que entre las valoraciones realizadas por las EGC noveles y expertas habría diferencias sistemáticas, así como entre las valoraciones realizadas por las EGCC y las EGCH.

Por último, para conocer las relaciones entre los indicadores y su jerarquía se llevó a cabo un estudio de conglomerados jerárquicos a través de un análisis multivariado con el método de vinculación intergrupos. Los indicadores fueron considerados como variables binarias (0 = ausencia, 1 = presencia) y se consideró como medida de distancia la distancia euclídea al cuadrado. Todos los análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS versión 17.

## RESULTADOS

Se obtuvo información de una muestra de 546 casos. El 52,02% (n = 284) fueron mujeres, con una edad media de 79,56 años (DT = 11,81). Respecto a su procedencia, se recogieron datos de 104 centros de 11 departamentos de salud, siendo los de Alicante (19,96%; n = 109) y Elche (17,03%; n = 93) los que más casos aportaron (Tabla 1).

El examen de la fiabilidad por equivalencia entre observadores muestra una buena asociación (Tabla 2). El coeficiente de correlación fue  $r = 0,97$  para la subescala clínica,  $r = 0,74$  para la subescala comunitaria y  $r = 0,89$  para la puntuación total. El resto

de los coeficientes de correlación oscilaron entre 1,00 para la pluripatología y las caídas y 0,56 para el indicador relativo al entorno.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de la muestra (n = 546)

Variable	Frecuencia n (%)
<b>Sexo</b>	
Hombre	262 (47,98)
Mujer	284 (52,02)
<b>Edad*</b>	79,56 (11,81)
<b>Departamento de Salud</b>	
Valencia-Hospital General	33 (6,04)
Alicante-Hospital General	109 (19,96)
Castellón	49 (8,97)
Elche-Hospital General	93 (17,03)
Valencia-Clínico-Malvarrosa	37 (6,79)
Valencia-Doctor Peset	47 (8,61)
Gandía	55 (10,07)
La Plana	46 (8,42)
Sagunto	19 (3,48)
Vinarós	19 (3,48)
Játiva-Onteniente	39 (7,15)

\*: media (desviación típica)

**Tabla 2.** Correlaciones para la fiabilidad por equivalencia entre observadores

Puntuación	Coefficiente r de Pearson
<b>Clínica</b>	0,97
Gravedad	0,88*
Pluripatología	1,00
Piel	0,78*
Ingresos	0,97
Urgencias	0,88*
<b>Comunitaria</b>	0,74
Polimediación	0,68*
Tecnología	0,88*
Ayudas técnicas	0,88*
Dependencia	0,80*
Caídas	1,00
Cuidadores	0,59*
Entorno	0,56*
Factores individuales	0,95
Problemas socio-familiares	0,69*
<b>Total</b>	0,88

\*:  $p < 0,05$ ; el resto fueron  $p < 0,001$ .

Respecto a la validez de criterio, el 88,43% (n=458) de los 518 casos que fueron identificados como complejos con el IECC también fueron categorizados según el sistema CRG en las categorías de mayor complejidad clínica (niveles 6 a 9), lo que indica validez de criterio; ningún caso fue clasificado en los niveles 1 o 2, que son los de menor gravedad (Tabla 3). En los niveles 3 (enfermedad crónica menor única) y 4 (enfermedades menores en diferentes órganos) solo se incluyeron dos casos en cada uno.

En relación a la validez de constructo, en la tabla 4 se presentan los datos descriptivos del desempeño del instrumento para el examen de la discriminación entre grupos: experiencia laboral y ámbito de trabajo.

No se observaron diferencias significativas en la puntuación obtenida en la dimensión complejidad clínica según la experiencia (F=0,36; p=0,547) pero sí según el ámbito (F=4,31; p=0,038); se observó una interacción significativa entre los factores ámbito y experiencia (F=6,62; p=0,010). Se observaron diferencias significativas en la puntuación obtenida en la dimensión complejidad comunitaria según la experiencia (F=6,66; p=0,010) pero no según el ámbito (F=3,37; p=0,067); la interacción entre experiencia y ámbito no fue significativa (F=0,001; p=0,969). Respecto a la puntuación total, el ANOVA vuelve a mostrar el factor experiencia como significativo (F=5,30; p=0,021), mientras que el ámbito (F=0,03; p=0,859) y la interacción entre ambos (F=2,40; p=0,125) no fueron estadísticamente significativos.

**Tabla 3.** Clasificación de casos según el sistema *Clinical Risk Group*

<i>Clinical Risk Group</i>	Casos	%
9. Enfermedades catastróficas	15	2,90
8. Enfermedad neoplásica/ metastásica	75	14,48
7. Tres enfermedades crónicas dominantes	113	21,82
6. Dos enfermedades crónicas dominantes	255	49,23
5. Enfermedad dominante única	56	10,81
4. Enfermedades menores en diferentes órganos	2	0,38
3. Enfermedad crónica menor única	2	0,38
2. Historia de enfermedad aguda significativa	-	-
1. Sanos (incluyendo los no usuarios)	-	-
<b>Total</b>	<b>518</b>	<b>100,00</b>

**Tabla 4.** Puntuaciones obtenidas en el Índice de Evaluación de Casos Complejos por dimensiones y global, según experiencia y ámbito

Experiencia	Ámbito	Complejidad clínica		Complejidad comunitaria		Complejidad total	
		Media (DT)	IC95%	Media (DT)	IC95%	Media (DT)	IC95%
<b>Novales</b> (<5 meses)	EGCC (n=160)	76,13 (14,41)	74,01-78,24	54,47 (17,76)	51,80-57,14	130,60 (24,60)	127,10-134,10
	EGCH (n=172)	81,74 (11,41)	79,68-83,68	51,66 (16,86)	49,08-54,23	133,40 (21,71)	130,00-136,80
	Total (n=332)	79,04 (13,23)	77,61-80,47	53,01 (17,33)	51,14-54,88	132,05 (21,15)	129,50-134,50
<b>Expertas</b> (>2 años)	EGCC (n=143)	79,97 (13,06)	77,78-82,15	58,57 (17,67)	55,74-61,39	138,53 (22,84)	134,80-142,20
	EGCH (n=71)	79,37 (14,99)	76,27-82,46	55,63 (15,54)	51,63-59,64	135,00 (19,51)	129,70-140,30
	Total (n=214)	79,77 (13,70)	77,92-81,61	57,59 (17,01)	55,30-59,89	137,36 (21,81)	134,40-140,30
<b>Total</b>	EGCC (n=303)	77,94 (13,90)	76,37-79,51	56,40 (17,81)	54,39-58,42	134,34 (24,08)	131,60-137,10
	EGCH (n=243)	81,05 (12,58)	79,46-82,64	52,82 (16,55)	50,73-54,91	133,87 (21,06)	131,20-136,50
	Total (n=546)	79,32 (13,41)		54,81 (17,34)		134,13 (22,76)	

EGCC: enfermeras gestoras de casos comunitarias; EGCH: enfermeras gestoras de casos hospitalarias.

El estudio de la validez estructural del instrumento mostró que los casos identificados como complejos debían cumplir con varios criterios de inclusión. Casi la mitad de la muestra incluyó nueve (23,62% casos) u ocho (21,84%) indicadores simultáneamente; ningún caso recogió los 14 indicadores (Tabla 5).

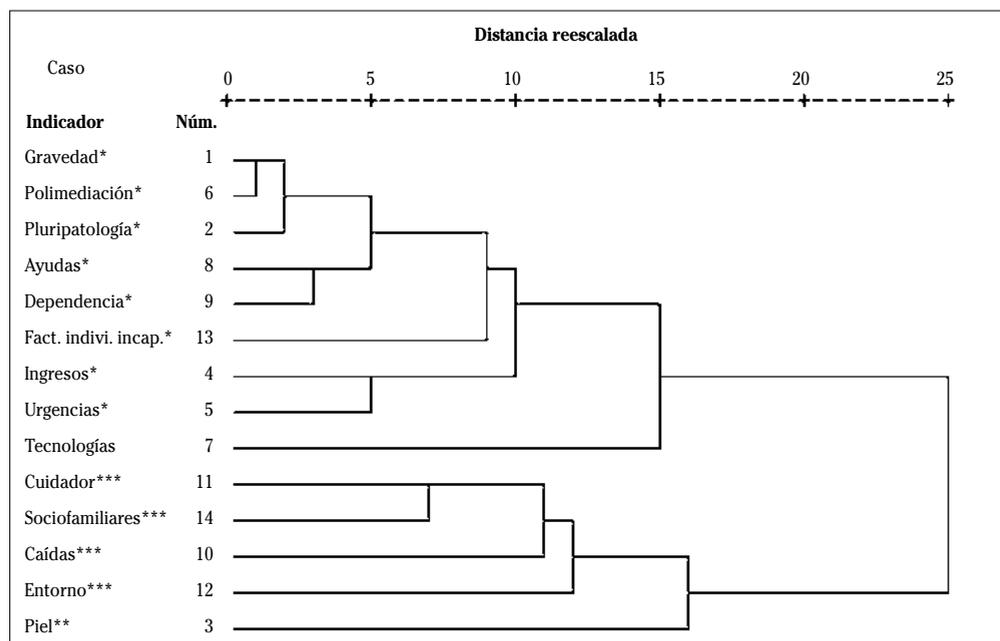
**Tabla 5.** Número de indicadores presentes en cada paciente (n = 518)

Nº de indicadores	% de pacientes
13	1,54
12	5,40
11	8,50
10	18,34
9	23,55
8	21,81
7	15,64
6	4,83
5	0,39

Por último, el análisis de las relaciones entre indicadores y su estructura jerárquica mostró la presencia de dos tipos de pacientes: los pacientes clínicamente complejos y, entre ellos, los que además se ven afectados por un entorno y unas condiciones sociofamiliares más desfavorables que requieren de la presencia de cuidadores (Fig. 1).

## DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio ha sido desarrollar y validar el IECC, constituido por 14 variables independientes agrupadas en dos dimensiones: necesidades complejas de manejo clínico (cinco variables) y necesidades complejas de manejo comunitario (nueve variables). El instrumento ha mostrado una buena fiabilidad por equivalencia entre observadores, tanto en su puntuación global como en las parciales (hospitalario y comunitario). También muestra evidencias de validez convergente y discriminante.



**Figura 1.** Dendrograma de las variables del estudio (\* conglomerado 1; \*\* conglomerado 2; \*\*\* conglomerados 1 y 2).

Respecto a su validez de contenido, el instrumento comprende un exhaustivo conjunto de indicadores de gravedad del estado de salud independientes, no redundantes y mutuamente excluyente. Incluye los principales indicadores de complejidad identificados en la literatura: utilización de servicios, condición clínica, medicación, estatus emocional/mental y condiciones socioeconómicas<sup>12</sup>. El contenido ha sido definido, además, a partir de un riguroso proceso de consenso entre expertos. Supera, por tanto, las limitaciones que se han señalado para otros instrumentos<sup>25,26</sup>.

En cuanto a su fiabilidad, las evidencias obtenidas muestran elevadas correlaciones entre observadores, superiores al criterio estándar recomendado en la literatura<sup>29-31</sup>, tanto para la puntuación total como para las puntuaciones de las dos subescalas, y similares a las obtenidas por otros instrumentos<sup>16</sup>. El estudio de validez de criterio concurrente con los CRG muestra que ambos instrumentos convergen en la detección de casi el 90% de casos complejos. Además, el IECC mejora la clasificación proporcionada por los CRG, ya que detecta más casos complejos al incluir más variables como indicadores de necesidades complejas<sup>12</sup>, en especial los aspectos psicosociales, por lo que el IECC puede discriminar algunos casos que el CRG no considera como complejos, disminuyendo así los falsos negativos.

Los resultados confirman las hipótesis planteadas en cuanto a la existencia de diferencias sistemáticas en las puntuaciones en función de la experiencia laboral o el ámbito de trabajo. Los indicadores de gravedad comunitaria implican la valoración de aspectos sociales, probablemente más difíciles y menos frecuentemente valorados por enfermeras con menor experiencia en la valoración de necesidades psicosociales de los pacientes<sup>32,33</sup>. Otros estudios también muestran diferencias sistemáticas entre los profesionales con mayor o menor experiencia<sup>34</sup>.

El análisis de conglomerados jerárquicos muestra que los indicadores estudiados forman dos clusters claramente diferentes, aunque relacionados, que permiten distinguir dos tipos de pacientes: pacientes clínicamente complejos por un lado y, por otro,

pacientes que además de ser clínicamente complejos se ven afectados por un entorno psicosocial más desfavorable. Los resultados empíricos respaldan la estructura de las dos dimensiones consideradas cualitativamente durante el proceso de validación de contenido. Los indicadores, como cabe esperar, se relacionan entre sí de forma jerárquica; por ejemplo, los pacientes más graves suelen tomar más fármacos, suelen tener más patologías, requerir más ayudas, y así sucesivamente. El primer conglomerado incluye principalmente los indicadores de complejidad clínica y el segundo los indicadores de complejidad comunitaria. La agrupación de indicadores y sus relaciones jerárquicas son las esperadas. Así, por ejemplo, las lesiones de piel, un indicador clínico, aparece en el segundo conglomerado. Esto es, se dan más lesiones de piel en personas con peor entorno sociofamiliar, que requieren más cuidados y que sufren más caídas. Otros estudios también han encontrado resultados similares distinguiendo pacientes crónicos con síntomas más o menos severos y entre estos, subgrupos que, además, se ven afectados por más problemas psicológicos y mayor vulnerabilidad social<sup>13,14</sup>.

Respecto a su aplicabilidad, y a diferencia del resto de instrumentos existentes<sup>35</sup>, el IECC se ha diseñado para ser cumplimentado por las enfermeras a través de la observación directa del paciente y con información contenida en su historia clínica. Esta característica facilita su uso, ya que elimina la carga de la persona evaluada en pacientes con enfermedades neurodegenerativas como las demencias, o en situaciones clínicas que limitan la comunicación del paciente, como pueden ser las situaciones de final de vida<sup>13,15,17-20</sup>.

Las limitaciones principales identificadas durante el desarrollo del estudio fueron las siguientes: la utilización de un criterio de clasificación global como es la clasificación según los CRG al no existir un criterio estandarizado de complejidad para cada caso, la no selección de la muestra al azar (aunque fue mayor que la de otros estudios de validación de instrumentos con muestras no aleatorias<sup>13-15,17</sup>) y la no generalización de los hallazgos a otras poblaciones, por lo que

sería recomendable examinar el desempeño del instrumento en otros contextos. No obstante, nuestros resultados proporcionan evidencias iniciales sobre la adecuación conceptual, la fiabilidad y la validez del índice para ser utilizado en adultos españoles.

Los resultados de este estudio ponen a disposición de los profesionales sanitarios dedicados a la gestión de pacientes con necesidades complejas un índice breve y de fácil aplicación, con una buena adecuación conceptual y evidencias de su fiabilidad y validez. En la actualidad se está utilizando en la Comunidad Valenciana para la valoración y cuidado de pacientes complejos por parte de las enfermeras gestoras de casos.

### Agradecimientos

A todas las enfermeras gestoras de casos de la Comunidad Valenciana que colaboraron con nosotros en el desarrollo de este proyecto.

### BIBLIOGRAFÍA

- BLUMENTHAL D, CHERNOF B, FULMER T, LUMPKIN J, SELBERG J. Caring for high-need, high-cost patients—an urgent priority. *N Engl J Med* 2016; 375: 909-911.
- MURTAGH FE, BAUSEWEIN C, VERNE J, GROENEVELD EI, KALOKI YE, HIGGINSON IJ. How many people need palliative care? A study developing and comparing methods for population-based estimates. *Palliat Med* 2014; 28: 49-58. <https://doi.org/10.1177/0269216313489367>
- ZULMAN DM, GRANT RW. Transforming care for complex patients: addressing interconnected medical, social, and behavioral challenges. *J Gen Intern Med* 2016; 31: 263-264. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3554-5>
- RONKLEY PE, SANMARTIN C, QUAN H, RAVANI P, TONELLI M, MANNS B et al. Association between chronic conditions and perceived unmet health care needs. *Open Med* 2012; 6: e48-58.
- MORALES-ASENCIO JM, MARTIN-SANTOS FJ, KAKNANI S, MORILLA-HERRERA JC, CUEVAS FERNÁNDEZ-GALLEGO M, GARCÍA-MAYOR S et al. Living with chronicity and complexity: Lessons for redesigning case management from patients' life stories – A qualitative study. *J Eval Clin Pract* 2016; 22: 122-132. <https://doi.org/10.1111/jep.12300>
- REED ME, HUANG J, BRAND RJ, NEUGEBAUER R, GRAETZ I, HSU J et al. Patients with complex chronic conditions: Health care use and clinical events associated with access to a patient portal. *PLoS One* 2019; 14: e0217636. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217636>
- GREMBOWSKI D, SCHAEFER J, JOHNSON KE, FISCHER H, MOORE SL, TAI-SEALE M et al. A conceptual model of the role of complexity in the care of patients with multiple chronic conditions. *Med Care* 2014; 52: S7-S14. <http://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000045>
- GURTNER C, SPIRIG R, STAUDACHER D, HUBER E. Patient-related complexity in nursing care – Collective case studies in the acute care hospital. *Pflege* 2018; 31: 237-244. <http://doi.org/10.1024/1012-5302/a000626>
- SORIL LJ, LEGGETT LE, LORENZETTI DL, NOSEWORTHY TW, CLEMENT FM. Reducing frequent visits to the emergency department: a systematic review of interventions. *PLoS One* 2015; 10: e0123660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123660>
- FREUND T, GONDAN M, ROCHON J, PETERS-KLIMM F, CAMPBELL S, WENSING M et al. Comparison of physician referral and insurance claims data-based risk prediction as approaches to identify patients for care management in primary care: an observational study. *BMC Fam Pract* 2013; 14: 157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856595/pdf/1471-2296-14-157.pdf>
- WEISS KB. Managing complexity in chronic care: an overview of the VA state-of-the-art (SOTA) conference. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 374-378. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0379-x>
- MARCOUX V, CHOUINARD M, DIADIOU F, DUFOUR I, HUDON C. Screening tools to identify patients with complex health needs at risk of high use of health care services: A scoping review. *PLoS One* 2017; 12: e0188663. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188663>
- STIEFEL FC, DE JONGE P, HUYSE FJ, GUEX P, SLAETS JP, LYONS JS et al. "INTERMED": a method to assess health service needs: II. Results on its validity and clinical use. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21: 49-56. [https://doi.org/10.1016/S0163-8343\(98\)00061-9](https://doi.org/10.1016/S0163-8343(98)00061-9)
- HUYSE FJ, LYONS JS, STIEFEL FC, SLAETS JP, DE JONGE P, FINK P et al. "INTERMED": a method to assess health service needs: I. Development and reliability. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21: 39-48. [https://doi.org/10.1016/S0163-8343\(98\)00057-7](https://doi.org/10.1016/S0163-8343(98)00057-7)
- BOEHLEN FH, JOOS A, BERGMANN F, STIEFEL F, EICHENLAUB J, FERRARI S et al. Evaluation of the German Version of the "INTERMED-Self-Assessment"-Questionnaire (IM-SA) to assess case complexity. *Psychother Psychosom*

- Med Psychol 2016; 66: 180-186. <https://doi.org/10.1055/s-0042-104281>
16. WILD B, LECHNER S, HERZOG W, MAATOUK I, WESCHER D, RAUM E et al. Reliable integrative assessment of health care needs in elderly persons: the INTERMED for the Elderly (IM-E). *J Psychosom Res* 2011; 70: 169-178. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.09.003>
  17. PETERS LL, BURGERHOF JG, BOTER H, WILD B, BUSKENS E, SLAETS JP. Predictive validity of a frailty measure (GFI) and a case complexity measure (IM-E-SA) on healthcare costs in an elderly population. *J Psychosom Res* 2015; 79: 404-411. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.09.015>
  18. MEEK JA, LYON BL, MAY FE, LYNCH WD. Targeting high utilisers. *Dis Manag Health Out* 2000; 8: 223-232. <https://doi.org/10.2165/00115677-200008040-00005>
  19. GRAVES MT, SLATER MA, MARAVILLA V, REISSLER L, FACULIAK P, NEWCOMER RJ. Implementing an early intervention case management program in three medical groups. *Case Manager* 2003; 14: 48-52. [https://doi.org/10.1016/S1061-9259\(03\)00212-1](https://doi.org/10.1016/S1061-9259(03)00212-1)
  20. BOULT C, KESSLER J, URDANGARIN C, BOULT L, YEDIDIA P. Identifying workers at risk for high health care expenditures: a short questionnaire. *Dis Manag* 2004; 7: 124-135. <https://doi.org/10.1089/1093507041253271>
  21. BOULT C, PUALWAN TF, FOX PD, PACALA JT. Identification and assessment of high-risk seniors. *Am J Manag Care* 1998; 4: 1137-1146.
  22. SACKETT K, SMITH T, D'ANGELO L, POPE R, HENDRICKS C. The Medicare health risk assessment program. *Case Manager* 2001; 12: 52-55.
  23. WAGNER JT, BACHMANN LM, BOULT C, HARARI D, VON RENTELN-KRUSE W, EGGER M et al. Predicting the risk of hospital admission in older persons: validation of a brief self-administered questionnaire in three European countries. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1271-1276. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00829.x>
  24. MOORE G, HEPWORTH G, WEILAND T, MANIAS E, GERDTZ MF, KELAHER M et al. Prospective validation of a predictive model that identifies homeless people at risk of re-presentation to the emergency department. *Australas Emerg Nurs J* 2012; 15: 2-13. <https://doi.org/10.1016/j.aenj.2011.12.004>
  25. MION LC, PALMER RM, ANETZBERGER GJ, MELDON SW. Establishing a case-finding and referral system for at-risk older individuals in the emergency department setting: the SIGNET model. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1379-1386. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49270.x>
  26. DOÑATE-MARTÍNEZ A, FERRER JG, RIGLA FR. Application of screening tools to detect risk of hospital readmission in elderly patients in Valencian Healthcare System (VHS) (Spain). *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 59: 408-414. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.06.004>
  27. CARRETERO-DIOS H, PÉREZ C. Normas para el desarrollo y revisión de estudios instrumentales: consideraciones sobre la selección de tests en la investigación psicológica. *Int J Clin Health Psychol* 2007; 7: 863-882.
  28. HUGHES JS, AVERILL RF, EISENHANDLER J, GOLDFIELD NI, MULDOON J, NEFF JM et al. Clinical Risk Groups (CRGs): a classification system for risk-adjusted capitation-based payment and health care management. *Med Care* 2004; 42: 81-90. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000102367.93252.70>
  29. CRONBACH LJ. Fundamentos de los test psicológicos: Aplicaciones a las organizaciones, la educación y la clínica. Madrid: Biblioteca Nueva, 1998.
  30. MOKKINK LB, TERWEE CB, PATRICK DL, ALONSO J, STRATFORD PW, KNOL DL et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res* 2010; 19: 539-549. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9606-8>
  31. TERWEE CB, BOT SDM, DE BOER MR, VAN DER WINDT DAWM, KNOL DL, DEKKER J et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>
  32. ABRAHAMS N, GILSON L, LEVITT NS, DAVE JA. Factors that influence patient empowerment in inpatient chronic care: early thoughts on a diabetes care intervention in South Africa. *BMC Endocr Disord* 2019; 19: 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0465-1>
  33. WATSON EK, BRETT J, HAY H, WITWICKI C, PERRIS A, POOTS AJ et al. Experiences and supportive care needs of UK patients with pancreatic cancer: a cross-sectional questionnaire survey. *BMJ Open* 2019; 9. <https://doi.org/doi:10.1136/bmjopen-2019-032681>
  34. MOLZAHN AE, NORTHCOTT HC. The social bases of discrepancies in health/illness perceptions. *J Adv Nurs* 1989; 14: 132-140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.1989.tb00911.x>
  35. SOPINA E, CHENOWETH L, LUCKETT T, AGAR M, LUSCOMBE GM, DAVIDSON PM et al. Health-related quality of life in people with advanced dementia: a comparison of EQ-5D-5L and QUALID instruments. *Qual Life Res* 2019; 28: 121-129. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1987-0>

## Role of sCD40L in the prediction of super-response to cardiac resynchronization therapy

### *Rol de sCD40L en la predicción de súper-respuesta a la terapia de resincronización cardiaca*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0947>

C. Pujol<sup>1</sup>, N. Varo Cenarruzabeitia<sup>2</sup>, M. Rodríguez Mañero<sup>3</sup>, J. Barba<sup>4</sup>, S. Castaño Rodríguez<sup>5</sup>, A. Macías Gallego<sup>5</sup>, M.J. Torres<sup>4</sup>, I. García Bolao<sup>4</sup>

#### ABSTRACT

**Background.** The aim of this paper is to analyze the role of the biomarkers Interleukin 6, Tumoral Necrosis Factor  $\alpha$ , sCD40L, high sensitive Troponin T, high sensitive C-Reactive Protein and Galectin-3 in predicting super response (SR) to Cardiac Resynchronization Therapy (CRT), as they have not been studied in this field before.

**Methods.** Clinical, electrocardiographic and echocardiographic data was obtained preimplant and after one year. SR was defined as reduction in LVESV  $\geq 30\%$  at one year follow-up. Blood samples were extracted preimplant. Multivariate logistic regression and ROC curves were performed.

**Results.** 50 patients were included, 23 (46%) were SR. Characteristics related to SR were: female (35 vs. 11%,  $p=0.04$ ), suffering from less ischemic cardiomyopathy (13 vs. 63%,  $p<0.0001$ ) and lateral (0 vs. 18%,  $p=0.03$ ), inferior (4 vs. 33%,  $p=0.01$ ) and posterior infarction (0 vs. 22%,  $p=0.01$ ); absence of mitral regurgitation (47% vs. 22%,  $p=0.04$ ), wider QRS width ( $157.7 \pm 22.9$  vs.  $140.8 \pm 19.2$ ms,  $p=0.01$ ), higher concentrations of sCD40L ( $6.9 \pm 5.1$  vs.  $4.4 \pm 3.3$  ng/mL,  $p=0.02$ ), and left ventricular lead more frequent in lateral medial position (69 vs. 26%,  $p=0.002$ ). QRS width, lateral medial position of the lead and absence of mitral regurgitation were independent predictors of SR. sCD40L showed a moderate direct correlation with SR ( $r=0.39$ ,  $p=0.02$ ) and with the reduction of LVESV ( $r=0.44$ ,  $p=0.02$ ).

**Conclusion.** sCD40L correlates significantly with SR to CRT. QRS width, absence of mitral regurgitation and lateral medial position of the lead are independent predictors of SR in this cohort.

**Keywords.** Super-response. sCD40L. Lateral medial position. QRS width. Absence of mitral regurgitation.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (2): 205-214*

1. Department of Congenital Heart Diseases. German Heart Center of Munich. Germany.
2. Department of Clinical Biochemistry. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Spain.
3. Department of Cardiology. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. Spain.
4. Department of Cardiology. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Spain.
5. Department of Cardiology. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Spain.

Received: September 03, 2020

Revised: October 29, 2020

Accepted: December 9, 2020

#### RESUMEN

**Fundamento.** Analizar los biomarcadores Interleuquina 6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , sCD40L, troponina T hipersensible, proteína C-reactiva hipersensible y galectina-3 en la predicción de súper-respuesta (SR) a la terapia de resincronización cardiaca (TRC), ya que no han sido valorados con anterioridad.

**Material y métodos.** Se recopilaron datos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos preimplante y al año. Se definió SR como disminución del VTSVI  $\geq 30\%$  al año de seguimiento. Las muestras sanguíneas fueron extraídas preimplante. Se realizó regresión logística multivariante y curvas ROC.

**Resultados.** Se incluyeron 50 pacientes, 23 (46%) fueron SR. Las características relacionadas con la SR fueron: ser mujer (35 vs. 11%,  $p=0.04$ ), sufrir menos cardiopatía isquémica (13 vs. 63%,  $p<0.0001$ ) e infarto lateral (0 vs. 18%,  $p=0.03$ ), inferior (4 vs. 33%,  $p=0.01$ ) y posterior (0 vs. 22%,  $p=0.01$ ); ausencia de insuficiencia mitral (47% vs. 22%,  $p=0.04$ ), mayor anchura del QRS ( $157,7 \pm 22,9$  vs.  $140,8 \pm 19,2$  ms,  $p=0,01$ ), mayor concentración de sCD40L ( $6,9 \pm 5,1$  vs.  $4,4 \pm 3,3$  ng/mL,  $p=0,02$ ), y electrodo ventricular izquierdo más frecuentemente en posición lateral media (69 vs. 26%,  $p=0,002$ ). El QRS, la posición lateral media del electrodo y la ausencia de insuficiencia mitral fueron predictores independientes de SR. sCD40L mostró una correlación moderada directa con SR ( $r=0,39$ ,  $p=0,02$ ) y con la disminución del VTSVI ( $r=0,44$ ,  $p=0,02$ ).

**Conclusiones.** sCD40L se correlaciona significativamente con SR a la TRC. El QRS, la ausencia de insuficiencia mitral y la posición lateral media del electrodo son predictores independientes de SR en esta cohorte.

**Palabras clave.** Súper-respuesta. sCD40L. Posición lateral media. Tamaño QRS. Ausencia insuficiencia mitral.

#### Correspondence:

José Ignacio García Bolao  
Department of Cardiology  
Clínica Universidad de Navarra  
Avda. Pío XII 36  
31008 Pamplona  
Spain  
E-mail: igarciab@unav.es

**Funding:** this work was supported by a grant of the Working Group of Cardiac Resynchronization Therapy of the Spanish Society of Cardiology 2009 (Grupo de Trabajo de Resincronización Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología), Madrid, Spain.

## INTRODUCTION

Super-response (SR) to Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) was first defined by Blanc *et al*<sup>1</sup> in a subgroup of patients without ischemic cardiomyopathy who normalized left ventricular function after CRT implantation. On long-term follow-up, these patients present a better prognosis and less appropriate intracardiac-shocks than other CRT-patients<sup>2,3</sup>. Even though these patients are of great interest, there still is a lack of agreement regarding its definition, which can be defined as a clinical or an echocardiographic improvement, or a combination of the two<sup>4</sup>. Accordingly, predictors of SR present a great variability. Non-ischemic cardiomyopathy, female sex, body mass index <30kg/m<sup>2</sup>, small cardiac dimensions, long QRS duration, and left bundle branch block (LBBB)<sup>5</sup>, as well as greatest QRS reduction at follow-up<sup>6</sup>, absence of ventricular tachycardia and previous right ventricular pacing<sup>7</sup> have been identified as predictors of SR.

Furthermore, there is an absence of information about the contribution of cardiac biomarkers in predicting SR. Cardiac biomarkers such as Interleukin 6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) and soluble CD40 Ligand (sCD40L), as well as N-Terminal pro B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), high sensitive Troponin T (hsTnT), high sensitive C-reactive Protein (hsCRP) and Galectin-3 (Gal-3) might play a role in predicting SR. They are released in myocardial injury (hsTnT), are activated due to the neuro-hormonal cascade (NT-proBNP), or participate in cardiac remodeling: activating inflammation (hsCRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , SCD40L) or promoting myocardial, vascular and valvular (aortic) fibrosis (Gal-3)<sup>8</sup>. The identification of one or more of these biomarkers in the prediction of SR could be of great value.

The aim of this study is primary to assess the role of these cardiac biomarkers in predicting SR. Secondly, to identify other clinical, electrocardiographic and echocardiographic predictors of SR.

## METHODS

Patients attended at the Department of Cardiology of the Clínica Universidad de Navarra between January 2010 and March 2012 with indication of CRT implantation and NYHA II-IV were prospectively enrolled. Patients with permanent RV-Pacing or atrial fibrillation and LVEF  $\leq$ 35% were also included. Exclusion criteria were: age <18 years-old, decompensated heart failure, percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting within the first 3 months and myocardial infarction within 40 days. Patients with genetic and congenital heart diseases were also excluded. The investigation conformed with the principles outlined in the Declaration of Helsinki of 1975 and the revision of October 2000. The ethic committee of the institution approved the study protocol and informed consent was obtained from all patients prior to participation.

SR was defined as a reduction in left ventricular end-systolic volume (LVESV)  $\geq$  30%<sup>9,10</sup> at one year follow-up. All other patients, including those who died or underwent heart transplant, were considered non-SR. Clinical and electrocardiographic characteristics were obtained from the medical records. Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) and six-minute walking test (6MWT) were also performed at baseline and after 12 months.

All CRT devices were implanted using an intravenous access. The number of implanted pacing leads depended on cardiac rhythm (three if sinus rhythm, two if atrial fibrillation). In patients who underwent an upgrade of the stimulation system, a CRT-device and a pacing lead on the left lateral wall were implanted. CRT with implantable cardiac defibrillator (CRT-D) was implanted in patients with ischemic heart disease or dilated cardiomyopathy, which were expected to survive substantially longer than one year with good functional status.

Two-dimensional and real-time 3-dimensional (RT3D) echocardiographies were performed at baseline and twelve months after the implant. All tests were performed using an IE33 echocardiograph (Philips Medical System, Bothell VVA, USA). A 3.5

MHz and a 3D transducer (X3-1) were used. Images were obtained according to standard views and stored in an external drive. Measurements were analyzed off-line by two independent experienced echocardiographers. After measuring function and left ventricular (LV) dimensions, we proceeded to measure mechanical dyssynchrony. Mechanical dyssynchrony was assessed at:

- intraventricular level: septal-posterior wall motion delay, SPWMD, measured using M-mode in the parasternal short axis view, and systolic dyssynchrony index, SDI, measured using RT3D echocardiography by apical window and ECG-gated acquisition, with at least 4 QRS-intervals and one breath hold.
- atrio-ventricular level: AV-dyssynchrony, measured as the time of blood flow across the mitral valve divided by the time between two consecutive QRS-complexes.
- interventricular level (interventricular mechanical delay, IVD), measured as the difference between left and right ventricular preejection intervals measured by pulsed Doppler.

Serum and heparin blood samples were obtained between twelve and one hour before CRT-implantation, after at least 30 minutes fasting and in supine position. After extraction, aliquots were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ . Analyses were made simultaneously after recruiting all samples in order to avoid intra-assay variability. The origin of the samples was unknown for the examiner. IL-6, hsTnT, hsCRP and NT-proBNP were analyzed by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) autoanalyzer Cobas 8000 (Roche Diagnostics). TNF $\alpha$  and SCD40L were quantified by enzyme immunoassay following the manufacturer's instructions (R & D systems). Gal-3 was measured by fluorescence enzyme immunoassay (FEI) with a Minividas analyzer (Biomerieux).

For the statistical analysis we considered a significant  $p$  value of  $<0.05$ . Statistical analyses were performed using SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Descriptive analysis of qualitative parameters were expressed as frequency and percentage.

Quantitative variables were expressed as mean value  $\pm$  standard deviation (SD). Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used to assess normality of the variables. Parametric and non-parametric tests (Chi-square, Fisher exact test, Student's-t, Mann-Whitney U) were used to determine relation or interaction between the different variables. Uni- and multivariate logistic regression was used to analyze qualitative variables by *odds ratio* (OR) and its 95% confident interval (95%CI). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the diagnostic performance of the parameters by means of their area under curve (AUC) and 95%CI.

## RESULTS

At the end of the follow-up period, 50 patients were included and 23 patients (46%) were identified as SR according to the reduction in LVESV. A CRT-D was implanted in 27 patients (54%) (11 SR vs. 16 non-SR,  $p=0.4$ ).

Table 1 shows baseline characteristics of the study population. At the time of enrolment, we found that female, absence of ischemic cardiomyopathy, absence of lateral, inferior and posterior infarctions, longer QRS-width and LV-lead in lateral medial position were more often associated to SR.

Up to nine patients (17.6%) died during follow-up, six cardiac and three non-cardiac deaths; four of these patients had a CRT-D implanted ( $p=0.5$ ). Patients who died were significantly older ( $77.1 \pm 4.0$  vs.  $72.7 \pm 10.9$  years,  $p=0.04$ ), had more ischemic cardiomyopathy (7 vs. 14 patients,  $p=0.01$ ), especially lateral ( $p=0.009$ ) and posterior infarctions ( $p=0.003$ ), had worse NYHA class (8 out of 9 patients in NYHA III / IV,  $p=0.018$ ) and were more frequently hospitalized because of HF previous to CRT implant ( $2.0 \pm 1.58$  vs.  $1.4 \pm 1.9$ ,  $p=0.007$ ) compared to survivors. Ischemic cardiomyopathy significantly increased the risk of death (OR=1.8, 95%CI: 1.2-29.4,  $p=0.024$ ).

At one year follow-up, no clinical significant differences were seen between SR and non-SR. Up to 21 SR and 16 non-SR had

**Table 1.** Clinical, demographic and electrocardiographic characteristics at baseline and electrocardiographic characteristics directly after CRT implantation

Characteristics	SR (n = 23) n (%)	Non-SR (n = 27) n (%)	P
Age (years)*	72.2 ± 11.2	74.5 ± 9.6	0.45
Female sex	8 (34.8)	3 (11.1)	0.04
Follow-up (months)	13.5 ± 9.2	8.7 ± 6.2	0.05
6-minute walking test (m)*	278.3 ± 129.1	265.4 ± 115.5	0.66
MLWHFQ (score)*	37.7 ± 22.6	41.7 ± 20.3	0.57
NYHA functional class			
II	10 (43.5)	7 (25.9)	0.19
III / IV	13 (56.5)	20 (74.1)	
HF hospitalizations*	1.4 ± 2.2	1.7 ± 1.6	0.17
Ischemic cardiomyopathy	3 (13.0)	17 (62.9)	<0.001
Smoker	11 (47.8)	14 (51.8)	0.25
Arterial hypertension	15 (65.2)	20 (74.1)	0.49
Diabetes mellitus	6 (26.1)	12 (44.4)	0.18
Hypercholesterolemia	10 (43.5)	14 (51.8)	0.55
Familiar history of IC	1 (4.3)	2 (7.4)	0.65
Hyperuricaemia	7 (30.4)	6 (22.2)	0.50
Location infarction			
Anterior	3 (13.0)	8 (29.6)	0.15
Lateral	0	5 (18.5)	0.03
Inferior	1 (4.3)	9 (33.3)	0.01
Posterior	0	6 (22.2)	0.01
Septal	2 (8.7)	6 (22.2)	0.19
Apical	2 (8.7)	4 (14.8)	0.5
Previous pacemaker	9 (39.1)	5 (18.5)	0.1
Atrial fibrillation	9 (39.1)	17 (62.9)	0.09
Previous VT	0	4 (14.8)	0.054
LBBB	12 (52.2)	16 (59.2)	0.38
QRS duration (ms)*	157.7 ± 22.9	140.8 ± 19.2	0.01
PR duration (ms)*	177.0 ± 39.9	213.9 ± 50.9	0.15
Treatment			
ACEI	12 (52.2)	11 (40.7)	0.42
ARB	6 (26.1)	10 (37)	0.41
Beta-blockers	13 (56.5)	20 (74.1)	0.19
Aldosterone antagonists	8 (34.8)	9 (33.3)	0.9
Diuretics	17 (73.9)	23 (85.2)	0.32
Digoxin	8 (34.8)	13 (48.1)	0.34
Antiarrhythmics	6 (26.1)	2 (7.4)	0.07
Statins	9 (39.1)	11 (40.7)	0.9
ASA	4 (17.4)	7 (25.9)	0.07
Clopidogrel	2 (8.7)	0	0.5
ASA+ Clopidogrel	4 (17.4)	4 (14.8)	0.08
Oral anticoagulation	13 (56.5)	15 (55.5)	0.9
Post-implantation:			
AV-node ablation	7 (30.4)	6 (22.2)	0.5
lateral medial position	16 (69.6)	7 (25.9)	0.002
implant crt-d	11 (47.8)	16 (59.2)	0.42

SR: super-response; \*: mean ± standard deviation; MLWHFQ: Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; NYHA: New York Heart Association; HF: heart failure; IC: ischemic cardiomyopathy; VT: ventricular tachycardia; LBBB: left bundle branch block; PR: distance between the P wave and the Q wave on the electrocardiogram; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; ASA: acetylsalicylic acid; AV: atrio-ventricular; CRT-D: cardiac resynchronization therapy with defibrillator.

a NYHA functional class of I or II, and two SR and two non-SR had a NYHA functional class III or IV ( $p=0.24$ ). Mean 6MWT was  $377.23 \pm 132.71$  m in SR vs.  $397.57 \pm 114.26$  m in non-SR ( $p=0.81$ ), and the mean MLWHFQ score was  $20.45 \pm 19.9$  points in SR vs.  $23.18 \pm 20.34$  points ( $p=0.49$ ). Hospitalizations during the observation period were also similar between groups, as one SR was hospitalized four times and four non-SR were hospitalized one time each ( $0.17 \pm 0.83$  in SR vs.  $0.21 \pm 0.42$  in non-SR,  $p=0.12$ ). Survival free from hospitalizations was 95.7% in SR and 85.2% in non-SR. Electrocardiographically, at follow-up, SR had narrower QRS width ( $126.34 \pm 21.23$  vs.  $132.89 \pm 17.1$  ms), but the differences were not statistically significant ( $p=0.12$ ). There was only one ICD-shock during follow-up in a SR who received a CRT-D as a primary prophylaxis. This patient had a very reduced LVEF at baseline (13%) and improved up to 27% at follow-up.

Preimplant echocardiographic parameters are shown in table 2. Absence of mitral regurgitation was more often seen in SR (11 vs. 6 patients,  $p=0.04$ ). Regarding mechanical dyssynchrony, SR showed more prolonged

IVD compared to non-SR, but the difference was not statistically significant ( $p=0.06$ ).

At follow-up, SR showed significantly better LV dimensions and function (Table 2). Absence of mitral regurgitation was still more frequent in SR. Dyssynchrony parameters improved in both groups, without showing significant differences between them.

According to our results, SR and non-SR had similar concentrations of NT-proBNP ( $3112.27 \pm 3215.96$  vs.  $3215.96 \pm 4716.6$  ng/dL,  $p=0.56$ ), Gal-3 ( $20.0 \pm 10.3$  vs.  $23.3 \pm 11.3$  ng/mL,  $p=0.22$ ), hsCRP ( $1.4 \pm 0.8$  vs.  $1.8 \pm 1.3$  mg/mL,  $p=0.57$ ), IL-6 ( $37.6 \pm 37.8$  vs.  $25.3 \pm 18.0$  pg/mL,  $p=0.25$ ) and TNF $\alpha$  ( $31.9 \pm 61.1$  vs.  $20.5 \pm 24.1$  pg/mL,  $p=0.92$ ).

A tendency to a lower blood concentration of hsTnT was seen in SR compared to non-SR ( $0.04 \pm 0.03$  vs.  $0.2 \pm 0.5$  ng/mL,  $p=0.09$ ). Concentrations of sCD40L were significantly higher in SR than in non-SR ( $6.9 \pm 5.1$  vs.  $4.4 \pm 3.3$  ng/mL,  $p=0.02$ ).

To value a correlation between sCD40L and SR, we first analyzed a possible relationship between sCD40L and possible confounding factors. We could not find

**Table 2.** Echocardiographic parameters (mean  $\pm$  standard deviation) preimplant and at 12 months follow-up

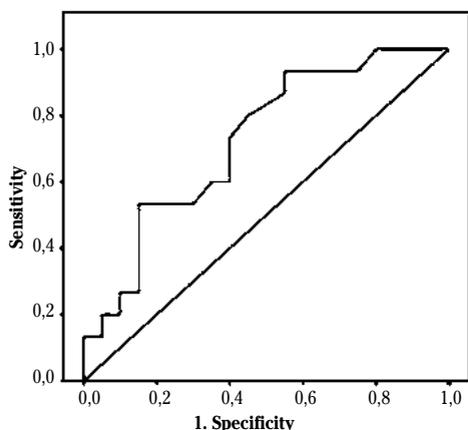
	Preimplant			Follow-up		
	SR (n=23)	Non-SR (n=27)	p	SR (n=23)	Non-SR (n=18)	p
LVEF (%)	28.4 $\pm$ 7.4	27.4 $\pm$ 7.1	0.6	49.2 $\pm$ 11.9	40.6 $\pm$ 9.3	0.02
LVEDV (ml)	187.4 $\pm$ 51.7	200.7 $\pm$ 66.0	0.5	130.3 $\pm$ 34.4	202.4 $\pm$ 65.8	<0.0001
LVESV (ml)	132.2 $\pm$ 41.7	144.4 $\pm$ 60.7	0.6	70.44 $\pm$ 27.5	123.4 $\pm$ 50.26	<0.0001
LVEDD (mm)	65.9 $\pm$ 9.8	65.4 $\pm$ 10.9	0.8	55.9 $\pm$ 8.9	63.8 $\pm$ 6.5	0.01
LVESD (mm)	54.8 $\pm$ 10.3	54.6 $\pm$ 12.1	0.9	40.5 $\pm$ 8.9	47.9 $\pm$ 7.2	0.008
Mitral regurgitation, n (%)						
absent	11 (47.8)	6 (22.2)	0.04	9 (39.1)	3 (16.7)	0.02
mild	8 (34.8)	14 (51.8)	0.2	13 (56.5)	13 (72.2)	0.55
moderate	4 (17.4)	5 (18.5)	0.6	0	2 (11.1)	0.1
severe	0	2 (7.4)	0.2	0	0	
Tei Index	1.1 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.6	0.2	0.7 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.3	0.2
IVD (ms)	41.1 $\pm$ 21.4	26.8 $\pm$ 19.7	0.06	17.8 $\pm$ 19.1	16.1 $\pm$ 19.7	0.7
AV dyssynchrony	0.45 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.1	0.8	0.44 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.07	0.5
Septal-posterior delay (ms)	147.9 $\pm$ 89.5	155.6 $\pm$ 55.9	0.5	42.8 $\pm$ 42.9	45.6 $\pm$ 31.9	0.5
SDI (%)	12.5 $\pm$ 5.3	10.6 $\pm$ 4.9	0.3	4.7 $\pm$ 3.3	6.4 $\pm$ 4.3	0.2

AV: atrio-ventricular; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVESV: left ventricular end-systolic volume; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; IVD: interventricular delay; SDI: systolic dyssynchrony index.

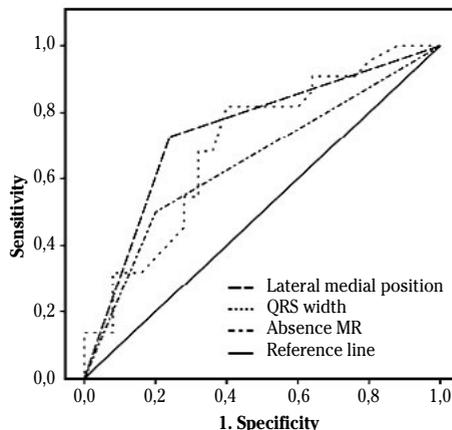
significant correlation between sCD40L and aspirin ( $r=-0.13$ ,  $p=0.94$ ), clopidogrel ( $r=-0.11$ ,  $p=0.55$ ), or aspirin and clopidogrel together ( $r=-0.09$ ,  $p=0.62$ ). There were also no significant associations with anticoagulation therapy ( $r=-0.23$ ,  $p=0.18$ ), arterial hypertension ( $r=0.06$ ;  $p=0.7$ ), statins ( $r=0.04$ ;  $p=0.8$ ) or ACE-inhibitors or ARBs ( $r=0.2$ ;  $p=0.2$ ). A moderate, direct correlation was found between SCD40L and SR ( $r=0.39$ ,  $p=0.022$ ), and with the improvement of LVESV at one year follow-up ( $r=0.44$ ,  $p=0.02$ ). The ROC curve for sCD40L and SR showed an AUC = 0.73 (95%CI: 0.56-0.89,  $p=0.02$ ) (Fig. 1).

All significant values at baseline (female sex, ischemic cardiomyopathy, lateral-

inferior- and posterior infarctions, lateral medial position of LV lead, QRS width, absence of mitral regurgitation and sCD40L) and IVD were introduced into the univariate analysis. This first step showed significant differences in ischemic cardiomyopathy, inferior infarction, lateral medial position, QRS width, absence of mitral regurgitation and IVD. In the multivariate analysis, lateral medial position, mitral regurgitation and QRS width were independent predictors for SR (Table 3). The ROC curves showed an AUC of 0.74 for lateral medial position (CI95%: 0.59-0.89,  $p=0.004$ ), 0.70 for QRS width (95%CI: 0.55-0.85,  $p=0.01$ ) and 0.65 for absence of mitral regurgitation (95%CI: 0.5-0.8,  $p=0.07$ ) (Fig. 2).



**Figure 1.** Receiving Operating Characteristic (ROC) curve relating sCD40L and super-response to cardiac resynchronization therapy.



**Figure 2.** Receiving Operating Characteristic (ROC) curve for different variables and super-response to cardiac resynchronization therapy. MR: mitral regurgitation.

**Table 3.** Univariate and multivariate analyses of the significant parameters for super-response to cardiac resynchronization therapy at baseline

	Univariate Analyses		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Sex (female)	4.27 (0.97-18.65)	0.054		
sCD40L	1.17 (0.95-1.45)	0.13		
Ischaemic cardiomyopathy	0.09 (0.02-0.37)	0.001	0.16 (0.006-4.53)	0.28
Lateral infarction	0	0.99		
Inferior infarction	0.09 (0.01-0.79)	0.03	6.79 (0.09-467.25)	0.37
Posterior infarction	0	0.99		
Lateral medial position of LV-lead	6.53 (1.89-22.49)	0.003	21.81 (1.61-295.42)	<b>0.02</b>
QRS width	1.04 (1.01-1.07)	0.01	1.09 (1.02-1.18)	<b>0.01</b>
Absence MR	3.5 (1.02-12.01)	0.04	25.6 (1.38-476.08)	<b>0.03</b>
IVD	1.04 (1.0-1.07)	0.04	1.04 (0.97-1.16)	0.31

OR: odds ratio; CI: confidence interval; MR: mitral regurgitation; IVD: interventricular delay.

## DISCUSSION

In this prospective study we hypothesized that novel cardiac biomarkers (IL-6, TNF $\alpha$ , sCD40L), as well as NT-proBNP, hsTnT, hsCRP and Gal-3 could predict SR to CRT. As a secondary endpoint, we looked for other clinical, electrocardiographic and echocardiographic predictors of SR to CRT. Our results show that the novel cardiac biomarker sCD40L correlates significantly with SR and the improvement of LVESV in patients with HF and CRT. Moreover, we demonstrate that QRS duration, absence of mitral regurgitation and location of the LV-lead in lateral medial position are predictive of SR with a probability around 70%.

CRT is an effective adjunctive therapy for the treatment of heart failure. It reduces death and events secondary to heart failure even in paucisymptomatic patients<sup>11</sup>. However, response to CRT is very variable. Even though 70% of patients seem to profit from the therapy, there are still 30% of them who do not show improvement or even worsen LVEF under CRT<sup>12</sup>. Those who improve the most are called SR. These patients have better survival and less appropriate ICD-shocks than non-SR<sup>2,3</sup>. However, SR have around 23% risk of ventricular arrhythmias at long-term follow-up, and therefore ICD implantation is justified<sup>13</sup>. During follow-up, one SR patient had an appropriate ICD-shock.

Nowadays, there is still a lack of consensus in the definition of SR. Therefore, it has been reported an incidence that varies from 9 to 47%<sup>13</sup>. CRT promotes LV reverse remodeling, and a reduction in LVESV  $\geq$  15% is the most appropriate echocardiographic parameter to define it<sup>14</sup>. Therefore, we decided to define SR as the reduction of LVESV  $\geq$  30%. Furthermore, this is one of the most used definitions in the literature<sup>7,9,12,14</sup>. Moreover, when comparing this definition of SR with other echocardiographic definitions, the long-term results are similar<sup>10</sup>. In our study, we detected 46% of SR. This high percentage could be attributed to the 60% of non-ischemic cardiomyopathy and not very dilated left ventricles. Finally, the follow-up period of 1 year allows us to eval-

uate SR at mid-term follow-up, which is associated with also better outcome at long-term follow-up<sup>2,3,9</sup>.

According to our results, sCD40L correlates directly with SR and also with the reduction of LVESV at the end of the study. Until the present study, this biomarker had never been studied as a potential predictor of SR in CRT. sCD40L is the soluble form of CD40L, and it is produced at platelet level. It participates in immune and inflammatory responses, as well as in platelet activation and aggregation<sup>16</sup>. The effect of antiplatelet therapy on sCD40L plasma concentration has been already studied. Kojok et al reported that ASA does not affect the concentration or function of sCD40L, demonstrating that the effect of sCD40L is independent of Tromboxane A<sub>2</sub><sup>16</sup>. On the other side, clopidogrel alone and double antiplatelet therapy seem to diminish the concentration of sCD40L in plasma, whereas female sex, high hsCRP and high hematocrit are predictive of higher concentrations<sup>17</sup>. On the other hand, arterial hypertension has been associated with an increase of sCD40L blood concentrations, especially in non-dipper hypertension<sup>18</sup>. On the contrary, statins, ACE-inhibitors and ARBs diminish blood concentrations of sCD40L<sup>19,20</sup>. In our study, there are no significant differences in antiplatelet therapy, arterial hypertension or cardiac medication among groups, and no correlations are found between these factors and sCD40L.

While evaluating the role of sCD40L in HF in the literature, we have found contrasted opinions. On one hand, some authors demonstrate that elevated concentrations of sCD40L in plasma are found in acute and chronic HF, and they correlate with disease severity<sup>21</sup>. It also acts as prognostic marker of disease progression and death<sup>22</sup>. Furthermore, it seems also to be increased in patients with ischemic cardiomyopathy who are at risk of reinfarction and death<sup>23</sup>. On the other hand, other authors do not find a correlation between sCD40L levels and disease severity or progression in stable HF, assuming that elevated sCD40L in this collective is related to comorbidities associated to HF<sup>23</sup>. The reason why sCD40L levels are

increased in our SR is unclear. While our SR are more often women, non-SR have more ischemic cardiomyopathy. Moreover, no differences in antiplatelet therapy and oral anticoagulation have been found, and both groups show the same clinical and functional status at baseline. To our knowledge this is the first time that sCD40L is studied in CRT. Therefore, this is a pilot study and further investigation is necessary to clarify the usefulness of sCD40L.

In our study, longer QRS duration and LV lead in lateral medial position are predictive of SR at one year follow-up. Other factors, such as female sex, less ischemic cardiomyopathy and less lateral-, inferior- and posterior infarctions are significant in the SR group, even though they are not predictive in the multivariate model. These results are similar to a substudy of MADIT-CRT<sup>5</sup>, that identifies female sex, QRS  $\geq 150$  ms, LBBB, BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>, left atrial diameter and absence of ischemic heart disease as predictors of SR. These similitudes occur even though our definition of SR differs from the MADIT substudy<sup>5</sup> and our sample is much older and more heterogeneous, as we also include patients in NYHA III and IV, and patients with permanent RV-pacing and atrial fibrillation.

According to our echocardiographic results, SR do not differ to non-SR in cardiac function or morphology. Other studies<sup>5</sup> show that a smaller left atrial volume index predicts SR. Unfortunately, we do not have this information in our study, but our SR had more often no mitral regurgitation at baseline. The less regurgitation preimplant, the better outcome<sup>24,25</sup>. On the other hand, mechanical dyssynchrony as predictor of CRT-response has been often investigated in small, non-randomized studies<sup>26</sup>. The first clinical trial in evaluating mechanical dyssynchrony was the PROSPECT study<sup>27</sup>, which failed to find a correlation between mechanical dyssynchrony and response to CRT. Analogically, we do not find significant differences in these parameters between SR and non-SR. Only IVD seems to have a tendency to significance between groups, being much longer in SR than in non-SR. Even though is statistically significant in

the univariate analyses, it does not reach signification in the multivariate analyses.

Our study has been subject of some limitations. First, the small number of patients included and the short follow-up time makes it difficult to assess SR at long term follow-up. Furthermore, our cohort is very heterogeneous, which make the results more difficult to interpret. Nevertheless, our patients show the common variability in the daily clinical practice. Finally, our results have to be taken with caution due to the lack of consensus regarding the definition of SR.

In conclusion, sCD40L correlates with SR to CRT and with the reduction of LVESV at mid-term follow-up. Furthermore, QRS width, absence of mitral regurgitation at baseline and LV lead in lateral medial position are independent predictors of SR to CRT in our study.

## REFERENCES

1. BLANC JJ, FATEMI M, BERTAULT V, BARAKET F, ETIENNE Y. Evaluation of leftbundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *Eurpace* 2005; 7: 604-610. <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2005.06.005>
2. VAN DER HELDEN AC, HÖKE U, THUISSEN J, BORLEFFS CJW, WOLTERBEEK R, SCHALIJ MJ *et al.* Lon py. *Am J Cardiol* 2016; 118: 1217-1224. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.07.041>
3. FRANKE J, KEPPLER J, ABADAI AK, BAJROVIC A, MEME L, ZUGCK C *et al.* Long-term outcome of patients with and without super-response to CRT-D. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 341-348. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0926-0>
4. STEFFEL J, RUSCHITZKA F. Superresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2014; 130: 87-90. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.006124>
5. HSU JC, SOLOMON SD, BOURGOUN M, McNITT S, GOLDENBERG I, KLEIN H *et al.* Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2366-2373. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.065>

6. CVIJIĆ M, ŽIŽEK D, ANTOLIĆ B, ZUPAN I. Electrocardiographic parameters predict super-response in cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol* 2015; 48: 593-600. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.04.019>
7. YANAGISAWA S, INDEN Y, SHIMANO M, YOSHIDA N, FUJITA M, OHGUCHI S et al. Clinical characteristics and predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy: a combination of predictive factors. *PACE* 2014; 37: 1553-1564. <https://doi.org/10.1111/pace.12506>
8. ARRIETA V, SÁDABA J, ÁLVAREZ V, RODRÍGUEZ J, LÓPEZ-ANDRÉS N. Galectin-3 as a novel biotarget in cardiovascular alterations associated to development of severe aortic stenosis. *An Sist Sanit Navar* 2019; 42: 199-208. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0643>
9. YPENBURG C, VAN BOMMEL RJ, BORLEFFS CJW, BLEEKER GB, BOERSMA E, SCHALLJ MJ et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 483-490. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.032>
10. STEFFEL J, MILOSEVIC G, HÜRLIMANN A, KRASNIQI N, NAMDAR M, RUSCHITZKA F et al. Characteristics and long-term outcome of echocardiographic super-responders to cardiac resynchronization therapy: 'real world' experience from a single tertiary care centre. *Heart* 2011; 97: 1668-1674. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300222>
11. MOSS AJ, HALL JW, CANNOM DS, KLEIN H, BROWN MW, DAUBERT JP et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-1338. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0906431>
12. BAX JJ, ABRAHAM T, BAROLD SS, BREITHARDT OA, FUNG JWH, GARRIGUE S. Cardiac resynchronization therapy: part 1—issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2153-2167. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.019>
13. VAN DER HELDEN AC, HÖKE U, THIJSEN J, BORLEFFS CJW, VAN REES JB, VAN VELDE ET et al. Super-responders to cardiac resynchronization therapy remain at risk for ventricular arrhythmias and benefit from defibrillator treatment. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1104-1111. <https://doi.org/10.1002/ejhf.152>
14. LINDE C, ABRAHAM WT, GOLD MR, SUTTON M St J, GHIO S, DAUBERT C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1834-1843. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.027>
15. VAN BOMMEL RJ, BAX JJ, ABRAHAM WT, CHUNG ES, PIRES LA, TAVAZZI L et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J* 2009; 30: 2470-2477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp368>
16. KOJOK K, MOHSEN M, EL HAKIM EL KADIRY A, MOURAD W, MERHI Y. Aspirin reduces the potentiating effect of cd40l on platelet aggregation via inhibition of myosin light chain. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e013396. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.013396>
17. GREMMEL T, FRELINGER AL, MICHELSON AD. Soluble CD40 Ligand in aspirin-treated patients undergoing cardiac catheterization. *PLoS One* 2015; 10: 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134599>
18. DESIDERI G, CIPOLLONE F, VALERI L, GRASSI D, NECOZIONE S, CROCE G et al. Enhanced plasma soluble CD40 ligand levels in essential hypertensive patients with blunted nocturnal blood pressure decrease. *Am J Hypertens* 2007; 20: 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.06.007>
19. CIPOLLONE F, MEZZETTI A, PORRECA E, DI FEBBO C, NUTINI M, FAZIA M et al. Association between enhanced soluble cd40l and prothrombotic state in hypercholesterolemia effects of statin therapy. *Circulation* 2002; 106: 399-402. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000025419.95769.f0>
20. SENCHENKOVA EY, RUSSELL J, VITAL SA, YILDIRIM A, ORR AW, GRANGER DN et al. A critical role for both CD40 and VLA5 in angiotensin II – mediated thrombosis and inflammation. *FASEB J* 2018; 32: 3448-3456. <https://doi.org/10.1096/fj.201701068r>
21. UELAND T, AUKRUST P, YNDESTAD A, OTTERDAL K, FRØLAND SS, DICKSTEIN K et al. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 1101-1107. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi132>
22. GULLESTAD L, UELAND T, VINGE LE, FINSEN A, YNDESTAD A, AUKRUST P. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology* 2012; 122: 23-35. <https://doi.org/10.1159/000338166>
23. CHUNG I, CHOUDHURY A, PATEL J, LIP GYH. Soluble CD40L, platelet surface CD40L and total platelet CD40L in congestive heart failure: relationship to platelet volume, mass and granularity. *J Intern Med* 2008; 263: 313-321. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01891.x>
24. CIPRIANI M, LUNATI M, LANDOLINA M, PROCLEMER A, BORIANI G, RICCI RP et al. Prognostic impli-

- cations of mitral regurgitation in patients after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1060-1068. <https://doi.org/10.1002/ejhf.569>
25. JIN H, YANG S, HUA W, GU M, NIU H, DING L et al. Significant mitral regurgitation as a predictor of long-term prognosis in patients receiving cardiac resynchronisation therapy. *Kardiol Pol* 2018; 76: 987-992. <https://doi.org/10.5603/kp.a2018.0035>
  26. MARSAN NA, BREITHARDT OA, DELGADO V, BERTINI M, TOPS LF. Predicting response to CRT. The value of two- and three-dimensional echocardiography. *Europace* 2008; 10: iii73-iii79. <https://doi.org/10.1093/europace/eun219>
  27. CHUNG ES, LEON AR, TAVAZZI L, SUN J-P, NIHOYANNOPOULOS P, MERLINO J et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-2616. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.743120>

## Pronóstico de pacientes nonagenarios ingresados por fracaso renal agudo

### *Prognosis of in hospital nonagenarians with acute kidney injury*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0955>

B. Quiroga<sup>1</sup>, M. Sanz<sup>1</sup>, P. Muñoz Ramos<sup>1</sup>, B. Santos<sup>1</sup>, N. Gilabert<sup>2</sup>, S. Otero<sup>2</sup>, P.L. Carles<sup>2</sup>, R. Costa<sup>2</sup>, L.O. Mayor<sup>1</sup>, P. Ruano<sup>1</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** El desarrollo de un fracaso renal agudo (FRA, definido siguiendo las guías KDIGO) durante una hospitalización en pacientes nonagenarios ha sido poco estudiado. El objetivo del presente estudio es analizar la mortalidad en pacientes nonagenarios hospitalizados que desarrollan un FRA.

**Métodos.** Se recogieron todos los pacientes nonagenarios que desarrollaron FRA durante el ingreso hospitalario entre 2013 y 2014. Basalmente, se recogieron variables epidemiológicas, comorbilidades y, durante el ingreso, variables analíticas y mortalidad. Se analizaron las variables asociadas a mortalidad durante el episodio de FRA y los predictores independientes mediante regresión logística.

**Resultados.** Se incluyeron 264 pacientes nonagenarios con FRA. La edad media fue 93±3 años, siendo 73 (27,7%) varones. Durante la hospitalización fallecieron 79 pacientes (29,9%). Las comorbilidades asociadas a mortalidad fueron la insuficiencia cardiaca ( $p=0,018$ ), la disfunción diastólica ( $p=0,042$ ) y un mayor nivel o grado de dependencia ( $p=0,003$ ). Las variables clínicas en el momento del ingreso que se asociaron a mortalidad fueron presión arterial sistólica y diastólica más baja ( $p=0,016$  y  $0,013$ , respectivamente), leucocitosis ( $p=0,003$ ), mayor severidad del FRA valorado por AKIN ( $p=0,003$ ) y valor de ácido L-láctico más alto ( $p=0,005$ ). Los predictores independientes de mortalidad fueron la insuficiencia cardiaca (OR=2,31; IC95%: 1,07-5,00;  $p=0,036$ ), la dependencia valorada por el índice de Barthel modificado (OR=0,80; IC95%: 0,67-0,97;  $p<0,016$ ) y el L-láctico al ingreso (OR=1,31; IC95%: 1,06-1,61;  $p=0,005$ ).

**Conclusión.** La insuficiencia cardiaca, el nivel de dependencia y el ácido L-láctico al ingreso son predictores independientes de mortalidad en pacientes nonagenarios hospitalizados con FRA.

**Palabras clave.** Dependencia. Fracaso renal agudo. Mortalidad. Nonagenarios.

#### ABSTRACT

**Background.** There has been little in the way of study of nonagenarians with acute kidney injury (AKI, defined in lines with KDIGO guidelines), but the rise in their life expectancy makes further study of this population necessary. The aim of this study is to assess mortality in nonagenarians with AKI during hospitalization.

**Methods.** In this retrospective study, patients with AKI during hospitalization between 2013-2014 were included. At baseline, epidemiological variables, comorbidities and treatments were collected. Analytics and mortality were studied during hospitalisation. Univariate analysis was carried out to evaluate mortality-associated variables. A logistic regression analysis was carried out to demonstrate independent predictors for mortality.

**Results.** Two hundred and sixty-four nonagenarian patients were included. Mean age was 93±3 years, 73 (27.7%) of whom were men. During hospitalization, 79 patients (29.9%) died. Comorbidities related to mortality were history of heart failure ( $p=0.018$ ), diastolic dysfunction ( $p<0.042$ ) and higher dependence according to the modified Barthel index ( $p=0.003$ ). The clinical variables related to mortality at hospital admission were lower systolic ( $p=0.016$ ) and diastolic blood pressure ( $p=0.013$ ), higher white blood cell count ( $p=0.003$ ), greater severity of AKI ( $p=0.003$ ) and L-lactic ( $p=0.005$ ). In an adjusted multivariate analysis, history of heart failure (OR=2.31, 95%CI: 1.07-5.00,  $p=0.036$ ), dependence according to the Barthel index (OR=0.80, 95%CI: 0.67-0.97,  $p=0.016$ ) and L-lactic acid (OR=1.31, 95%CI: 1.06-1.61,  $p=0.005$ ) were independent predictors of mortality.

**Conclusion.** Heart failure, dependence according to the Barthel index and L-lactic acid at admission are independent predictors of mortality in nonagenarians hospitalized with AKI.

**Keywords.** Dependence. Acute kidney injury. Mortality. Nonagenarians.

An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (2): 215-223

1. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.
2. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Recepción: 22/08/2020

Aceptación provisional: 08/11/2020

Aceptación definitiva: 24/03/2021

#### Correspondencia:

Borja Quiroga  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario de La Princesa  
C/Diego de León, 62  
28006 Madrid  
España  
E-mail: borjaqq@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El aumento en la esperanza de vida ha condicionado la adaptación de la medicina a personas con edades muy avanzadas. A pesar de ello, los pacientes nonagenarios han sido poco estudiados y se dispone de datos muy poco concluyentes sobre su perfil de comorbilidad y pronóstico<sup>1</sup>.

Los datos publicados hasta la fecha de pacientes nonagenarios que presentan fracaso renal agudo (FRA) son muy escasos. Sin embargo, se ha observado que hasta la mitad de los pacientes nonagenarios ingresados por cualquier causa están en riesgo de presentar un FRA<sup>2</sup>. La coexistencia de deterioro de función renal en una hospitalización aumenta la complejidad de la misma e incluso predice un peor pronóstico<sup>3</sup>. Probablemente, la prevención del FRA en ancianos y muy ancianos sea la piedra angular para evitar el desarrollo del mismo, ya que en la mayoría de los casos los pacientes presentan deterioros funcionales de la función renal condicionados por patologías agudas, pero también influidos por la polimedicación<sup>3</sup>. Cabe recordar que la edad condiciona un envejecimiento fisiológico también en los riñones que los hace más susceptibles al daño agudo<sup>4</sup>.

El objetivo del presente estudio es determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes nonagenarios hospitalizados que desarrollan un FRA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes, retrospectivo, incluyendo a todos los pacientes mayores de 89 años hospitalizados por FRA en el Hospital Universitario de La Princesa (Madrid, España) en los años 2013 y 2014. A través de la codificación interna del hospital, se solicitó al Servicio de Admisión la base de datos de todos los pacientes ingresados con el código correspondiente a FRA y se seleccionaron para el estudio aquellos que presentaban una edad de 90 o más años en el momento del ingreso. Se excluyó a los pacientes que se trasladaron durante la hospitalización, a los que presentaban una

codificación errónea de FRA o a aquellos duplicados.

El FRA se definió siguiendo las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) del año 2012, de manera que se utilizó como criterio del FRA cualquiera de los siguientes: que se produjera un aumento de creatinina sérica por encima de 0,3 mg/dL en 48 horas, o de más de 1,5 veces respecto a la creatinina basal, o una reducción en el volumen urinario <0,5 mL/kg/h durante seis horas en situación de euvolemia<sup>5</sup>.

Si el paciente no disponía de creatinina en las 48 horas previas, se utilizó la determinación más cercana al ingreso siempre que estuviera dentro de los seis meses previos.

En el momento del ingreso, se recogieron las siguientes variables de cada paciente:

- Epidemiológicas: edad y sexo.
- Comorbilidades basales: diabetes mellitus<sup>6</sup>, hipertensión arterial<sup>7</sup>, dislipemia<sup>8</sup>, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad vascular periférica, ictus isquémico o hemorrágico previo, neoplasia activa y deterioro cognitivo. Todas estas variables se registraron como dicotómicas (sí/no) en la recogida de datos.
- Tratamiento previo: metformina, bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona y diuréticos.
- Fecha y motivo principal de ingreso: infecciones, etiología cardiovascular, el propio FRA, neoplasia y otros.
- Parámetros clínicos: presión arterial, fiebre (definida como temperatura superior a 37,8°C) y frecuencia cardíaca.
- Parámetros analíticos: hemograma, creatinina, urea, ácido L-láctico y proteinuria determinada como cociente albúmina-creatinina en orina (CAC).

Para evaluar la dependencia se utilizó la escala de Barthel simplificada (mini-Barthel) según los siguientes criterios basados en: alimentación (10 puntos si el paciente es independiente, 5 si necesita ayuda y 0 si es independiente, aseo (5 puntos si el paciente es independiente y 0 si necesita ayuda), vestido (10 puntos si el paciente es independiente, 5 si necesita ayuda y 0 si es dependiente), capacidad de arreglarse (5

puntos si es independiente y 0 si es dependiente) y en las deposiciones (10 puntos si el paciente es continente, 5 si tiene incontinencia ocasional y 0 si es incontinente)<sup>9</sup>. El rango de puntuación es de 0 a 40 puntos, siendo la dependencia mayor a medida que disminuye la puntuación, sin que existan puntos de corte en su valoración. Esta simplificación procede de la escala de Barthel habitual modificada para que sea más fácilmente aplicable y teniendo en cuenta publicaciones previas que resaltan los ítems con mayor validez<sup>10</sup>.

Del ecocardiograma realizado en los últimos seis meses se recogieron los siguientes datos: hipertensión pulmonar (si la presión sistólica de arteria pulmonar era superior a 30 mm Hg), disfunción sistólica (definida como fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior a 45 %), disfunción diastólica (utilizando el índice E/A) e hipertrofia de ventrículo izquierdo (definida como índice de masa del ventrículo izquierdo superior a 130 g/m<sup>2</sup> en varones o 105 g/m<sup>2</sup> en mujeres, estimada con la fórmula de Deveroux)<sup>11</sup>.

La función renal se evaluó utilizando la creatinina sérica y el filtrado glomerular estimado (FGe) se valoró con la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)<sup>12</sup>. Se recogieron datos de proteinuria en forma de cociente albumina/creatinina en orina si estaban disponibles. La severidad del FRA se definió siguiendo la escala *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) que utiliza un criterio analítico basado en la creatinina o el flujo urinario<sup>13</sup>:

- Estadio 1: aumento de 1,5 a 1,9 veces el valor de la creatinina basal o incremento superior a 0,3 mg/dL o presencia de un flujo urinario inferior a 0,5 mL/kg/hora durante más de 6 horas.
- Estadio 2: aumento de 2 a 2,9 veces el valor de la creatinina basal o la presencia de un flujo urinario inferior a 0,5 mL/kg/hora durante más de 12 horas.
- Estadio 3: aumento superior a 3 veces el valor de la creatinina basal, valor de la creatinina superior a 4 mg/dL o necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS) o un flujo urinario inferior a 0,3 mL/kg/hora en 24 horas o anuria durante 12 horas.

La etiología del FRA se definió utilizando datos clínicos e histopatológicos si estaban disponibles. El FRA se dividió en sus bloques etiológicos habituales como prerrenal o funcional, parenquimatoso (incluyendo necrosis tubular aguda, NTA) y obstructivo. Para determinar la etiología se requirió del juicio clínico de dos nefrólogos que de manera independiente evaluaran cada historia clínica. Si no hubo concordancia, se determinó como no filiado.

Se siguió a los pacientes registrándose la mortalidad durante la hospitalización en todo el grupo. Se analizaron los factores asociados a presentar mortalidad durante la hospitalización.

El estudio cumplió la normativa vigente de protección de datos, así como los principios éticos, y fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de La Princesa (referencia 3447, 11/2018).

Las variables se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar si presentan distribución normal (valorada por el test de Kolmogorov-Smirnov) o como mediana (rango intercuartílico) en caso contrario. Se comparó a los pacientes en función de la evolución del ingreso, dividiéndolos en dos grupos: vivos o muertos. Entre ambos grupos se realizó una comparativa de las variables epidemiológicas, comorbilidades y analíticas con los test estadísticos de Chi-cuadrado, t-Student o ANOVA dependiendo del tipo de variable utilizada (cualitativa o cuantitativa) y del número de grupos. Posteriormente se realizó un modelo multivariable mediante regresión logística, ajustado para las variables con significación estadística y variables de confusión, para determinar los predictores independientes de mortalidad en nonagenarios. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) versión 22.0. Una  $p < 0,05$  se consideró significativa.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron en nuestro centro hospitalario 1.731 pacientes con FRA, 264 de los cuales tenían

**Tabla 1.** Características basales y variables asociadas a mortalidad durante la hospitalización por fracaso renal agudo

VARIABLES	Total n = 264 n (%)	Supervivientes n = 185 n (%)	Fallecidos n = 79 n (%)	p ( $\chi^2$ )
<b>Relacionadas con el paciente</b>				
Sexo (varón)	73 (27,7)	47 (25,4)	26 (32,9)	0,212
Edad (años) <sup>a</sup>	93 ± 3	93 ± 3	94 ± 3	0,265
Diabetes mellitus	49 (18,6)	12 (15,2)	37 (20,0)	0,357
Hipertensión arterial	216 (81,8)	157 (84,9)	59 (74,7)	0,050
Dislipemia	84 (31,8)	63 (34,1)	21 (26,6)	0,233
Cardiopatía isquémica	54 (20,5)	33 (17,8)	21 (26,6)	0,107
Parámetros de función renal basal:				
Creatinina basal (mg/dL) <sup>a</sup>	1,28 ± 0,82	1,27 ± 0,82	1,30 ± 0,83	0,788
FGe por CKD-EPI (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	46 ± 18	46 ± 18	46 ± 19	0,819
Enfermedad renal crónica	128 (48,5)	90 (50,6)	38 (48,7)	0,786
Creatinina basal (mg/dL) <sup>a</sup>	1,62 ± 0,93	1,60 ± 0,92	1,68 ± 1,00	0,846
FGe por CKD-EPI (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	33 ± 10	33 ± 10	33 ± 12	0,801
Insuficiencia cardiaca	101 (38,3)	62 (34,8)	39 (50,6)	<b>0,018</b>
Parámetros ecocardiográficos:				
Hipertensión pulmonar <sup>c</sup>	101 (38,3)	29 (28,7)	9 (40,9)	0,161
Disfunción diastólica	26 (25,9)	17 (22,1)	9 (42,9)	<b>0,042</b>
Disfunción sistólica	19 (18,8)	12 (14,5)	7 (26,9)	0,144
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	40 (39,8)	28 (35,9)	12 (52,2)	0,153
Enfermedad vascular periférica	20 (7,6)	13 (8,1)	7 (11,1)	0,474
Fibrilación auricular	86 (32,6)	54 (29,5)	32 (40,5)	0,082
Antecedente de ACV	49 (18,6)	33 (17,8)	16 (20,5)	0,611
Neoplasia activa	35 (13,3)	26 (14,1)	9 (11,5)	0,573
Deterioro cognitivo	135 (51,1)	94 (53,1)	45 (60)	0,314
Mini-Barthel (puntos) <sup>b</sup>	27 (5-40)	30 ± 7	19 ± 10	<b>0,003</b>
<b>Medicación concomitante</b>				
BSRAA	137 (51,9)	100 (54,3)	37 (46,8)	0,264
Metformina	18 (6,8)	13 (7,1)	5 (6,3)	0,828
Diuréticos	156 (59,1)	104 (56,5)	52 (65,8)	0,273
<b>Relacionadas con el ingreso</b>				
Fiebre	36 (13,6)	28 (17,1)	8 (11,1)	0,241
Presión arterial sistólica (mm Hg) <sup>a</sup>	125 ± 28	128 ± 26	119 ± 30	<b>0,016</b>
Presión arterial diastólica (mm Hg) <sup>a</sup>	63 ± 16	65 ± 16	59 ± 16	<b>0,013</b>
Frecuencia cardiaca (lpm) <sup>a</sup>	86 ± 24	85 ± 24	88 ± 22	0,425
Hemoglobina (g/dL) <sup>a</sup>	11,8 ± 2,1	11,8 ± 2,0	11,9 ± 2,5	0,878
Leucocitos / $\mu$ L (x 1.000) <sup>b</sup>	11,0 (8,1-15,0)	11,5 ± 5,7	14,2 ± 6,9	<b>0,003</b>
Creatinina (mg/dL) <sup>a</sup>	2,27 ± 1,33	2,2 ± 1,35	2,4 ± 1,27	0,189
FGe por CKD-EPI (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	24 ± 12	25 ± 11	23 ± 13	0,286
Pérdida de FGe por CKD-EPI (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	19 (8-33)	20 (8-32)	24 (9-38)	<b>0,041</b>
Severidad del FRA <sup>d</sup>				<b>0,003</b>
AKIN - 1	170 (64,3)	126 (69,2)	44 (53,6)	
AKIN - 2	62 (23,5)	38 (20,9)	24 (29,2)	
AKIN - 3	32 (12,1)	18 (9,9)	14 (17,1)	
Urea (mg/dL) <sup>a</sup>	121 ± 62	117 ± 64	130 ± 56	0,104
L-láctico (mmol/L) <sup>b</sup>	2,0 (1,3-3,0)	2,3 ± 1,7	3,2 ± 2,4	<b>0,005</b>
Bicarbonato (mmol/L) <sup>a</sup>	23 ± 7	23 ± 6	22 ± 8	0,290
CAC en orina (mg/g) <sup>b</sup>	10 (0-169)	8 (0-254)	10 (0-245)	0,823

FGe por CKD-EPI: filtrado glomerular estimado con la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; BSRAA: bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona; ACV: accidente cerebrovascular, FRA: fracaso renal agudo; AKIN: escala *Acute Kidney Injury Network*; CAC: cociente albúmina creatinina.

a: media ± desviación estándar, comparadas con t-Student; b: mediana (rango intercuartílico), comparadas con U de Man-Whitney; c: porcentaje sobre el total de ecocardiogramas; d: en el momento de más deterioro de función renal.

**Tabla 2.** Factores predictores independientes de mortalidad durante la hospitalización de pacientes nonagenarios con fracaso renal agudo

Variables	OR	IC95%	p*
Insuficiencia cardiaca	2,31	1,07-5,00	0,036
Índice de Barthel modificado (por cada 10 puntos)	0,80	0,67-0,97	0,016
Ácido láctico (por cada mmol/L)	1,31	1,06-1,61	0,005

OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; \*: modelo de regresión logística multivariable ajustado para presión arterial, leucocitos y AKIN al ingreso.

más de 89 años (15,3%). La edad media de los pacientes fue de  $93 \pm 3$  años, siendo la mayoría mujeres (72,3%). La creatinina basal fue  $1,28 \pm 0,82$  mg/dL y el FGe por CKD-EPI  $46 \pm 18$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Dentro de las comorbilidades, el 48,5% presentaban ERC, el 18,6% eran diabéticos (teniendo el 6,8% prescrita metformina), la gran mayoría (81,8%) eran hipertensos, el 38,3% tenían antecedentes de insuficiencia cardiaca y el 51,1% presentaban deterioro cognitivo. En los pacientes con ERC, la creatinina basal fue  $1,62 \pm 0,93$  mg/dl y el FGe por CKD-EPI  $33 \pm 10$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Los pacientes estudiados tenían un grado de dependencia medio, con una mediana de mini- Barthel de 27 puntos (5-40).

Se recogieron datos de ecocardiografía en más de un tercio de los pacientes siendo la hipertrofia de ventrículo izquierdo el hallazgo más frecuente. El resto de las características basales se muestran en la tabla 1. La mediana de días de ingreso fue de 10 (6-19) días.

El motivo de ingreso más frecuente fueron las infecciones (114 pacientes, 43,2%), seguido de la etiología cardiovascular (n=56, 21,2%), el propio FRA (n=42, 15,9%), neoplasia (n=10, 3,8%) y otras (n=42, 15,9%).

En cuanto al episodio de FRA, la creatinina pico media fue de  $2,27 \pm 1,33$  mg/dL. El 64,3% de los pacientes presentaron un AKIN-1, el 23,5% AKIN-2 y el 12,1% AKIN-3. La pérdida de FGe durante el episodio de FRA fue de 19 (8-33) mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

La etiología más frecuente del FRA fue por la causa funcional (81%); otras causas fueron obstructiva (12%), no filiada (5%) y NTA (2%).

El resto de las variables en el momento de la hospitalización se muestran en la tabla 1.

Durante la hospitalización fallecieron un tercio de los pacientes. Tal y como se muestra en la tabla 1, las comorbilidades que se asociaron a mortalidad fueron el antecedente de insuficiencia cardiaca, disfunción diastólica y una mayor dependencia determinada por el índice de Barthel modificado. Asimismo, presentaron mayor mortalidad los pacientes con presión arterial sistólica y diastólica más baja, con mayor leucocitosis, con un FRA más severo valorado por AKIN y con una mayor pérdida de FGe por CKD-EPI y aquellos que presentaron un valor de L-láctico más alto. A dos pacientes (0,7%) se les realizó hemodiálisis, de los que uno falleció y el otro sobrevivió a la hospitalización.

En un modelo multivariable ajustado, las variables predictoras de mortalidad durante la hospitalización fueron la insuficiencia cardiaca (aumentando un 230% la mortalidad en aquellos pacientes que la presentaban), la dependencia (con un aumento de la mortalidad del 20% por cada 10 puntos de pérdida en el índice de Barthel modificado) y el ácido L-láctico elevado al ingreso (cuya elevación se asoció a un 31% más de mortalidad por cada mmol/L) (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

Los datos de nuestro estudio relevan novedosos factores predictores de mortalidad en pacientes nonagenarios que ingresan con FRA. Sin duda, el factor que clásicamente se ha usado como guía en las decisiones clínicas es la edad. Sin embargo, apoyándonos en nuestros datos, el nivel de dependencia de los pacientes es mucho más relevante en relación al pronóstico.

Los pacientes que sobreviven presentan una media del índice de Barthel modificado once puntos superior que aquellos que fallecen, lo que marca una diferencia significativa tanto estadística como clínica, en una escala cuyo valor de máxima independencia funcional es de 40 puntos. Además, el factor dependencia es relevante tomado como una variable dinámica. En un estudio publicado por Socorro García y col se asoció la pérdida de clase funcional, evaluada como el cambio en el índice de Barthel durante una hospitalización, con la mortalidad a corto y largo plazo en nonagenarios<sup>14</sup>. La evaluación de la dependencia con escalas que incluyan diferentes actividades de la vida diaria debería ser establecida basalmente pero también durante el ingreso y tras este, ya que todos ellos son factores pronósticos relevantes para los pacientes ancianos<sup>4,15</sup>. De hecho, la dependencia al ingreso es relativamente baja en nuestra serie, y aun así fue un predictor independiente de la mortalidad en pacientes que se encontraban hospitalizados y presentaban un FRA.

La mortalidad de los pacientes no alcanzó el 30%. Los datos publicados hasta la fecha con pacientes con FRA y nonagenarios revelan una mortalidad heterogénea, pero que puede llegar a alcanzar incluso hasta al 70%<sup>3</sup>. Nuestro centro se sitúa en un área con una elevada edad media y probablemente el manejo de pacientes muy ancianos, tanto de manera preventiva como en la hospitalización, ayuda a que presenten un mejor pronóstico. Además, ciertas comorbilidades que ensombrecen en pronóstico como la diabetes mellitus, la enfermedad vascular periférica o las neoplasias, presentan una prevalencia baja en nuestra serie.

El motivo principal de ingreso fue la etiología infecciosa y la gravedad de esta (establecida en nuestro caso utilizando el L-láctico) predijo de manera independiente la mortalidad. A pesar de que el L-láctico no siempre se incluye en los índices de severidad de las infecciones, y sí la creatinina sérica sin tener en cuenta su situación basal, algunos trabajos confirman nuestros resultados sobre el papel predictivo del mismo<sup>16-18</sup>.

Del total de casos de FRA en nuestro centro en el periodo estudiado, hasta el 15% se presentó en nonagenarios lo que concuerda con series publicadas previamente<sup>19</sup>. Dentro de los factores asociados a mortalidad durante el ingreso es llamativo que presentar una enfermedad renal crónica una peor función renal basal no se asociaron con una peor evolución vital. Probablemente, aquellos pacientes con peor función basal fueron seguidos más estrictamente, lo que podría explicar esta situación. Además, la severidad del FRA establecida por AKIN o la pérdida de filtrado glomerular sí se asociaron a presentar una peor evolución. La severidad por AKIN y la necesidad de TRS son ambos predictores de mal pronóstico durante una hospitalización<sup>20,21</sup>. En nuestra serie solo a dos pacientes se les realizó TRS (uno de ellos falleció y el otro sobrevivió al ingreso). Esta escasa incidencia de TRS probablemente obedece a la futilidad de procedimientos de riesgo en esta población envejecida y no a criterios estrictos para realizarla. Aun así, debido a las características del estudio no podemos saber cuántos pacientes hubieran sido candidatos a algún tipo de TRS y se desestimó realizarla. De hecho, la necesidad de TRS durante un ingreso hospitalario conlleva más días de ingreso, más complicaciones durante el mismo y peor evolución posterior, lo que obliga a evaluar profundamente su necesidad en pacientes nonagenarios<sup>22,23</sup>. Además, algunos estudios han demostrado cómo el inicio de hemodiálisis en población muy envejecida y con determinadas comorbilidades ensombrece el pronóstico, pero sobre todo empeora la calidad de vida frente a un manejo conservador de la insuficiencia renal<sup>24,25</sup>.

Nuestra serie describe que más del 50% de los pacientes tomaban bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona o diuréticos, ambos potenciales promotores de FRA en situación de depleción de volumen. Además, casi el 7% tenían prescrito metformina, otro medicamento con implicaciones renales. Sin duda, la evaluación sistemática de la prescripción de estos fármacos, sobre todo en pacientes ancianos y muy ancianos, es cardinal

para evitar efectos adversos derivados de los mismos<sup>26</sup>.

El antecedente de insuficiencia cardíaca es un conocido factor pronóstico en cualquier hospitalización, y también en pacientes ancianos<sup>4</sup>. El término insuficiencia cardíaca incluye una serie de alteraciones estructurales y funcionales sintomáticas que requieren de pruebas adicionales para su filiación. En nuestra serie, los datos procedentes de estudios ecocardiográficos revelan que solo la disfunción diastólica se asocia a una peor evolución vital durante el ingreso, alcanzando una prevalencia del 43% en el grupo de pacientes que fallecieron. Las alteraciones funcionales cardíacas han sido profundamente estudiadas como causa y consecuencia de disfunción renal, englobándose en el término síndrome cardiorenal<sup>27</sup>. Sin embargo, la disfunción diastólica supone un reto tanto diagnóstico como terapéutico ya que presenta una elevada prevalencia en los pacientes con disfunción renal<sup>28</sup>. Además, sabemos que presentar disfunción diastólica ensombrece el pronóstico vital y renal de los pacientes hospitalizados<sup>29</sup>. Hasta donde conocemos, nuestra serie es la primera en la que se describen parámetros ecocardiográficos en pacientes nonagenarios hospitalizados por FRA, demostrándose que sus alteraciones se asocian a un peor pronóstico.

El presente trabajo presenta limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo. Los datos recogidos de las historias clínicas pueden presentar discrepancias en cuanto a la valoración del FRA y su etiología; para superar esta limitación se han excluido del estudio aquellos pacientes que no presentan datos de función renal, a fin de homogeneizar los datos. En cuanto a la etiología del FRA, muy pocos pacientes disponen de una biopsia renal, situación que hemos paliado con la concordancia en el diagnóstico de dos investigadores, asumiendo que, además, el diagnóstico etiológico del FRA se puede realizar clínica y analíticamente. Finalmente, no disponemos de la totalidad de los datos de todos los pacientes, como por ejemplo de ecocardiograma, debido al carácter retrospectivo del estudio que refleja la práctica clínica

diaria. Pese a ello, consideramos que el número de pacientes es suficiente para poder establecer un perfil de datos de estructura y función cardíaca.

Como conclusión podemos establecer que los pacientes nonagenarios que ingresan por un fracaso renal agudo alcanzan una mortalidad de prácticamente el 30%. Los predictores independientes de mortalidad en nuestro estudio fueron la presencia de insuficiencia cardíaca, el mayor grado de dependencia medido por el índice de Barthel modificado y un mayor L-láctico al ingreso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. IRWIN MG, IP KY, HUI YM. Anaesthetic considerations in nonagenarians and centenarians. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32: 776-782. <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000793>
2. SOUSA ALB, DE SOUZA LM, SANTANA FILHO OV, VHF EL, ROCHA PN. Incidence, predictors and prognosis of acute kidney injury in nonagenarians: an in-hospital cohort study. *BMC Nephrol* 2020; 21: 34. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-1698-y>
3. CHAO CT, LIN YF, TSAI HB, HSU NC, TSENG CL, KO WJ et al. In nonagenarians, acute kidney injury predicts in-hospital mortality, while heart failure predicts hospital length of stay. *PLoS One* 2013; 8: e77929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077929>
4. FLISER D, RITZ E. Renal haemodynamics in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/11.suppl9.2>
5. PALEVSKY PM, LIU KD, BROPHY PD, CHAWLA LS, PARIKH CR, THAKAR CV et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 649-672. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.349>
6. Summary of revisions: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S4-S6. <https://doi.org/10.2337/dc20-srev>
7. JAMES PA, OPARIL S, CARTER BL, CUSHMAN WC, DENNISON-HIMMELFARB C, HANDLER J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-520. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>

8. WANNER C, TONELLI M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014; 85: 1303-1309. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>
9. BERNABEU-WITTEL M, DíEZ-MANGLANO J, NIETO-MARTÍN D, RAMÍREZ-DUQUE N, OLLERO-BATURONE M, Proyecto PROFUND. Simplificación de la escala de Barthel para el cribado de fragilidad y dependencia severa en pacientes pluripatológicos. *Rev Clin Esp* 2019; 219: 433-439. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.04.011>
10. GALINDO-OCANA J, BERNABEU-WITTEL M, OLLERO-BATURONE M, BARÓN-FRANCO B, MURCIA-ZARAGOZA JM, FERNÁNDEZ-MOYANO A et al. Reliability of a short questionnaire for the diagnosis of severe disability in polypathological patients attended in hospital setting. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 375-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.003>
11. MITCHELL C, RAHKO PS, BLAUWET LA, CANADAY B, FINSTUEN JA, FOSTER MC et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 1-64. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>
12. LEVEY AS, STEVENS LA, SCHMID CH, ZHANG YL, CASTRO AF 3<sup>rd</sup>, FELDMAN HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
13. MEHTA RL, KELLUM JA, SHAH SV, MOLITORIS BA, RONCO C, WARNOCK DG et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31. <https://doi.org/10.1186/cc5713>
14. SOCORRO GARCIA A, DE LA PUENTE M, PERDOMO B, LOPEZ PARDO P, BAZTAN JJ. Functional status and mortality at month and year in nonagenarians hospitalized due to acute medical illness. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 705-708. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.08.007>
15. LÓPEZ ARRIETA JM, DE PAZ R, ALTES A, DEL CAÑIZO C. Síndrome mielodisplásico en el paciente mayor: valoración geriátrica integral y recomendaciones terapéuticas. *Med Clin* 2012; 138: 119 e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.08.003>
16. RAHMATINEJAD Z, REIHANI H, TOHIDINEZHAD F, RAHMATINEJAD F, PEYRAVI S, POURMAND A et al. Predictive performance of the SOFA and mSOFA scoring systems for predicting in-hospital mortality in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2019; 37: 1237-1241. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.09.011>
17. HE P, ZHANG S, HU B, WU W. Retrospective study on the effects of the prognosis of patients treated with extracorporeal membrane oxygenation combined with continuous renal replacement therapy. *Ann Transl Med* 2018; 6: 455. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.12>
18. SUN DQ, ZHENG CF, LU FB, VAN POUCKE S, CHEN XM, CHEN YP et al. Serum lactate level accurately predicts mortality in critically ill patients with cirrhosis with acute kidney injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1361-1367. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001189>
19. WEN J, CHENG Q, ZHAO J, MA Q, SONG T, LIU S et al. Hospital-acquired acute kidney injury in Chinese very elderly persons. *J Nephrol* 2013; 26: 572-579. <https://doi.org/10.5301/jn.5000182>
20. SILVEIRA SANTOS CGD, ROMANI RF, BENVENUTTI R, RIBAS ZAHI JO, RIELLA MC, MAZZA DO NASCIMENTO M. Acute kidney injury in elderly population: a prospective observational study. *Nephron* 2018; 138: 104-112. <https://doi.org/10.1159/000481181>
21. CHAO CT, TSAI HB, WU CY, LIN YF, HSU NC, CHEN JS et al. The severity of initial acute kidney injury at admission of geriatric patients significantly correlates with subsequent in-hospital complications. *Sci Rep* 2015; 5: 13925. <https://doi.org/10.1038/srep13925>
22. SINGH S, PATEL PS, DOLEY PK, SHARMA SS, IQBAL M, AGARWAL A et al. Outcomes of hospital-acquired acute kidney injury in elderly patients: a single-centre study. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 875-883. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02130-4>
23. LEE BJ, HSU CY, PARIKH RV, LEONG TK, TAN TC, WALIA S et al. Non-recovery from dialysis-requiring acute kidney injury and short-term mortality and cardiovascular risk: a cohort study. *BMC Nephrol* 2018; 19: 134. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0924-3>
24. RAMSPEK CL, VERBERNE WR, VAN BUREN M, DEKKER FW, BOS WJW, VAN DIEPEN M. Predicting mortality risk on dialysis and conservative care: development and internal validation of a prediction tool for older patients with advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2020; 14: 189-196. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa021>
25. RUBIO RUBIO MV, LOU ARNAL LM, GIMENO ORNA JA, LAMBÁN IBOR E, HERNÁNDEZ MACHÍN P, MARTÍ-

- NEZ PAGÁN E. Tratamiento renal conservador en ancianos con enfermedad renal crónica avanzada. *An Sist Sanit Navar* 2020; 43: 141-150. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0862>
26. KANG H, HONG SH. Risk of kidney dysfunction from polypharmacy among older patients: a nested case-control study of the South Korean senior cohort. *Sci Rep* 2019; 9: 10440. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46849-7>
27. RONCO C, BELLASI A, DI LULLO L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25: 382-390. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.004>
28. SHIGAMI J, MATHEWS L, HISHIDA M, KITZMAN DW, CORESH J, SOLOMON SD et al. Echocardiographic measures and subsequent decline in kidney function in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa418>
29. CHO W, HWANG TY, CHOI YK, YANG JH, KIM MG, JO SK et al. Diastolic dysfunction and acute kidney injury in elderly patients with femoral neck fracture. *Kidney Res Clin Pract* 2019; 38: 33-41. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0083>



## Eficacia de la hidroterapia frente al tratamiento en gimnasio en prótesis total primaria de rodilla por osteoartritis: ensayo controlado y aleatorizado

### *Efficacy of hydrotherapy versus gym treatment in primary total knee prosthesis due to osteoarthritis: a randomized controlled trial*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0963>

A.M. Alonso-Rodríguez<sup>1,2</sup>, H. Sánchez-Herrero<sup>2,3</sup>, S. Nunes-Hernández<sup>1</sup>, B. Criado-Fernández<sup>1</sup>, S. González-López<sup>1</sup>, M. Solís-Muñoz<sup>2,3</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** La fisioterapia se postula como un tratamiento eficaz tras la intervención de prótesis total de rodilla (PTR) por osteoartritis. El objetivo fue valorar la eficacia de la hidroterapia frente a la kinesiterapia en gimnasio durante la segunda fase de la rehabilitación de pacientes intervenidos de PTR en relación a la mejora del test de la marcha, el dolor, la rigidez, el balance articular, la fuerza muscular y la inflamación.

**Método.** Se realizó un ensayo controlado y aleatorizado. Los pacientes intervenidos de PTR recibieron una primera fase rehabilitadora (15 sesiones de 60 minutos) en el gimnasio. En la segunda fase (15 sesiones de 40 minutos), un grupo realizó fisioterapia en gimnasio y otro en piscina. Se valoraron (basal, tras 15 y tras 30 sesiones): capacidad funcional, dolor y rigidez con índice WOMAC, balance articular con goniómetro, fuerza muscular con escala Lovett, y test de la marcha de 6 minutos.

**Resultados.** Participaron 115 pacientes, 59 (51,3%) en grupo sala y 56 (48,7%) en grupo piscina. Tras la segunda fase de rehabilitación se observaron mejoras clínicas superiores en el grupo piscina, siendo las diferencias estadísticamente significativas respecto al dolor ( $p=0,005$ ), rigidez ( $p=0,010$ ), balance articular flexión ( $p=0,027$ ) y fuerza muscular ( $p=0,049$ ) en la rodilla intervenida, y en el test de la marcha de 6 minutos ( $p=0,002$ ).

**Conclusiones.** En pacientes intervenidos de PTR, la hidroterapia durante la segunda fase del tratamiento rehabilitador fue más eficaz que la fisioterapia en gimnasio en relación a la mejora del dolor, rigidez, balance articular, fuerza muscular y resultado del test de la marcha.

**Palabras clave.** Hidroterapia. Osteoartritis. Artroplastia total de rodilla. Rehabilitación. Fisioterapia.

#### ABSTRACT

**Background.** Physiotherapy is postulated as an effective treatment after total knee arthroplasty (TKA) due to osteoarthritis. The aim was to assess the efficacy of hydrotherapy versus gym kinesitherapy during the second phase of treatment in TKA patients, with regard to the improved gait test, pain, stiffness, joint balance, muscle strength and inflammation.

**Methods.** A controlled and randomized trial was carried out. TKA patients received a first rehabilitative phase (15 60-minutes sessions) at the gym. In the second phase (15 40-minute sessions), one group performed physiotherapy in a gym and another in a swimming pool. Different variables were assessed (basal, after 15 and after 30 sessions): functional capacity, pain and stiffness with WOMAC index, joint balance with goniometer; muscle strength with Lovett scale, and result of 6-minute gait test.

**Results.** A total of 115 patients participated, 59 (51.3%) in the gym group and 56 (48.7%) in the pool group. After the second phase of rehabilitation, higher clinical improvements were observed in the pool group, with statistically significant differences in pain ( $p=0.005$ ), stiffness ( $p=0.010$ ), joint balance ( $p=0.027$ ) and muscle strength ( $p=0.049$ ) in the operated knee, and in the result of the 6-minute gait test ( $p=0.002$ ).

**Conclusions.** In TKA patients, hydrotherapy during the second phase of rehabilitative treatment was more effective than gym physiotherapy in terms of improved pain, stiffness, joint balance, muscle strength and gait testing.

**Keywords.** Hydrotherapy. Osteoarthritis. Total knee arthroplasty. Rehabilitation. Physical therapy specialty.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (2): 225-241*

1. Servicio de Rehabilitación. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.
2. Grupo de Investigación en Enfermería y Cuidados de Salud. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro – Segovia de Arana (IDIPHISA). Madrid.
3. Unidad de Investigación en Cuidados. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

#### Correspondencia:

Ana María Alonso Rodríguez  
C/ Manuel de Falla, 1  
28222 Majadahonda (Madrid)  
España  
E-mail: anaalonso80@hotmail.com

Recepción: 17/05/2020

Aceptación provisional: 03/07/2020

Aceptación definitiva: 20/02/2021

## INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es un grupo muy heterogéneo de patologías articulares degenerativas con similares manifestaciones clínicas y cambios patológicos y radiológicos comunes<sup>1</sup>. Son factores de riesgo la edad, la osteoporosis, la obesidad, el sexo, los traumatismos y las alteraciones anatómicas<sup>2</sup>. Los principales síntomas que caracterizan a la OA son el dolor, la rigidez, la incapacidad funcional, la inestabilidad articular y la inflamación<sup>3</sup>. El resultado de toda esta sintomatología es una disminución de la calidad de vida, un aumento del riesgo de la morbimortalidad y un mayor coste sanitario<sup>4</sup>.

La OA es una de las enfermedades que más discapacidad genera y contribuye en gran medida a la carga global de enfermedad con un alto impacto para la salud pública<sup>5</sup>, siendo la artritis de rodilla la que puede conllevar hasta el 80% del total de carga de enfermedad que supone la OA<sup>6</sup>. Se estima que la prevalencia es de un 10% en hombres y un 18% en mujeres<sup>7</sup>. En España, la prevalencia de la OA de rodilla es de un 45% en personas mayores de 65 años<sup>8</sup>.

La primera opción de tratamiento para los pacientes con OA suele ser conservadora, con medidas farmacológicas y medidas físicas como la hidroterapia (HT) (tratamiento en el agua) y los ejercicios aeróbicos<sup>9</sup>. Sin embargo, ante el fracaso del mismo la alternativa es la colocación de una prótesis total de rodilla (PTR), principalmente orientada a paliar el dolor intenso provocado por la OA<sup>10</sup>. Aunque esta cirugía no está exenta de posibles complicaciones<sup>11</sup>, el 75-90% de los pacientes refieren estar satisfechos con los resultados obtenidos tras la operación<sup>12</sup>. No obstante, aún existen diferentes aspectos que deben ser mejorados tras la intervención para poder garantizar una óptima recuperación articular.

La fisioterapia se postula como una terapia eficaz para el tratamiento de la PTR, existiendo variabilidad en los programas propuestos por los diferentes autores<sup>13</sup>. Los objetivos fisioterápicos son disminuir el dolor y la inflamación, mejorar la fuerza

muscular y el equilibrio, aumentar el balance articular y mejorar el patrón de la marcha y, por tanto, la calidad de vida del paciente<sup>3,14</sup>. Actualmente, el proceso de rehabilitación se inicia en las primeras 24 horas tras la cirugía. El inicio precoz del tratamiento fisioterápico sirve para verticalizar al paciente y evitar trastornos derivados de la inmovilización, para aumentar el rango articular y la fuerza muscular. Este inicio temprano disminuye el tiempo de estancia hospitalaria, el riesgo de complicaciones y los costes sanitarios<sup>15</sup>.

Son numerosos los ensayos en HT para el manejo de osteoartritis<sup>16</sup>, fibromialgia<sup>17</sup> y patologías del sistema nervioso<sup>18</sup>, entre otras patologías, sin embargo, existen pocos ensayos clínicos que empleen HT para el tratamiento rehabilitador de las PTR. No obstante, es una terapia que ha demostrado beneficios: a nivel mecánico, ya que el agua facilita el movimiento y reduce el dolor<sup>19,20</sup>; efecto drenante sobre el torrente linfático y circulatorio, disminuyendo así el edema y el dolor<sup>21</sup>; protección articular que refuerza la musculatura y mejora la propiocepción<sup>21-23</sup>; y estimulación de la circulación periférica que favorece el proceso de reparación tisular debido al efecto térmico del agua caliente<sup>22,24</sup>. Asimismo, posee un potente efecto sedante generalizado y analgésico, relaja la musculatura y disminuye la fatiga muscular, activando los mecanismos de defensa orgánica<sup>20</sup>. Además, existe evidencia sobre los beneficios psicológicos, sociales y de bienestar que aporta este tipo de terapia<sup>20,21</sup>.

Las conclusiones sobre los estudios en la aplicación de la hidroterapia en la PTR son muy dispares, tanto por su eficacia como por la heterogeneidad en los tiempos de duración de la terapia (media de 40 minutos) como por el número de sesiones aplicadas (de dos a siete sesiones por semana, hasta completar 12-24 sesiones)<sup>21-26</sup>.

Por ello, el objetivo principal de este estudio fue comparar dos grupos de terapia en pacientes intervenidos de PTR en la segunda fase del tratamiento rehabilitador, el grupo sometido a hidroterapia (fisioterapia en piscina) frente al grupo de fisioterapia convencional en gimnasio

(sala), en relación a la mejora del test de la marcha, el dolor, la rigidez, el balance articular, la fuerza muscular y la inflamación. El objetivo secundario fue valorar los beneficios de la hidroterapia frente a la fisioterapia en sala en la rodilla contralateral del paciente intervenido de prótesis total de rodilla.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un ensayo clínico controlado y aleatorizado en dos grupos de tratamiento. El estudio se inició en marzo de 2012 y continuó hasta completar el seguimiento de los sujetos en noviembre de 2014. Se siguieron las pautas de la declaración CONSORT para garantizar la calidad de la información del ensayo clínico<sup>27</sup>. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid).

Los sujetos de estudio fueron pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, entre marzo de 2012 y marzo de 2014, con edad igual o mayor a 60 años, diagnosticados de osteoartritis de rodilla de origen no traumático. Todos fueron operados por el mismo equipo quirúrgico con la colocación del mismo tipo de prótesis NexGen LPS® (Zimmer, Inc). Se trata de una prótesis de rodilla posterior estabilizada, con sacrificio del ligamento cruzado posterior, y cementada. Antes de entrar en el estudio, cada paciente fue valorado por el médico rehabilitador, quien informaba al supervisor de fisioterapia para que comenzara el tratamiento y adjudicara el paciente a las fisioterapeutas del equipo investigador.

Las fisioterapeutas comprobaban si el paciente cumplía los criterios de selección. Se excluyó a los pacientes re-intervenidos de PTR o intervenidos de sustitución de la rodilla por artritis reumatoide, y a aquellos con patología cardiaca, signos de infección de partes blandas, sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar o venoso, diabetes insulínica dependiente, en-

fermedad mental o deterioro cognitivo. Si el paciente cumplía criterios, se le informaba del estudio y se le entregaba la hoja de información, solicitando su participación mediante la firma del consentimiento informado.

Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron aleatorizados a dos grupos: fisioterapia en sala (gimnasio) y fisioterapia en piscina (hidroterapia) en función de una lista de aleatorización simple confeccionada en la Unidad de Investigación en Cuidados del hospital, antes de iniciar el estudio, usando el programa generador de números pseudo-aleatorios Epidat. El reparto se reveló mediante sobres opacos, sellados, numerados y correlativos. A cada paciente se le adjudicó un número según el orden correlativo de reclutamiento. Las fisioterapeutas del equipo investigador abrieron el sobre cuyo número coincidía con el número de reclutamiento del paciente, asignándole el grupo de tratamiento indicado en el sobre.

Para disminuir posibles sesgos se llevó a cabo el enmascaramiento de los participantes respecto a la persona que analizó los datos, ya que ni el fisioterapeuta ni el paciente podían ser ciegos a la intervención terapéutica<sup>28</sup>.

Todos los pacientes del estudio recibieron una primera fase de tratamiento rehabilitador, que consistió en la realización de un protocolo estandarizado de fisioterapia en el gimnasio del hospital, durante 15 sesiones consecutivas de lunes a viernes, de 60 minutos de duración, con ejercicios para potenciar la movilidad, la fuerza muscular y la velocidad de la marcha (Anexo 1). Todos los pacientes que participaron en el estudio, fueron valorados por el médico rehabilitador, según práctica habitual, al final de las 15 primeras sesiones.

Transcurrido este tiempo se inició la segunda fase del tratamiento rehabilitador, que fue diferente para cada grupo del ensayo clínico, según aleatorización:

- grupo control (grupo sala): protocolo de fisioterapia en gimnasio durante 15 sesiones consecutivas de lunes a viernes, de 40 minutos de

duración, con realización de ejercicios, de terapia manual y corrientes excitomotoras;

- grupo experimental (grupo piscina): protocolo de hidroterapia en el hospital durante 15 sesiones consecutivas de lunes a viernes, de 40 minutos de duración, realizando ejercicios autónomos en piscina supervisados por la fisioterapeuta. La herida quirúrgica (habían transcurrido más de 15 días desde la cirugía) se protegió con un apósito impermeable.

En ambos grupos se realizaron ejercicios para potenciar la tensión muscular, el retorno venoso, el equilibrio, la coordinación y la marcha (Anexo 1).

Todos los participantes del estudio fueron valorados en tres ocasiones por el fisioterapeuta responsable de su rehabilitación: en el momento basal antes de iniciar el tratamiento rehabilitador, al final de la primera fase del tratamiento rehabilitador (15 primeras sesiones en sala), y al final de la segunda parte del tratamiento rehabilitador (sesiones 16 a 30, en sala o en piscina según el grupo).

Se diseñó un cuaderno de recogida de datos, codificado y anonimizado para cada sujeto de estudio y se registraron las siguientes variables:

- sociodemográficas: edad, sexo, nivel de formación (sin estudios o básicos/medios/superiores), estado civil (con/sin pareja), situación laboral (jubilado-incapacidad/baja laboral-otras situaciones), lugar de residencia (zona urbana/rural);
- clínicas: peso, talla, tratamiento farmacológico y no farmacológico, tiempo de evolución de la OA, tiempo de cirugía, presencia de PTR en rodilla contralateral y/o patología de rodilla, comorbilidades;
- resultado del test de la marcha de 6 minutos, calculado según el procedimiento estandarizado del Servicio de Rehabilitación; fue la variable de resultado principal;
- puntuación del cuestionario *Western Ontario and McMaster Universities Ar-*

*thritis Index (WOMAC)*<sup>29</sup> aplicado a la rodilla intervenida de PTR. Contiene 24 ítems, cada uno se responde con una escala tipo Likert de 5 puntos (ninguno = 0; poco = 1; bastante = 2; mucho = 3; muchísimo = 4). Los ítems se agrupan en tres subescalas: dolor (cinco ítems, hasta 20 puntos), rigidez (dos ítems, hasta 8 puntos) y capacidad funcional (17 ítems, hasta 68 puntos), que puntúan por separado (a mayor puntuación, peor estado) y que se consideraron las variables de resultado secundarias;

- inflamación de la articulación: perímetro de la rodilla medida con cinta métrica;
- balance articular: recorrido articular de la rodilla en flexión y en extensión mediante goniómetro;
- fuerza muscular de flexores y extensores de ambas rodillas: mediante la escala de Lovett<sup>30</sup>, que evalúa la capacidad de un músculo de vencer la fuerza de la gravedad cambiando al paciente de postura (decúbito supino, decúbito prono, decúbito lateral, sentado), la cual dependerá del grupo muscular a examinar. La puntuación varía de 0 (ausencia de contracción) a 5 (efecto motor completo contra gravedad y resistencia, sin fatiga);
- efectos adversos de la hidroterapia.

Los instrumentos utilizados para medir las variables de resultado habían sido validados previamente.

Para el cálculo del tamaño muestral se tomó como variable principal el test de la marcha de los 6 minutos. En el estudio piloto realizado previamente se observó que la media del test de la marcha de los pacientes del grupo sala era 254,4 (desviación estándar, DE: 57,4) y del grupo piscina 322,0 (69,3). El cálculo del tamaño de la muestra para estimar una diferencia de medias en dos grupos independientes, asume que los datos siguen una distribución normal y se basa en la prueba t de Student. Se aplicó el programa Epidat versión 4.2., considerando que las varianzas de los dos

grupos de comparación son distintas (DE de la población 1 = 57, DE de la población 2 = 69) y asumiendo una diferencia mínima de medias esperada de 40 unidades, razón entre tamaños muestrales de 1, potencia del 85% y nivel de confianza del 95%, será necesario incluir 46 pacientes por grupo. Se calculó que el porcentaje esperado de abandonos sería un 5%, por lo que sería necesario reclutar de dos a tres sujetos adicionales por grupo. El tamaño estimado total fue 98 pacientes con PTR, 49 en el grupo sala y 49 en el grupo piscina.

Se establecieron como criterios de finalización del estudio la ausencia del paciente en dos sesiones consecutivas o en tres no consecutivas, la no cumplimentación de los cuestionarios requeridos para el estudio y la presencia de complicaciones que dificultaran la continuidad de la rehabilitación.

Se realizó un análisis por protocolo de los dos grupos de comparación. Las variables cuantitativas se describieron mediante media y DE o mediana (mínimo-máximo) y las cualitativas mediante frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Las medias de las variables cuantitativas se compararon entre los grupos con la prueba t de Student, y la asociación entre variables cualitativas con el test Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher (cuando al menos el 20% de los valores esperados fueran menores de 5). Se realizó un análisis comparativo de las variables de resultado entre ambos grupos, estratificados por patología musculoesquelética y cardiorrespiratoria. Se elaboró un modelo de regresión lineal múltiple (variable dependiente: test de la marcha al final del estudio, variables independientes: grupo, patología musculoesquelética y patología cardiorrespiratoria) mediante el método introducir (*ENTER*), que posteriormente se replicó mediante el método escalonado (*STEPWISE*). También se valoró la presencia de interacción tiempo\*grupo por regresión lineal de la variable de resultado principal respecto a los tres tiempos de evaluación. Se registraron las pérdidas de seguimiento en ambos grupos, así como

los motivos y los posibles efectos adversos. El análisis de datos se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS, versión 19.0.

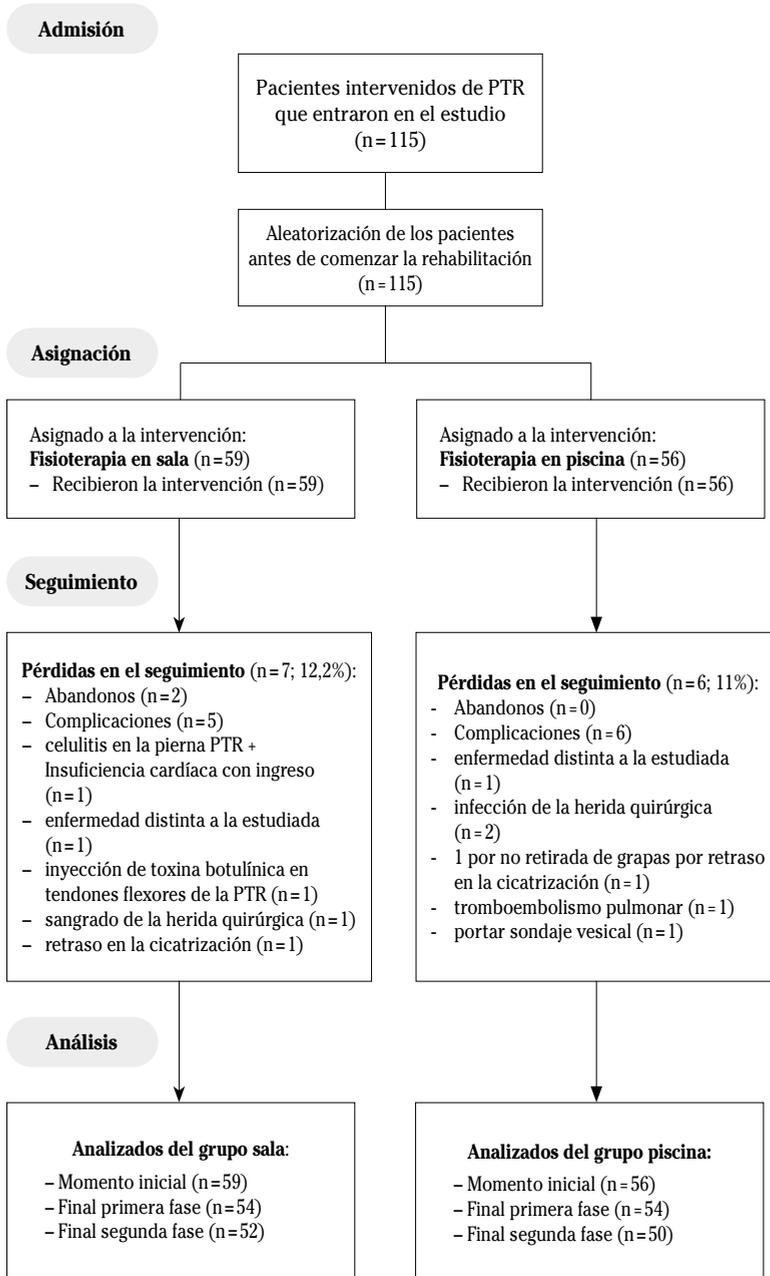
## RESULTADOS

Se reclutaron un total de 115 pacientes intervenidos de PTR, 59 (51,3%) en el grupo sala y 56 (48,7%) en el grupo piscina. Hubo pérdidas durante el seguimiento en ambos grupos y en ambas fases por motivos similares (Fig. 1).

Ambos grupos fueron comparables en situación basal para todas las variables, excepto en los antecedentes de patología músculo-esquelética (un 20,6% más frecuentes en el grupo piscina) y cardiorrespiratoria (el doble de frecuente en el grupo sala) (Tabla 1). Ambos grupos fueron homogéneos y comparables en relación a todas las variables de resultado en el momento basal (Tabla 2).

Tras completar la primera fase de rehabilitación, fisioterapia en sala común a ambos grupos, se observó una mejoría en todas las variables de resultado con respecto a las medidas basales, principalmente en el test de la marcha de 6 minutos y en la capacidad funcional (WOMAC). Asimismo, disminuyó la necesidad de analgesia y se modificó la necesidad de ayuda técnica para la deambulacion. Ambos grupos mostraron variables de resultado similares entre ellos, excepto en la fuerza muscular de extensores y flexores cuyos resultados fueron clínicamente mejores en el grupo piscina (Tabla 3).

Tras completar la segunda fase, se detectaron diferencias entre el grupo piscina y el grupo sala en el test de la marcha de 6 minutos (41,5 metros más de distancia media recorrida en el grupo de piscina), en el dolor y rigidez, en el balance articular en la flexión de la rodilla intervenida y en la fuerza muscular de los flexores. Además, se detectó cierta tendencia en la mejoría de los resultados de la rodilla contralateral respecto a la fuerza muscular de extensores y flexores (Tabla 3).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los participantes en el ensayo en el que se compara el grupo de rehabilitación en sala (gimnasio) con el grupo de rehabilitación en piscina (hidroterapia) después de una cirugía de prótesis total de rodilla (PTR).

**Tabla 1.** Características de los grupos de fisioterapia en sala y en piscina tras la aleatorización

<b>Variables</b>	<b>Sala (n=59) n (%)</b>	<b>Piscina (n=56) n (%)</b>	<b>Total (n=115) n (%)</b>
<b>Sexo (mujer)</b>	40 (67,8)	36 (64,3)	76 (66,1)
<b>Edad *</b>	69,7 (11,2)	69,3 (5,8)	
<b>Estado civil (con pareja)</b>	39 (66,1)	43 (76,8)	82 (71,3)
<b>Situación laboral</b>			
Jubilación / Incapacidad	42 (71,2)	29 (51,8)	71 (61,8)
Baja laboral / Otras situaciones	17 (28,8)	27 (48,2)	44 (38,3)
<b>Nivel de formación</b>			
Sin estudios o estudios básicos	45 (76,2)	35 (62,5)	80 (69,4)
Estudios medios	9 (15,3)	11 (19,6)	20 (17,4)
Estudios superiores	5 (8,5)	10 (17,9)	15 (13,0)
<b>Lugar de residencia (zona urbana)</b>	42 (28,8)	38 (32,1)	80 (69,6)
<b>IMC *</b>	29,3 (4,4)	29,4 (4,2)	
<b>IMC</b>			
Normopeso (18,5 a 24,9)	9 (15,2)	7 (12,5)	16 (13,9)
Sobrepeso (25 a 29,9)	29 (49,2)	27 (48,2)	56 (48,7)
Obesidad ( $\geq 30$ )	21 (35,6)	22 (39,3)	43 (37,4)
<b>HTA</b>	41 (69,5)	33 (58,9)	74 (64,3)
<b>Diabetes tipo 2</b>	4 (6,8)	8 (14,5)	12 (10,5)
<b>Patología musculoesquelética</b>	30 (50,8)	40 (71,4)	70 (60,9)
<b>Patología cardiorrespiratoria</b>	15 (25,4)	6 (10,7)	21 (18,3)
<b>Relajantes musculares</b>	8 (44,4)	14 (50,0)	22 (47,8)
<b>Analgesia a diario</b>	37 (57,8)	27 (42,2)	64 (56,64)
<b>Tiempo de evolución de la OA</b>			
<10 años de evolución	29 (49,1)	33 (58,9)	62 (53,9)
10-19 años de evolución	26 (44,1)	19 (33,9)	45 (39,1)
$\geq 20$ años de evolución	4 (6,8)	4 (7,2)	8 (7,0)
<b>Flexión &gt;90° previa PTR</b>	30 (50,8)	33 (58,9)	63 (54,8)
<b>Extensión completa previa PTR</b>	27 (45,8)	21 (37,5)	48 (41,7)
<b>OA en rodilla contraria (CL)</b>	43 (72,9)	35 (62,5)	78 (67,8)
<b>PRT en rodilla contraria (CL)</b>	7 (12,1)	10 (17,9)	17 (15,65)

\*: media (desviación estándar); IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; OA: osteoartritis; PTR: cirugía de prótesis total de rodilla; CL: rodilla contralateral.

Se realizó análisis estratificado por patología musculoesquelética y patología cardiorrespiratoria (variables diferentes entre grupos en situación basal), detectándose diferencias significativas únicamente en la variable test de la marcha de 6 minutos: los pacientes con patología musculoesquelética del grupo piscina recorrieron 47 metros más de media que los del grupo sala (292,4 m; DE: 68,1 vs.

245,4 m; DE: 71,5;  $p=0,002$ ), y aquellos con patología cardiorrespiratoria 61,3 metros más de media en el grupo piscina que en grupo sala (326,4 m; DE: 82,3 vs. 265,1 m; DE: 35,7;  $p=0,002$ ).

En general, se observaron diferencias clínicas entre ambos grupos de comparación, con mejores resultados en el grupo de piscina para prácticamente todas las variables medidas.

**Tabla 2.** Comparación de variables de resultado al inicio del tratamiento rehabilitador (basal) entre ambos grupos de intervención

	Basal		Comparación
	Sala (n = 59)	Piscina (n = 56)	
<b>Variables categóricas</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p (<math>\chi^2</math>)</b>
PTR rodilla intervenida			0,904
Derecha	32 (54,2)	31 (55,4)	
Izquierda	27(45,8)	25 (44,6)	
Analgesia previa sesión <2 horas	50 (86,2)	45 (81,8)	0,742
Bomba de infusión elástica	9 (15,3)	15 (28,3)	0,211
Uso de ayudas técnicas			0,766
Silla ruedas	6 (10,1)	7 (12,5)	
Andador	29 (49,2)	22 (39,3)	
2 muletas	24 (40,7)	27 (48,2)	
<b>Variables cuantitativas</b>	<b>M (DE)</b>	<b>M (DE)</b>	<b>p (t-Student)</b>
Días de hospitalización	6 (1,4)	5,7 (1,3)	0,289
Días hasta el inicio de la primera sesión	3,8 (1,7)	3,9 (1,6)	0,799
Test de marcha 6 minutos (m)	40,9 (30,7)	39,1 (26,3)	0,739
WOMAC			
Capacidad funcional (0-68)	45,8 (9,5)	47,8 (8,7)	0,255
Dolor (0-20)			
PTR	11,1 (4,0)	11,5 (3,2)	0,551
CL	2,1 (2,9)	1,9 (3,2)	0,785
Rigidez (0-8)			
PTR	4,5 (1,8)	4,8 (1,5)	0,319
CL	0,5 (1,1)	0,5 (1,1)	0,932
Inflamación interlínea articular			
PTR	44,9 (3,8)	44,7 (3,7)	0,749
CL	39,9 (3,4)	39,8 (3,7)	0,790
Balance articular flexión			
PTR	72,3 (13,5)	70,4 (14,8)	0,516
CL	113,6 (18,7)	116,1 (14,4)	0,427
Balance articular extensión			
PTR	-14,2 (6,7)	-13,4 (5,4)	0,538
CL	-2,7 (4,1)	-2,3 (4)	0,591
Fuerza muscular extensores (0-5)			
PTR	2,7 (0,6)	2,7 (0,6)	0,971
CL	4,9 (0,4)	4,8 (0,4)	0,905
Fuerza muscular flexores (0-5)			
PTR	2,7 (0,7)	2,7 (0,6)	0,585
CL	4,8 (0,4)	4,9 (0,3)	0,697

M: media; DE: desviación estándar; PTR: prótesis total de rodilla; CL: rodilla contralateral; WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*.

**Tabla 3.** Variables de resultado al final de las fases 1 y 2 del tratamiento rehabilitador

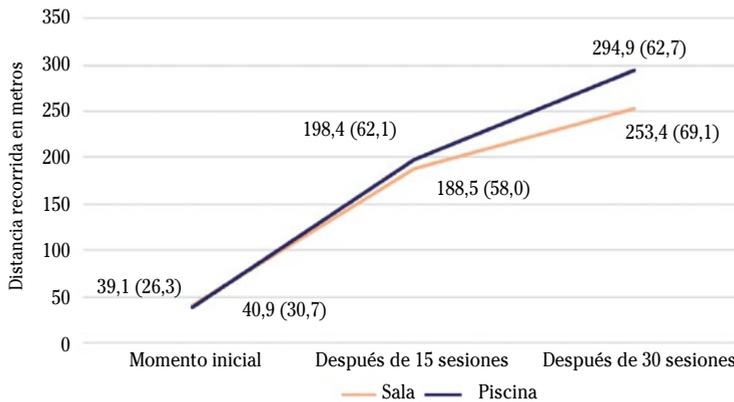
	Fase 1 sesiones 1-15 en sala			Fase 2 sesiones 16-30 en sala o piscina			
	Sala	Piscina	p	Sala	Piscina	p	
	(n=54)	(n=54)		(n=52)	(n=50)		
<b>Variables categóricas</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>(χ²)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>(χ²)</b>	
Analgesia previa sesión <4 h	45 (88,2)	42 (82,4)	0,402	20 (38,5)	17 (34,0)	0,636	
Uso de ayudas técnicas			0,388 <sup>F</sup>			0,594 <sup>F</sup>	
No precisa	3 (5,7)	2 (3,6)		26 (51,0)	29 (60,4)		
1 muleta	24 (45,3)	27 (49,1)		23 (45,1)	19 (39,6)		
2 muletas	25 (47,2)	25 (45,5)		2 (3,9)	0 (0,0)		
Andador	1 (1,8)	1 (1,8)		0 (0,0)	0 (0,0)		
<b>Variables cuantitativas</b>	<b>M<sub>s</sub> (DE)</b>	<b>M<sub>p</sub> (DE)</b>	<b>P (t-Student)</b>	<b>M<sub>s</sub> (DE)</b>	<b>M<sub>p</sub> (DE)</b>	<b>M<sub>p</sub>-M<sub>s</sub> (IC95%)</b>	<b>(t-Student)</b>
Días hasta completar sesión 15 o 30	26,4 (2,7)	26,4 (2,7)	0,943	47,0 (6,4)	48,6 (3,9)	1,6 (-0,5; 3,7)	0,123
Test de marcha 6 minutos (m)	188,5 (58,0)	198,4 (62,1)	0,391	253,4 (69,1)	294,9 (62,7)	41,6 (15,6; 67,5)	<b>0,002</b>
WOMAC							
Capacidad funcional (0-68)	23,5 (10,5)	22,2 (9,1)	0,481	12,3 (8,5)	9,8 (7,4)	-2,5 (-5,7; 0,6)	0,114
Dolor (0-20)							
PTR	7,1 (3,3)	6,7 (2,9)	0,459	4,9 (2,6)	3,4 (2,7)	-1,5 (-2,6; -0,5)	<b>0,005</b>
CL	1,7 (2,3)	1,7 (2,3)	0,869	1,6 (2,1)	1,6 (2,1)	0,0 (-0,9; 0,8)	0,954
Rigidez (0-8)							
PTR	3 (1,5)	2,9 (1,4)	0,653	2,3 (1,3)	1,7 (1,2)	-0,6 (-1,2; -0,2)	<b>0,010</b>
CL	3 (1,5)	2,9 (1,4)	0,653	0,4 (0,9)	0,4 (0,8)	0,0 (-0,4; 0,3)	0,742
Inflamación interlínea articular							
PTR	42,3 (3,1)	42,1 (3,9)	0,725	2,3 (1,3)	1,7 (1,2)	-0,6 (-1,2; -0,2)	<b>0,010</b>
CL	39,4 (3,5)	39,4 (3,7)	0,920	0,4 (0,9)	0,4 (0,8)	0,0 (-0,4; 0,3)	0,742
Balance articular flexión							
PTR	90,8 (7,5)	92,9 (8,7)	0,171	97,1 (15,5)	102,7 (8,1)	5,6 (0,6; 10,4)	<b>0,027</b>
CL	114,4 (13,2)	117,4 (14,1)	0,258	115,3 (12,9)	118,4 (13,5)	3,1 (-2,0; 8,4)	0,229
Balance articular extensión							
PTR	-8,4 (5,9)	-7,2 (5,2)	0,259	-4,2 (4,6)	-2,9 (3,1)	1,3 (-0,3; 2,8)	0,125
CL	-2,3 (4,1)	-2,1 (4)	0,812	-2,2 (3,9)	-1,6 (3,7)	0,6 (-0,9; 2,1)	0,454
Fuerza muscular extensores (0-5)							
PTR	3,9 (0,6)	4,1 (0,5)	<b>0,040</b>	6,2 (11,9)	4,9 (0,3)	-1,3 (-4,7; 1,9)	0,429
CL	4,8 (0,3)	4,8 (0,3)	0,388	4,8 (0,4)	4,9 (0,2)	0,1 (0,0; 0,2)	<b>0,054</b>
Fuerza muscular flexores (0-5)							
PTR	3,9 (0,5)	4,1 (0,4)	<b>0,033</b>	4,4 (1,4)	4,8 (0,4)	0,4 (0,0; 0,8)	<b>0,049</b>
CL	4,8 (0,4)	4,9 (0,2)	0,098	4,8 (0,3)	4,9 (0,1)	0,1 (0,0; 0,2)	<b>0,058</b>

F: test exacto de Fisher; M<sub>s</sub>: media en grupo sala; M<sub>p</sub>: media en grupo piscina; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*; PTR: prótesis total de rodilla (en rodilla intervenida); CL: rodilla contralateral.

**Tabla 4.** Modelo ajustado de regresión lineal múltiple para el resultado en metros del test de la marcha de 6 minutos al final del estudio (30 sesiones)

Variables	B (IC 95%)	p
Constante	367,187 (281,173 a 453,201)	
Grupo (piscina vs. sala)	<b>-46,892 (-73,664 a -20,121)</b>	<b>0,001</b>
Patología músculo-esquelética	12,302 (-14,962 a 39,565)	0,373
Patología cardiorrespiratoria	-21,865 (-55,636 a 11,906)	0,202

B: coeficiente no estandarizado; IC: intervalo de confianza.



**Figura 2.** Resultado del test de la marcha de 6 minutos (en metros) de los pacientes de los dos grupos (sala y piscina) en los tres momentos de la evaluación. Se presentan los valores como media (desviación estándar).

El modelo de regresión lineal múltiple ajustado para las variables patología musculoesquelética y patología cardiorrespiratoria mostró que el grupo fue la única variable significativa (Tabla 4). El modelo para predecir el resultado del test de la marcha de 6 minutos al final del estudio (usando el método escalonado) fue:

$$y = 336,514 - (41,580 * grupo)$$

La figura 2 muestra la evolución del test de la marcha de 6 minutos (variable de resultado principal) en las tres evaluaciones realizadas a los pacientes que finalizaron el estudio en cada grupo de tratamiento. Se registró una diferencia clínica y estadísticamente significativa en la tercera evaluación a favor del grupo piscina. El resultado del test de la marcha aumentó significativamente en cada grupo ( $p < 0,001$ ), pero la mejora entre la situación basal y la final fue mayor

en el grupo piscina que en el grupo sala, por lo que la interacción tiempo\*grupo fue significativa ( $p = 0,001$ ).

## DISCUSIÓN

En este estudio se compararon los efectos de una intervención de hidroterapia con los de una intervención de fisioterapia en sala aplicada a pacientes intervenidos de PTR en relación a distintas variables. Dichos efectos se valoraron de igual manera en la rodilla contralateral. Distintos autores han estudiado el efecto de la hidroterapia en estos pacientes pero solo un estudio midió las mismas variables en ambas rodillas para evaluar la existencia de diferencias durante la recuperación<sup>31</sup>.

El grupo piscina experimentó una mayor mejoría en el resultado del test de la

marcha de 6 minutos que la del grupo sala, también para los pacientes con patología musculoesquelética, lo que hace suponer que el beneficio de la hidroterapia en pacientes con esta patología tiene beneficios adicionales. Otros autores también encontraron una mayor velocidad en la marcha en el grupo de hidroterapia<sup>26,32</sup> mientras que Harmer y col<sup>31</sup> observaron diferencias no estadísticamente significativas entre los grupos que habían realizado rehabilitación acuática y los que no.

Una vez completada la rehabilitación, el grupo piscina mostró una mejoría significativamente mayor en el nivel de dolor y rigidez de la rodilla (índice WOMAC), mientras que la capacidad funcional fue similar al grupo sala. Estos resultados concuerdan con los de la literatura<sup>21</sup>.

La inflamación de la rodilla intervenida mejoró de forma similar en ambos grupos a lo largo del tratamiento. Estos resultados fueron similares a los de Rahmann y col<sup>24</sup>, mientras que Harmer y col<sup>31</sup> observaron una mayor disminución de la inflamación en el grupo que realizó la rehabilitación en la piscina, aunque sin ser estadísticamente significativa.

Este ensayo clínico mostró que los participantes del grupo piscina presentaban una mejora significativamente mayor tanto del balance articular para la flexión y la extensión, como de la fuerza muscular de flexores y extensores, que la observada en el grupo sala. Estos resultados también se observaron en los pacientes con patología musculoesquelética, a pesar de que esta patología de base fue más prevalente en el grupo piscina que en el grupo sala. Peultier-Celli y col<sup>22</sup> describieron que la hidroterapia mejoraba el estrés articular y muscular de la articulación afectada, mejorando la amplitud de la misma, mientras que Valtonen y col<sup>26</sup> observaron cómo los pacientes que habían realizado fisioterapia en la piscina presentaban mayor fuerza muscular, tanto para flexores como extensores, que los que no habían recibido intervención alguna. Por el contrario, Giaquinto y col<sup>32</sup> observaron diferencias no significativas en el balance articular de la rodilla intervenida entre los grupos que realizaron fisioterapia en piscina y los que no,

y Harmer y col<sup>31</sup> no encontraron diferencias entre los grupos que habían realizado la rehabilitación en piscina y en sala.

Entre las limitaciones del ensayo cabe señalar la imposibilidad de cegar la intervención ya que tanto los sujetos del estudio como los fisioterapeutas que realizaban la intervención y evaluaban los progresos de los pacientes, según la práctica clínica habitual, conocían el grupo de asignación (piscina vs. sala). Además, dada la organización del Servicio de Rehabilitación y Fisioterapia del hospital y la carga de trabajo, no era factible contar con distintos fisioterapeutas para la aplicación de la terapia rehabilitadora y para la evaluación de los pacientes. Por otro lado, no se incluyó un tercer grupo de comparación que no hubiera recibido ninguna terapia adicional en la segunda fase de la rehabilitación, lo que hubiera permitido conocer los resultados en pacientes que recibían la mitad del tratamiento rehabilitador frente a los otros dos grupos de tratamiento. Otra potencial limitación del estudio fue la ausencia de un seguimiento a medio y largo plazo que permitiera evaluar las variables principales y observar si los efectos conseguidos son duraderos en el tiempo, teniendo en cuenta que la OA es una enfermedad crónica.

El estudio cuenta con algunas fortalezas, que confieren rigor al estudio, potencian la validez interna y sustentan la fiabilidad de los resultados, dado que se ha cumplido con los requerimientos y recomendaciones de la Guía Consort en todo el proceso de diseño, ejecución y análisis del estudio (asignación aleatoria, ocultación del reparto, ciego en el análisis estadístico, análisis por tratamiento asignado, etc.). Por otro lado, ante la dificultad de garantizar el ciego en la evaluación de los resultados, se han tenido en cuenta el uso de instrumentos válidos y fiables para valorar de forma objetiva las medidas de resultado principales, además del uso de medidas repetidas que permitió valorar la evolución clínica y rehabilitadora de los sujetos de estudio en tres momentos distintos (basal, al finalizar la primera fase de tratamiento común a ambos grupos y al finalizar la segunda fase de intervención en cada grupo). Las pérdidas de seguimiento

registradas no superaron a las esperadas cuando se calculó el tamaño muestral, siendo menores que en otros estudios<sup>24</sup>. Para poder iniciar la fisioterapia en piscina, a los 26 días de media desde la cirugía, se utilizaron apósitos impermeables que garantizaban la movilidad y el ambiente idóneo para la cura de la herida aunque se sumergiera la articulación en la piscina. En otros estudios se comenzaba la fisioterapia acuática antes de la sesión 16, aunque no se documenta el método utilizado para proteger la herida quirúrgica durante la terapia en el agua<sup>21,23,24,26</sup>. En el presente estudio no se observaron efectos adversos relacionados con el uso de la hidroterapia ni limitación en su realización en los pacientes con patología cardiorrespiratoria basal.

Los resultados obtenidos del ensayo clínico suponen una innovación en la práctica clínica por el cambio en el abordaje fisioterápico de la PTR. La aplicación de este tipo de terapias tiene beneficios relevantes desde el punto de vista de la eficacia y la eficiencia, contribuyendo a la disminución del coste sanitario. Además de los beneficios observados en términos de resultados clínicos para el paciente, la hidroterapia puede contribuir a la mejora en la reorganización de los recursos sanitarios. Por un lado, porque un único fisioterapeuta puede atender a siete u ocho pacientes al mismo tiempo en la piscina (relación fisioterapeuta-pacientes de 1:8), mientras que en la sala del gimnasio la relación es 1:1). Por otro lado, el paciente en piscina no precisa complementar la rehabilitación con el uso de diferentes equipos como ocurre con los pacientes en sala (ver segunda fase del grupo control en el anexo 1), lo que podría conllevar una liberación de los espacios y recursos necesarios para los pacientes de sala, que suelen contar con lista de espera para su uso y, por tanto, podría suponer una mejora en la gestión de los recursos tanto materiales como humanos.

En conclusión, la fisioterapia de pacientes intervenidos de PTR aplicando hidroterapia en la segunda fase del tratamiento rehabilitador fue más eficaz que la fisioterapia en sala (gimnasio) en relación al resultado del test de la marcha y a la mejora

del dolor, de la rigidez, del balance articular y de la fuerza muscular. No se detectaron mejoras significativas en relación a la rodilla contralateral ni efectos adversos al comparar ambos grupos de intervención. Este estudio abre una línea de investigación que debería establecer el número óptimo de sesiones necesarias para alcanzar los mejores resultados clínicos en el menor tiempo posible de rehabilitación.

---

### Agradecimientos

A todos los participantes que hicieron posible la realización del estudio.

### BIBLIOGRAFÍA

1. ABRAMOFF B, CALDERA FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am* 2020; 104: 293-311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
2. FLOWERS PPE, CLEVELAND RJ, SCHWARTZ TA, NELSON AE, KRAUS VB, HILLSTROM HJ et al. Association between general joint hypermobility and knee, hip, and lumbar spine osteoarthritis by race: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 76. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1570-7>
3. SÁNCHEZ MAYO B, RODRÍGUEZ-MANSILLA J, GONZÁLEZ SÁNCHEZ B. Recuperación de la artroplastia de rodilla a través de la movilización pasiva continua. *An Sist Sanit Navar* 2015; 38: 297-310. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0079>
4. ONG K, LAU E, RUNA M, DALEY W, ALTMAN R. Factors associated with knee arthroplasty in a knee osteoarthritis patient cohort treated with intra-articular injections of Hylan G-F 20. *J Knee Surg* 2019. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402043>
5. GARRIGA C, SÁNCHEZ-SANTOS MT, JUDGE A, HART D, SPECTOR T, COOPER C, ARDEN NK. Predicting incident radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women within 4 years: the importance of knee-level prognostic factors. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72: 88-97. <https://doi.org/10.1002/acr.23932>
6. WALLACE IJ, WORTHINGTONB S, FELSONC DT, JURMAIND RD, WRENE KT, MALANENF H et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *PNAS* 2017; 114: 9332-9336. <https://doi.org/10.1073/pnas.1703856114>

7. PEDNEAULT C, ST GEORGE S, MASRI BA. Challenges to implementing total joint replacement programs in developing countries. *Orthop Clin North Am* 2020; 51: 131-139. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2019.11.001>
8. MARTÍN-FERNÁNDEZ J, GARCÍA-MAROTO R, BILBAO A, GARCÍA-PÉREZ L, GUTIÉRREZ-TEIRA B, MOLINA-SIGUERO A et al. Impact of lower limb osteoarthritis on health-related quality of life: A cross-sectional study to estimate the expressed loss of utility in the Spanish population. *PLoS ONE* 2020; 15: e0228398. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228398>
9. BARTELS EM, JUHL CB, CHRISTENSEN R, HAGEN KB, DANNESKIOLD-SAMSØE B, DAGFINRUD H et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD005523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005523.pub3>
10. SKOU ST, ROOS EM, LAURSEN MB, RATHLEFF MS, ARENDT-NIELSEN L, RASMUSSEN S, SIMONSEN O. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthr Cartil* 2018; 26: 1170-1180. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.04.014>
11. GEORGE J, CHUGHTAI M, KHLOPAS A, KLIKA AK, BARSOON WK, HIGUERA CA et al. Readmission, reoperation and complications: total hip versus total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2018; 33: 655-660. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.09.048>
12. CHOI YJ, RA HJ. Patient Satisfaction after total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res* 2016; 28: 1-15. <https://doi.org/10.5792/ksrr.2016.28.1.1>
13. DÁVILA CASTRODAD IM, RECAI TM, ABRAHAM MM, ETCHESON JI, MOHAMED NS, EDALATPOUR A et al. Rehabilitation protocols following total knee arthroplasty: a review of study designs and outcome measures. *Ann Transl Med* 2019; 7 (Suppl 7): S255. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.08.15>
14. LÓPEZ-LIRIA R, PADILLA-GÓNGORA D, CATALAN-MATAMOROS D, ROCAMORA-PÉREZ P, PÉREZ-DE LA CRUZ S, FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ M. Home-based versus hospital-based rehabilitation program after total knee replacement. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 450421. <https://doi.org/10.1155/2015/450421>
15. WAINWRIGHT TW, GILL M, McDONALD DA, MIDDLETON RG, REED M, SAHOTA O et al. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society recommendations. *Acta Orthop* 2020; 91: 3-19. <https://doi.org/10.1080/17453674.2019.1683790>
16. MASIERO S, VITTADINI F, FERRONI C, BOSCO A, SERRA R, FRIGO AC et al. The role of thermal balneotherapy in the treatment of obese patient with knee osteoarthritis. *Int J Biometeorol* 2017; 62: 243-252. <https://doi.org/10.1007/s00484-017-1445-7>
17. ERÖKSÜZ R, EROL FORESTIER FB, KARAASLAN F, FORESTIER R, İSSEVER H, ERDOĞAN N et al. Comparison of intermittent and consecutive balneological outpatient treatment (hydrotherapy and peloidotherapy) in fibromyalgia syndrome: a randomized, single-blind, pilot study. *Int J Biometeorol* 2020; 64: 513-520. <https://doi.org/10.1007/s00484-019-01838-3>
18. ZIVI I, MAFFIA S, FERRARI V, ZARUCCHI A, MOLATORE K, MAESTRI R, FRAZZITTA G. Effectiveness of aquatic versus land physiotherapy in the treatment of peripheral neuropathies: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2018; 32: 663-670. <https://doi.org/10.1177/0269215517746716>
19. DABADGHAV R, POTDAR A, PATIL V, SANCHETI P, SHYAM A. Additional effect of neuromuscular electrical stimulation on knee extension lag, pain and knee range of motion in immediate postsurgical phase (0-2 weeks) in primary total knee arthroplasty patient. *Ann Transl Med* 2019; 7 (Suppl 7): S253. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.79>
20. MOOVENTHAN A, NIVETHITHA L. Scientific evidence-based effects of hydrotherapy on various systems of the body. *N Am J Med Sci* 2014; 6: 199-209. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.132935>
21. GIAQUINTO S, CIOTOLA E, DALL'ARMI V, MARGUTTI F. Hydrotherapy after total knee arthroplasty. A follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51: 59-63. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.07.007>
22. PEULTIER-CELLI L, LION A, CHARY-VALCKENAERE I, LOEUILLE D, ZHANG Z, RAT AC et al. Comparison of high-frequency intensive balneotherapy with low-frequency balneotherapy combined with land-based exercise on postural control in symptomatic knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Int J Biometeorol* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00484-019-01727-9>
23. LIEBS TR, HERZBERG W, RÜTHER W, HAASTERS J, RUSSELLS M, HASSENPFLUG J. Multicenter randomized controlled trial comparing early versus late aquatic therapy after total hip or knee arthroplasty. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93: 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.09.011>
24. RAHMANN AE, BRAUER S, NITZ JA. Specific inpatient aquatic physiotherapy program improves strength after total hip or knee replace-

- ment surgery: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 745-755. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.12.011>
25. BISTOLFI A, FEDERICO AM, CARNINO I, GAIDO C, DA ROLD I, MAGISTRONI E et al. Rehabilitation and physical therapy before and after total knee arthroplasty: a literature review and unanswered questions. *Int J Phys Med Rehabil* 2016; 4. <https://doi.org/10.4172/2329-9096.1000356>
  26. VALTONEN A, PÖYHÖNEN T, SIPILÄ S, HEINONEN A. Effects of aquatic resistance training on mobility limitation and lower-limb impairments after knee replacement. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91: 833-839. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.03.002>
  27. CUSCHIERI S. The CONSORT statement. *Saudi J Anaesth*. 2019; 13 (Suppl 1): S27-S30. [https://doi.org/10.4103/sja.SJA\\_559\\_18](https://doi.org/10.4103/sja.SJA_559_18)
  28. ARMIJO-OLIVO S, FUENTES J, DA COSTA BR, SALTAJI H, HA C, CUMMINGS GG. Blinding in physical therapy trials and its association with treatment effects: a meta-epidemiological study. *Am J Phys Med Rehabil* 2017; 96: 34-44. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000521>
  29. BATLLE-GUALDA E, ESTEVE-VIVES J, PIERA MC, HARGREAVES R, CUTTS J. Adaptación transcultural del cuestionario WOMAC específico para artrosis de rodilla y cadera. *Rev Esp Reumatol* 1999; 26: 38-45.
  30. DANIELS L, WORTHINGHAM C. *Muscle testing: techniques of manual examination*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2009.
  31. HARMER AR, NAYLOR JM, CROSBIE J, RUSSEL T. Land-based versus water-based rehabilitation following total knee replacement: a randomized, single-blind trial. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 184-191. <https://doi.org/10.1002/art.24420>
  32. GIAQUINTO S, CIOTOLA E, MARGUTTI F. Gait during hydrokinesitherapy following total knee arthroplasty. *Disabil Rehabil* 2007; 29: 737-742. <https://doi.org/10.1080/09638280600926413>

## ANEXO 1. Protocolo de fisioterapia aplicada en los pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla que participaron en el estudio

### Primera fase de tratamiento rehabilitador

#### Aplicación de un protocolo de fisioterapia en gimnasio (sala), común a todos los pacientes del estudio

Duración primera fase: 15 sesiones consecutivas, de 1 hora de duración, de lunes a viernes.

#### Sesión 1

- Isométricos de cuádriceps e isquiotibiales (5 segundos contracción-5 segundos relajación. 10 repeticiones/hora.
- Flexo-extensión activa tobillo 10 minutos.
- Flexión activa-asistida de cadera con rodilla en extensión (10-20 repeticiones 2-3 veces/día. Cuando pueda realizar 20 repeticiones se añade un peso de medio Kg.
- Movilización pasiva, activa-asistida 0-40°.
- Normas posturales: mantener la pierna en extensión en la cama; si va a permanecer de forma prolongada en sedestación alternar periodos de flexión y extensión; si su situación clínica lo permite enseñar al paciente a pasar de decúbito a sedestación, y de sedestación a bipedestación (con carga parcial en la pierna intervenida con la ayuda de un andador.
- Primeras 24-48h: crioterapia 20 minutos cada 6-8h y posterior a la fisioterapia.
- Aplicación de estimulación eléctrica muscular para paliar el déficit de extensión activa y la atrofia muscular del cuádriceps. Para ello se colocan 2 canales con 2 electrodos cada uno, un canal para el vasto interno y otro para el vasto externo. Dos electrodos ubicados en la parte proximal del vasto interno y externo respectivamente y otros dos electrodos en la parte distal. Se usan corrientes rusas. Los primeros días, las corrientes se colocan con un rulo pequeño bajo el hueco poplíteo, de forma que cuando el paciente siente la corriente debe realizar una extensión activa de la rodilla (aplastar el rulo) y cuando cese la misma, relajar la rodilla.

#### Sesión 2

- Repetir primera sesión.
- Ejercicios activos en sedestación flexión-extensión 5 segundos contracción-5 segundos relajación, con 10-20 repeticiones 2-3 veces/día. Cuando realice 20 repeticiones sin problema se comienza a poner peso.
- Aplicar extensión activa de rodilla en supino (con rodillo que permita colocar la rodilla en 20-30° de flexión para que realice los últimos grados de extensión) 5 segundos contracción-5 segundos relajación, con 10-20 repeticiones 2-3 veces/día. Cuando pueda realizarlo 20 veces sin problema se coloca peso.
- Estiramientos pasivos cadena posterior.
- El paciente iniciará postura en bipedestación, y si es posible se iniciará reeducación de la marcha en paralelas (patrón recíproco, apoyo de talón con extensión de rodilla, flexionar la rodilla en la fase de balanceo, longitud simétrica de los pasos) distancia corta 3-5 m, enseñar manejo de ayudas técnicas, preferiblemente muletas.

#### Sesión 3

- Repetir segunda sesión.
- Aumentar la distancia al caminar, con entrenamiento del manejo coordinado de las muletas en la marcha.
- Trabajar la extensión pasiva.
- Desde el tercer día se irá ganando progresivamente amplitud articular hasta llegar a 110° de flexión.
- Estimulación eléctrica muscular. El ejercicio se realizará en decúbito supino con una cuña que permita mantener la rodilla flexionada 20-30°.

### Primera fase de tratamiento rehabilitador

#### Sesión 4 a 15\*

- Empezar con flexo-extensión activa-asistida en prono.
- Aumentar la flexión a 90°, ejercicios resistidos de cuádriceps, aumentar distancia de marcha, subir y bajar escaleras con ayuda.
- Trabajo activo asistido y progresivamente resistido de abducción-aducción de cadera con rodilla en extensión.
- Estimulación eléctrica muscular. Después de la quinta sesión, en función de las posibilidades del paciente, el ejercicio podrá realizarse en sedestación. En esa postura, cuando pase la corriente debe levantar el pie hasta la extensión completa de la rodilla y cuando esté en pausa flexione la rodilla al máximo. A medida que sea capaz de realizar una extensión completa fémoro-tibial durante los 15 minutos de estimulación eléctrica, se irá lastrando el miembro, comenzando por medio kg y aumentando la carga progresivamente.

#### Sesión 11 a 15

- Trabajo activo resistido en sedestación con circuito de poleas 7 minutos extensión, 7 minutos flexión. El peso irá aumentando progresivamente según las posibilidades del paciente, cuando aguante el tiempo y la ejecución sea correcta, es decir, sin compensaciones y con extensión completa de rodilla.
- Usar rampa para marcha en paralelas con obstáculos.
- Reeduación de la marcha con el manejo de una muleta, colocada en el lado contrario al operado. La segunda muleta se podrá quitar entre la sexta y séptima semana de la cirugía en función de la evolución del paciente.

### Segunda fase de tratamiento rehabilitador

#### Grupo control: fisioterapia en sala (gimnasio)

#### Sesión 16 a 20

- Marcha por paralelas con obstáculos, marcha lateral, marcha sobre colchonetas, rampa (10 minutos).
- Electroestimulación de cuádriceps con peso sentado (15 minutos).
- Cinesiterapia pasiva, activa asistida-resistida femoro-tibial en decúbito prono y cinesiterapia resistida de abducción-aducción de cadera en decúbito lateral y estiramientos autopasivos (10 minutos).

#### Sesión 21 a 25

- Marcha por paralelas con obstáculos sin agarre, rampa (11 minutos).
- Electroestimulación cuádriceps con peso sentado (15 minutos).
- Cinesiterapia pasiva-activa asistida-resistida femoro-tibial y cinesiterapia resistida de abducción-aducción de cadera y estiramientos autopasivos (10 minutos).

#### Sesión 26 a 30

- Marcha sorteando obstáculos, marcha en paralelas hacia delante-hacia atrás y lateral, rampa (12 minutos).
- Electroestimulación de cuádriceps con peso en sedestación (15 minutos).
- Cinesiterapia pasiva-resistida y cinesiterapia resistida de abducción-aducción de cadera y estiramientos autopasivos (9 minutos).

### Segunda fase de tratamiento rehabilitador

#### Grupo experimental: fisioterapia en piscina (hidroterapia)

La piscina se encuentra a una temperatura media de 34,3°C. Los pacientes que lo precisen llevarán un vendaje impermeable sobre la rodilla como medida de seguridad.

#### Sesión 16 a 20

- Marcha a velocidad media hacia adelante, atrás y lateral mientras permanecen sumergidos hasta el cuello (10 minutos).
- Simular el pedaleo (bicicleta). Para ello se sujetan con los brazos de la barandilla situada en la parte interna de la piscina, dando la espalda al bordillo y con ambas piernas primero pedaleo hacia dentro (hacia la flexión) 3 series de 10 repeticiones y luego pedaleo hacia fuera (hacia la extensión) 3 series de 10 repeticiones. También cruce de piernas con rodillas extendidas alternando una por arriba y luego la otra.
- Flexo-extensión de rodilla. Con la espalda apoyada en la pared, se coloca un rulo flotador debajo del hueco poplíteo, mientras el paciente sujeta los extremos del mismo realiza una extensión mantiene unos segundos y luego flexiona. Se repiten 3 series de 10 repeticiones. Importante que su espalda esté recta y que no compense con la cadera. Cuando lo realice sin dificultad se puede añadir un lastre y aumentar la velocidad en la ejecución del movimiento.
- Patada adelante, atrás y lateral con la rodilla en extensión, 3 series de 10 repeticiones con descansos consecutivos a cada serie. Se puede aumentar la resistencia realizando el movimiento con más velocidad y/o añadiendo lastre en tobillo, flexo-extensión de rodilla 10 veces, usando la resistencia del agua.
- Subir y bajar las escaleras subacuáticas ubicadas a 1,20 m de profundidad agarrado de las barandillas.
- Sentadillas en la profundidad media.
- Flexión autopasiva de la rodilla con la espalda apoyada en pared.
- Estiramientos isquiotibiales-gemelos, cuádriceps-psoas.

#### Sesión 21 a 25 (Ejercicios con lastre de 1 kg)

- Marcha 11 minutos.
- Ejercicios anteriores repitiendo 5 veces cada serie y a mayor velocidad. El ejercicio del rulo flotador lo realizarán sin apoyo de la espalda.
- Escaleras de diferente profundidad agarrado con una sola mano.

#### Sesión 26 a 30

- Ejercicios anteriores con peso.
- Marcha de 6 minutos con brazos sumergidos y 6 minutos con los brazos en superficie, con cambio de ritmo y dirección.
- Escalón de 22 cm a profundidad media sin agarre.

\*: hay una progresión en este bloque de sesiones que se superpone con el siguiente en función del paciente.



## Análisis de la evolución de consultas atendidas en los servicios de urgencias españoles durante la primera ola pandémica

### *Analysis of the evolution of patients attended in Spanish emergency departments during the first wave of the pandemic*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0957>

A. Alquézar-Arbé<sup>1</sup>, Ò. Miró<sup>2</sup>, P. Piñera<sup>3</sup>, J. Jacob<sup>4</sup>, A. Martín<sup>5</sup>, I. Agra Montava<sup>1</sup>, P. Llorens<sup>6,7</sup>, S. Jiménez<sup>2</sup>, G. Burillo-Putze<sup>8</sup>, E.J. García-Lamberechts<sup>9</sup>, F.J. Martín-Sánchez<sup>9</sup>, J. González del Castillo<sup>9</sup>, Red de Investigación SIESTA<sup>10</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** Describir el número de consultas, total y por COVID-19, atendidas en servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles durante marzo y abril de 2020, compararlo con el mismo periodo del año anterior, cuantificar el cambio de actividad asistencial e investigar la posible influencia del tamaño del hospital y de la seroprevalencia provincial de COVID-19.

**Métodos.** Estudio transversal. Se envió una encuesta a todos los responsables de SUH españoles del sistema público de salud sobre el número de consultas atendidas durante marzo y abril de 2019 y de 2020. Se calculó el cambio de actividad asistencial por comunidad autónoma, y se comparó en función del tamaño del hospital y del impacto provincial de la pandemia.

**Resultados.** Participaron el 66% de los 283 SUH. Se observó un descenso del 49,2% de las consultas totales (solo los SUH de Castilla-La Mancha mostraron un descenso inferior al 30%) y del 60% de las consultas no-COVID-19 (solo los SUH de Asturias y Extremadura mostraron un descenso inferior al 50%). el cambio de actividad asistencial no difirió en función del tamaño del hospital, pero sí en relación al impacto provincial de la pandemia, con una correlación directa respecto al descenso de actividad no-COVID-19 (a mayor impacto, mayor descenso;  $R^2=0,05$ ;  $p=0,002$ ) e inversa en relación a la actividad global (a mayor impacto, menor descenso;  $R^2=0,05$ ;  $p=0,002$ ).

**Conclusiones.** Durante la primera ola pandémica descendió el número de consultas en los SUH, si bien dicho descenso no se explica únicamente por la incidencia local de la pandemia.

**Palabras clave.** COVID-19. Servicio de urgencias. Pandemia. Gestión sanitaria.

#### ABSTRACT

**Background.** To describe the number of visits (total and per COVID-19) attended by the Spanish hospital emergency departments (EDs) during March and April 2020 compared to the same period in 2019, and to calculate the quantitative changes in healthcare activity and investigate the possible influence of hospital size and regional COVID-19 seroprevalence.

**Method.** Cross-sectional study that analyzes the number of visits to Spanish public EDs, reported through a survey of ED chiefs during the study periods. Changes in healthcare activity were described in each autonomous community and compared according to hospital size and the regional impact of the pandemic.

**Results.** The 66% of the 283 Spanish EDs participated in the study. The total number of patients attended decreased to 49.2% (<30% in the Castilla-La Mancha region), with a 60% reduction in non-COVID-19 patients (reduction <50% only in the regions of Asturias and Extremadura). While there were no differences in changes of healthcare activity according to the size of the hospital, there were differences in relation to the regional impact of the pandemic, with a direct correlation related to the decrease in non-COVID-19 activity (the greater the impact, the greater the decrease;  $R^2=0.05$ ;  $p=0.002$ ) and an inverse correlation to the overall activity (the greater the impact, the lesser the decrease;  $R^2=0.05$ ;  $p=0.002$ ).

**Conclusion.** There was a very significant decrease in the number of ED visits during the first pandemic wave, although this decrease cannot be explained solely by the local incidence of the pandemic.

**Keywords.** COVID-19. Emergency department. Pandemic. Health management.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (2): 243-252*

- Servicio de Urgencias. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.
- Servicio de Urgencias. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.
- Servicio de Urgencias. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. España.
- Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
- Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid.
- Servicio de Urgencias. Hospital General Universitario de Alicante. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante.
- Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). España.
- Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. España.
- Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos. IDISSC. Universidad Complutense. Madrid.
- Red de Investigación SIESTA (Anexo 1).

#### Correspondencia:

Òscar Miró  
Área de Urgencias  
Hospital Clínic  
Villarroel, 170  
08036 Barcelona  
España  
E-mail: omiro@clinic.cat

Recepción: 11/11/2020

Aceptación provisional: 04/01/2021

Aceptación definitiva: 11/01/2021

## INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2 infectó aproximadamente al 5% de la población española durante la primera ola de la pandemia (marzo y abril de 2020)<sup>1,2</sup>. En conjunto, esta pandemia ha supuesto el desafío más importante para el Sistema Nacional de Salud en los últimos años y ha tenido un gran impacto para los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), si bien este ha sido desigual en las diferentes comunidades autónomas, e incluso en diferentes provincias o ciudades de una misma comunidad autónoma<sup>3,4</sup>.

Podría pensarse que la aparición de esta epidemia provocaría un aumento significativo del número de consultas en los SUH por una demanda adicional de asistencia asociada a esta nueva enfermedad. No obstante, estudios realizados durante la epidemia de 2003 por SARS (*Severe Acute Respiratory Síndrome*) mostraron una disminución significativa de las consultas en los SUH<sup>5</sup>. En el caso de la pandemia por SARS-CoV-2 se ha estimado que el 40,9% de los adultos de Estados Unidos han evitado la atención médica durante la pandemia, incluyendo el 12% que evitó la atención urgente<sup>6</sup>. Estas cifras han comportado un descenso del 42% de las visitas en los SUH de los Estados Unidos según los datos del *National Syndromic Surveillance Program*, que incluye información de 3.552 SUH (73%)<sup>7</sup>. En Europa, donde los sistemas nacionales de salud son públicos de forma mayoritaria, existen trabajos que también muestran un descenso de consultas e ingresos en SUH: un estudio nacional en Portugal observó un descenso de un 48% en el número de consultas en los SUH<sup>8</sup>, en Austria un descenso de un 39,4% en los ingresos por síndrome coronario agudo<sup>9</sup>, y en Italia el número de consultas en diferentes SUH pediátricos disminuyó entre un 73 y un 88%<sup>10</sup>. En España se han realizado múltiples trabajos para valorar diferentes aspectos de la atención de los pacientes con COVID-19 en los SUH como son las características clínicas<sup>11</sup>, la evolución a corto plazo<sup>12</sup>, los factores riesgo de reconsulta o reingreso tras el alta desde el SUH<sup>13,14</sup>, pero la información relativa al número de consultas durante la primera ola de la pandemia

es muy escasa y se limita siempre al análisis de enfermedades concretas<sup>15-18</sup>.

El objetivo principal de este estudio fue describir el número de consultas, total y por COVID-19, que atendieron los SUH españoles durante la primera ola de la pandemia, compararlo con el mismo periodo del año anterior y definir de forma precisa, globalmente y por comunidades, el cambio cuantitativo de actividad asistencial experimentado en los SUH en la primera ola pandémica. Los objetivos secundarios fueron analizar el posible efecto del tamaño del hospital y del impacto provincial de la pandemia en el cambio en el número de consultas.

## MÉTODO

CONCOVUR (CONSultas COVID-19 en URgencias) es un estudio trasversal que analiza el número de consultas en los SUH españoles durante primera ola pandémica y en el mismo periodo del año anterior. El universo del estudio fueron todos los SUH de uso público de España que atendieron ininterrumpidamente urgencias generales de pacientes adultos entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020. El estudio se diseñó con una intención de inclusión total. La fuente de centros la constituyó el Catálogo Nacional de Hospitales de 2019<sup>19</sup>. Dicho catálogo contiene 924 centros, de los que 283 centros cumplían con los criterios de inclusión (ser hospitales con SUH generales accesible con la tarjeta sanitaria del Sistema Nacional de Salud) y constituyeron el universo del estudio.

El estudio CONCOVUR recogió las siguientes variables:

- número total de consultas en el SUH entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020;
- número total de consultas por COVID-19 en el SUH entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020;
- número total de consultas en el SUH entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2019. Esta información se obtuvo a través del responsable del SUH en el periodo estudiado a quién se le solicitó personalmente, mediante llamada telefónica y posterior correo electrónico, la participación en el estudio.

Con la finalidad de comparar comportamientos diferenciados en los aspectos mencionados según hospitales, estos se dividieron en función de su tamaño (pequeño: <200 camas, medio: 200-500 camas, grande: >500 camas) y el impacto provincial de la pandemia (para ello se usó la seroprevalencia provincial de SARS-CoV-2 detectada en mayo de 2020 en el estudio ENE-COVID-19<sup>1</sup>, clasificada en impacto bajo si <3%, medio entre 3 y 10%, y alto si >10%).

Finalmente, y con finalidad estrictamente descriptiva, se presentan los datos por comunidades autónomas, si bien en este caso no se planificó realizar comparaciones estadísticas dado el alto número de unidades a comparar (17 comunidades y dos ciudades autónomas) y que en muchos casos el número esperado de centros por unidad sería muy escaso.

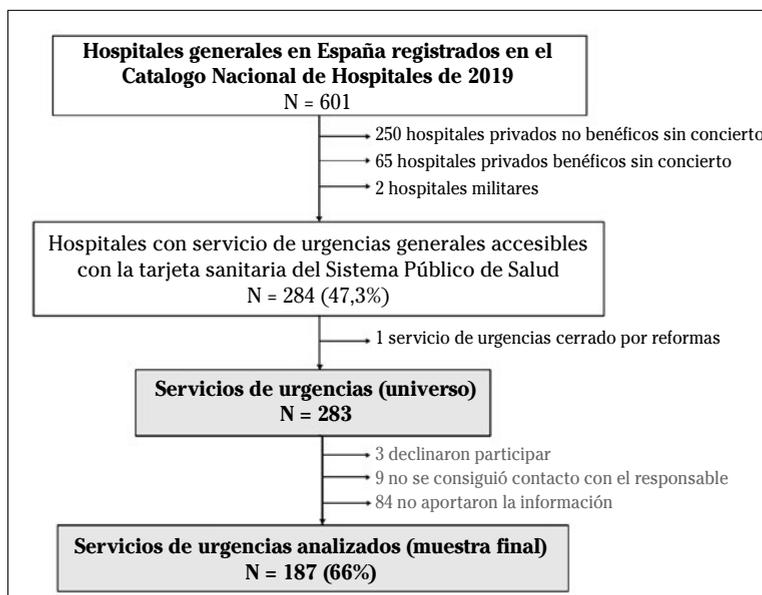
Las variables cuantitativas se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC), ya que no seguían una distribución normal según la prueba de Kolmogorov Smirnov, y las variables cualitativas como valor absoluto y porcentaje. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis y para las varia-

bles cualitativas la prueba de Ji-cuadrado. El cambio en el número de consultas en los SUH, total y no COVID-19, se analizó mediante regresión lineal en función de la seroprevalencia provincial de SARS-CoV-2 y se obtuvo el coeficiente de determinación ( $R^2$ ). Se aceptó que existían diferencias significativas si el valor de p fue <0,05. Todos los cálculos estadísticos se realizó mediante el programa SPSS v.26 (IBM, Armonk, Nueva York, EEUU).

Por las características del estudio (análisis del número de consultas sin participación de pacientes) este no fue valorado por un Comité Ético en Investigación Clínica. Se garantizó la confidencialidad de los datos individuales y se solicitó el consentimiento informado verbal del responsable del SUH para participar en el estudio. Los datos fueron analizados e interpretados por los autores.

## RESULTADOS

Participaron en el estudio 187 (66%) de los 283 SUH identificados en España que cumplían los criterios de inclusión (Fig. 1).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de inclusión de los servicios de urgencias hospitalarios participantes en el estudio CONCOVUR.

**Tabla 1.** Distribución por comunidades autónomas de los hospitales participantes

Comunidad autónoma	SUH (n)	Participación	
		En la comunidad autónoma n (%)	En la muestra final %
Andalucía	56	35 (62)	18,7
Aragón	10	6 (60)	3,2
Canarias	12	6 (50)	3,2
Cantabria	4	1 (25)	0,5
Castilla y León	15	10 (67)	5,3
Castilla La Mancha	14	5 (35)	2,7
Cataluña	53	41 (77)	21,9
Ceuta y Melilla*	2	1 (50)	0,5
Comunidad Foral de Navarra	3	3 (100)	1,6
Comunidad Valenciana	26	21 (81)	11,2
Comunidad de Madrid	25	17 (68)	9,1
Extremadura	8	4 (50)	2,1
Galicia	15	11 (73,3)	5,9
Illes Balears	7	7 (100)	2,8
La Rioja	2	1 (50)	0,5
Murcia	9	8 (89)	4,3
País Vasco	12	7 (58)	3,7
Principado de Asturias	9	3 (33)	3,7
<b>Total</b>	<b>283</b>	<b>187 (66)</b>	<b>100,0</b>

SUH: servicio de urgencias hospitalario; \*: ciudades autónomas.

Se obtuvo información sobre el número de consultas en todas las comunidades autónomas. La frecuencia de hospitales que participaron por comunidad se muestra en la tabla 1.

En la tabla 2 se muestra la evolución en el número de consultas en los SUH en función de su tamaño y del impacto provincial de la pandemia.

En el periodo de estudio del año 2020 se produjeron 1.226.139 consultas en los SUH participantes, lo que supuso un descenso del 49,2% respecto al mismo periodo del año previo. Sin embargo, si se excluyen las 261.984 consultas por COVID-19 acontecidas en 2020, el descenso de las consultas de pacientes no COVID-19 con respecto a 2019 fue del 60%. La figura 2 resume el descenso de las consultas (no COVID-19 y total) en los SUH por comunidad autónoma. Todas las comunidades autónomas, excepto Castilla-La Mancha, tuvieron un descenso >30% del total de consultas en los SUH y que todas las comunidades autónomas, excepto Cantabria y Extremadura, tuvieron

un descenso >50% del total de consultas al analizar exclusivamente el número de consultas no COVID-19.

En relación al tamaño del hospital, 73 (39%) eran de tamaño pequeño (<200 camas), 83 (35%) de tamaño medio (200-500 camas) y 49 (26%) de tamaño grande (>500 camas). La mediana de consultas en ambos periodos se relacionaba inversamente con el tamaño del hospital ( $p < 0,001$ ), excepto en el número de consultas por COVID-19 que no difirieron entre centros ( $p = 0,174$ ) y no hubo cambios en el descenso del número de consultas en función del tamaño del hospital. En relación a la seroprevalencia provincial de la infección por SARS-CoV-2, en 112 SUH (60%) fue baja (<3%), en 52 (28%) fue media (3-10%) y en 23 (12%) fue alta (>10%). La mediana de consultas total y por COVID-19 se relacionaba directamente con el impacto provincial de la pandemia ( $p < 0,05$ ) pero esto no sucedió al analizar únicamente las urgencias no COVID-19 ( $p = 0,664$ ). El descenso en el número total de consultas a urgencias fue menor en los centros con impacto



C: Ceuta; M: Melilla; SUH: servicio de urgencias hospitalario.

**Figura 2.** Descenso de las consultas (no COVID-19 y total) en los servicios de urgencias hospitalarios españoles durante la primera ola pandémica (marzo-abril 2020) en España según la comunidad autónoma.

**Tabla 2:** Valoración de la actividad asistencial durante el periodo de marzo-abril de los años 2019 y 2020 y comparación en función del tamaño del hospital y del impacto de la pandemia

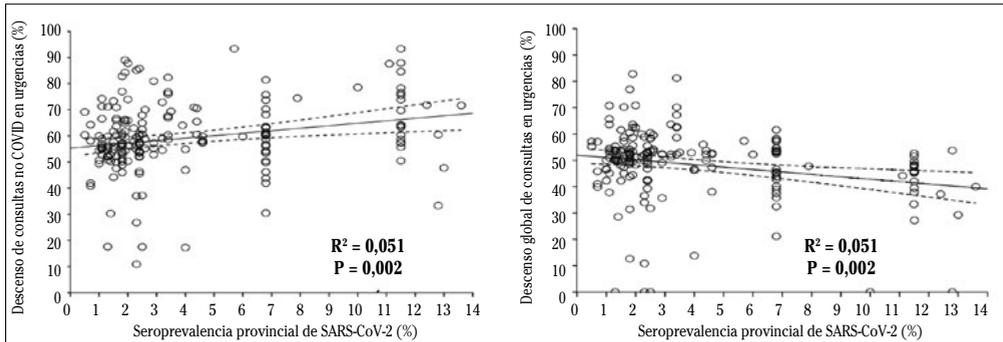
	Consultas en urgencias (n)				Descenso (%)	
	Marzo-Abril 2019	Marzo-Abril 2020			Total	No COVID
	Total	Total	COVID	No COVID		
	2.412.674	1.226.139	261.984	964.155	49,2	60
<b>Según tamaño del hospital (número de camas) [Me (RIC) ajustado por el número de camas]</b>						
<200 (8.065 camas)	61.475 (35.920-93.091)	29.666 (20.277-50.372)	3.044 (1.129-7.660)	24.451 (15.644-45.338)	52 (48-53)	58 (50-65)
200-500 (20.967 camas)	38.697 (26.545-51.030)	20.061 (14.453-25.680)	2.528 (0.868-6.004)	16.754 (9.227-19.830)	51 (45-54)	60 (53-71)
>500 (43.049 camas)	26.093 (19.669-26.092)	12.901 (10.249-14.836)	2.014 (0.981-4.424)	10.326 (8.599-12.243)	50 (43-52)	57 (54-65)
	<0,001	<0,001	<0,174	<0,001	0,21	0,291
<b>Según seroprevalencia provincial de la infección por SARS-CoV-2 [Me (RIC)]</b>						
<3%	10.523 (5.331-16.904)	5.278 (2.591-8.369)	374 (138-849)	4.239 (2.105-7.008)	51 (46-55)	56 (52-63)
3-10%	11.955 (7.134-20.374)	6.694 (3.218-9.658)	1.025 (469-9.658)	4.810 (2.384-7.748)	52 (45-55)	60 (55-70)
>10%	15.143 (8.655-17.952)	8.913 (5.069-10.210)	3.705 (1.900-5.147)	3.865 (1.700-7.344)	45 (37-48)	64 (57-76)
	0,068	0,009	<0,001	0,664	<0,001	0,001

Me: mediana; RIC: rango intercuartílico.

provincial alto ( $p < 0,001$ ). En cambio, el descenso del número de consultas no COVID-19 fue significativamente mayor cuanto mayor fue el impacto provincial de la pandemia ( $p = 0,001$ ) (Tabla 2).

La figura 3 presenta la relación entre la seroprevalencia provincial de SARS-CoV-2 y

el descenso de las consultas a urgencias y demuestra una correlación directa respecto al descenso de actividad no-COVID-19 (a mayor impacto, mayor descenso;  $R^2 = 0,05$ ;  $p = 0,002$ ) e inversa en relación a la actividad global (a mayor impacto, menor descenso;  $R^2 = 0,05$ ;  $p = 0,002$ ).



**Figura 3.** Asociación lineal entre el impacto provincial de la pandemia y el descenso de las consultas (no COVID-19 y total).

## DISCUSIÓN

El estudio CONCOVUR es el primero que detalla de forma extensa el descenso de las consultas en los SUH españoles durante la primera ola pandémica de COVID-19 en 2020. Este descenso no se relacionó con el tamaño del hospital pero sí con el impacto provincial de la pandemia: en las provincias con mayor seroprevalencia se observó mayor descenso de las consultas por pacientes no COVID-19 pero menor descenso global por el mayor número de consultas COVID-19. Estos resultados son parecidos a los observados en estudios similares<sup>7,8,20</sup> y, en cierto modo, pueden considerarse esperables. No obstante, hay varios aspectos relacionados con ellos que merecen ser comentados.

Se ha descrito que las conductas evitativas por parte de los pacientes se relacionan con experiencias negativas previas, con la percepción de no gravedad y con la dificultad de acceso al sistema sanitario<sup>21,22</sup>. En el contexto de la pandemia, a estos factores pueden haberse añadido otros como la percepción por parte de los pacientes de que los hospitales, y en concreto los SUH, sean un reservorio de la enfermedad. Es posible que la difusión de noticias a nivel nacional hubiese podido distorsionar la realidad local y contribuir a una desconexión del sistema sanitario por parte de los pacientes más vulnerables<sup>23</sup>. En este sentido, la información disponible sugiere que globalmente los SUH fueron capaces de adaptarse a la

nueva situación para poder garantizar una atención apropiada a todos los pacientes<sup>24-26</sup>. No obstante, cabe subrayar que en los SUH localizados en zonas con alto impacto provincial de la pandemia existió la percepción de falta de recursos humanos y materiales durante la primera ola de la pandemia<sup>4</sup>.

Por otro lado, la gestión de la información por parte de la administración ha sido ampliamente criticada: existió un retraso en la toma de medidas y una escasa coordinación entre las autoridades central y regional<sup>27-29</sup> que pudo haber sido un factor adicional que contribuyese a los hallazgos que aquí se presentan. El estudio CONCOVUR destaca que también se produjeron unos descensos muy marcados del número de consultas en los SUH de zonas geográficas con bajo impacto provincial de SARS-CoV-2, que quizás puedan explicarse por la interpretación inapropiada de las noticias por parte de la población de esas zonas. Quizás, ni autoridades ni sanitarios supimos transmitir a la población la seguridad de los circuitos diferenciados (urgencias COVID-19 y resto de visitas), lo que pudo contribuir a la inadecuada asistencia de determinados pacientes con patologías graves<sup>15</sup>. Cabe destacar que la dificultad para el acceso al sistema sanitario de salud durante la primera ola afectó especialmente a pacientes geriátricos institucionalizados<sup>30</sup>.

El tamaño del hospital no influyó en la magnitud del cambio observado, si bien hubo cambios estructurales en la mayoría de SUH que habilitaron espacios adicio-

nales en el propio recinto hospitalario<sup>4</sup> e incluso en zonas anexas como el hospital IFEMA de Madrid<sup>31</sup>.

Finalmente, aunque existió una correlación lineal entre el descenso de las consultas (no COVID-19 y total) y el impacto provincial de la pandemia que fue estadísticamente significativo, la significación clínica de este hallazgo es cuestionable. Por tanto, es preciso analizar otros factores que, más allá de la incidencia de COVID-19, pudieron influir en la población para provocar un descenso de aproximadamente el 50% de las consultas en los SUH. Así, el bajo coeficiente de correlación obtenido en nuestros modelos sugiere que únicamente el 5% del cambio observado en el número de consultas en los SUH estaría relacionado con impacto provincial de la pandemia. Algunos de estos factores ya se han mencionado. Dado que la gestión de la sanidad se realiza a nivel autonómico, cada una de ellas presenta un desarrollo singular de su modelo, y la distinta proximidad (física) de los SUH al ciudadano o el grado de resolución en otros niveles del sistema entre comunidades pueden haber influido en los resultados.

El estudio CONCOVUR presenta las siguientes limitaciones. No se dispone de información demográfica sobre los pacientes, motivo de consulta o nivel de gravedad. No se logró un reclutamiento completo del universo, si bien la participación fue alta. El impacto provincial de seroprevalencia por SARS-CoV-2 se ha basado en los datos publicados en un único trabajo previo, pero que es la mejor fuente de información disponible en el momento actual. Por su diseño, no se han incluido visitas urgentes en entornos diferentes a los SUH, como por ejemplo las atenciones urgentes realizadas en Atención Primaria, ni las llamadas a los Sistemas de Emergencias Médicas (SEM), ni tampoco los pacientes que fueron derivados desde las centrales de coordinación de los SEM o Atención Primaria a los SUH.

A pesar de estas limitaciones, este estudio cuantifica el descenso del número de consultas en los SUH españoles durante la primera ola pandémica y pone de manifiesto las diferencias en las consultas entre territorios, las cuales no se explicarían

únicamente por la incidencia local de la pandemia. Esta información puede ser de utilidad para planificar la asistencia de los pacientes en sucesivas olas.

## BIBLIOGRAFÍA

- POLLÁN M, PÉREZ-GÓMEZ B, PASTOR-BARRIUSO R, OTEO J, HERNÁN MA, PÉREZ-OLMEDA M et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020; 396: 535-544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)
- JULIÁN-JIMÉNEZ A, GARCÍA DE, GONZÁLEZ DEL CASTILLO J, PENNA GUIMARAES H, GARCÍA-LAMBERECHTS EJ, MENÉNDEZ E et al. Puntos clave sobre la COVID-19 en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para su atención en Latinoamérica. *Emergencias* 2021; 33: 42-58.
- MIRÓ O, GONZÁLEZ DEL CASTILLO J. Colaboración entre servicios de urgencias españoles para fomentar la investigación: a propósito de la creación de la red SIESTA (Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm) y de la coordinación del macroproyecto UMC-19 (Unusual Manifestations of COVID-19). *Emergencias* 2020; 32: 269-277.
- ALQUÉZAR-ARBÉ A, PIÑERA P, JACOB J, MARTÍN A, JIMÉNEZ S, LORENS P et al. Impacto organizativo de la pandemia COVID-19-19 de 2020 en los servicios de urgencias hospitalarios españoles: resultados del estudio ENCOVUR. *Emergencias* 2020; 32: 320-331.
- CHEN WK, CHENG YC, CHUNG YT, Lin CC. The impact of the SARS outbreak on an urban emergency department in Taiwan. *Med Care* 2005; 43: 168-172. <https://doi.org/10.1097/00005650-200502000-00010>
- CZEILER ME, MARYNAK K, CLARKE KEN, SALAH Z, SHAKYA I, THIERRY JM et al. Delay or avoidance of medical care because of COVID-19 –Related Concerns –United States, June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1250-1257. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6936a4external icon>
- HARTNETT KP, KITE-POWELL A, DEVIES J, COLETTA MA, BOEHMER TK, ADJEMIAN J et al. Impact of the COVID-19 pandemic on emergency department visits – United States, January 1, 2019–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 699-704. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6923e1>
- SANTANA R, SOUSA JS, SOARES P, LOPES S, BOTO P, ROCHA JV: The demand for hospital emergency services: trends during the first month of COVID-19 response. *Port J Public Health* 2020; 38: 30-36. <https://doi.org/10.1159/000507764>

9. METZLER B, SIOSTRZONEK P, BINDER RK, BAUER A, REINSTADLER SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J* 2020; 41: 1852-1853. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa314>
10. LAZZERINI M, BARBI E, APICELLA A, MARCHETTI F, CARDINALE F, TROBIA G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: e10-1. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30108-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30108-5)
11. GIL-RODRIGO A, MIRÓ O, PIÑERA P, BURILLO-PUTZE G, JIMÉNEZ S, MARTÍN A et al. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias* 2020; 32: 233-241.
12. MARTÍN-SÁNCHEZ FJ, GONZÁLEZ DEL CASTILLO J, VALLS CARBÓ A, LÓPEZ PICADO A, MARTÍNEZ-VALERO C, MIRANDA JD et al. Categorías diagnósticas y resultados a corto plazo en los pacientes con sospecha de COVID-19 atendidos en un servicio de urgencias. *Emergencias* 2020; 32: 242-252.
13. HERNÁNDEZ-BIETTE A, SANZ-SANTOS J, BOIX-PALOP L, NAVARRO ROLÓN A, MARTÍNEZ-PALAU M, DE LA SIERRA ISERTE A. Factores de riesgo de rehospitalización en pacientes con COVID-19 -19 leve tras el alta desde el servicio de urgencias. *Emergencias* 2020; 32: 413-415.
14. LÓPEZ-BARBEITO B, GARCÍA-MARTÍNEZ A, COLL-VINENT B, PLACER A, VARGAS CR, SÁNCHEZ C et al. Factores asociados a revisita en pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 dados de alta de un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias* 2020; 32: 386-394.
15. RUDILOSSO S, LAREDO C, VERA V, VARGAS M, RENÚ A, LLULL L et al. Acute stroke care is at risk in the era of COVID-19: experience at a comprehensive stroke center in barcelona. *Stroke* 2020; 51: 1991-1995. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030329>
16. JIMÉNEZ HERNÁNDEZ S, LOZANO POLO L, SUÑEN CUQUE-RELLA G, PEÑA PARDO B, ESPINOSA B, CARDOZO C et al. Características clínicas, factores de riesgo y resultados finales de pacientes con COVID-19 diagnosticados de tromboembolia de pulmón en urgencias. *Emergencias* 2020; 32: 253-257.
17. PUIGURIGUER FERRANDO J, SALGADO-GARCÍA E, NOGUÉ-XARAU S. Intoxicaciones atendidas en urgencias durante el confinamiento por la pandemia del COVID-19. *Emergencias* 2020; 32: 300-301.
18. MORALES X, TURRADO V, DE LACY B, HESSHEIMER A, FONDEVILA C, DE LACY AM. Experiencia de una unidad de urgencias de cirugía durante la pandemia provocada por el SARS-CoV-2. *Emergencias* 2020; 32: 435-437
19. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Catálogo Nacional de Hospitales 2019. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/pres-taciones/centros-ServiciosSNS/hospitales/docs/CNH2019.pdf>
20. FREUND Y, ROUSSEL M. COVID-19 en los servicios de urgencias franceses y españoles: no somos tan distintos entre nosotros. *Emergencias* 2020; 32: 447.
21. KANNAN VD, VEAZIE PJ. Predictors of avoiding medical care and reasons for avoidance behavior. *Med Care* 2014; 52: 336-345. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa314>
22. TABER JM, LEYVA B, PERSOSKIE A. Why do people avoid medical care? A qualitative study using national data. *J Gen Intern Med* 2015; 30: 290-297. <https://doi.org/10.1007/s11606-014-3089-1>
23. WONG LE, HAWKINS JE, LANGNESS S, MURRELL KL, IRIS P, SAMMANN A. Where are all the patients? Addressing COVID-19 fear to encourage sick patients to seek emergency care. *NEJM Catalyst* 2020. <https://catalyst.nejm.org/doi/pdf/10.1056/CAT.20.0193>
24. DELÁS J, BARRERA N. COVID-19: la urgencia del cambio. *Emergencias* 2020; 32: 282-283.
25. JULIÁN-JIMÉNEZ A, GARCÍA DE. Acerca de cómo los servicios de urgencias españoles hicieron frente a la primera oleada de pacientes durante la pandemia COVID-19. *Emergencias* 2020; 32: 307-308.
26. MIRÓ Ò, ALQUÉZAR-ARBÉ A, LLORENS P, MARTÍN-SÁNCHEZ FJ, JIMÉNEZ S, MARTÍN A et al. Comparison of the demographic characteristics and comorbidities of patients with COVID-19 who died in Spanish hospitals based on whether they were or were not admitted to an intensive care unit. *Med Intensiva* 2021; 45: 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.09.002>
27. GARCÍA-BASTEIRO A, ALVAREZ-DARDET C, ARENAS A, BENGOA R, BORRELL C, DEL VAL M et al. The need for an independent evaluation of the COVID-19 response in Spain. *Lancet* 2020; 396: 529-530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31713-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31713-X)
28. COVID-19 in Spain: a predictable storm? *Lancet Public Health* 2020; 5: e568. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30239-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30239-5)
29. BATLLORI GASTÓN M. Simulación clínica y la pandemia por COVID-19. ¿De dónde venimos? ¿Hacia dónde queremos ir? *An Sist Sanit Navar* 2020; 43: 125-128. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0887>
30. TARAZONA-SANTABALBINA FJ, MARTÍNEZ-VELILLA N, VIDÁN M, GARCÍA-NAVARRO J. COVID-19, adulto mayor y edadismo: errores que nunca han de volver a ocurrir. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2020; 55: 191-192. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.04.001>
31. GONZÁLEZ DEL CASTILLO J, CÁNORA LEBRATO J, ZAPATERO GAVIRIA A, BARBA MARTÍN R, PRADOS ROA F, MARCO MARTÍNEZ J. Epidemia por COVID-19 en Madrid: crónica de un reto. *Emergencias* 2020; 32: 191-193.

**ANEXO 1. Red de investigación SIESTA**

**Comité directivo:** Òscar Miró, Sònia Jiménez (H. Clínic, Barcelona), Juan González del Castillo, Francisco Javier Martín-Sánchez (H. Clínic San Carlos, Madrid), Pere Llorens (H. General de Alicante), Guillermo Burillo-Putze (H. Universitario de Canarias, Tenerife), Alfonso Martín (H. Universitario Severo Ochoa de Leganés, Madrid), Pascual Piñera Salmerón (H. General Universitario Reina Sofía, Murcia), Aitor Alquézar-Arbé (H. de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Javier Jacob (H. Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat), Eric Jorge García-Lamberetchs (H. Clínic San Carlos, Madrid).

**Centros participantes:** 1. H. Universitario Doctor Peset Aleixandre de Valencia: María Luisa López Grima, M<sup>a</sup> Ángeles Juan Gómez. 2. H. Universitario y Politécnico La Fe de Valencia: Javier Millán, Leticia Serrano Lázaro. 3. H. Universitario General de Alicante: Begoña Espinosa, Ana Belén Payá. 4. H. Clínic Universitario de Valencia: José Noceda. 5. H. Arnau de Vilanova de Valencia: María José Cano Cano, Rosa Sorando Serra. 6. H. Francesc de Borja de Gandía, Valencia: María José Fortuny Bayarri, Francisco José Salvador Suárez. 7. H. General Universitario de Elche, Alicante: Matilde González Tejera. 8. H. Marina Baixa de Villajoyosa de Alicante: Ana Panadero Cebrián, Mónica Valera Varea. 9. H. Virgen de los Lirios, Alcoy Alicante: Napoleón Meléndez, Patricia Borrás Alberó. 10. H. Universitario Vinalopó de Elche (Alicante): Rafael Esteve Solano, Marta Ivars Ferrer. 11. H. Universitario de Torrevieja de Alicante: Rigoberto del Río, Fernando Lajara Navarro. 12. H. Lluís Alcanyis de Xativa: Carles Pérez García, Pilar Sánchez Amador. 13. H. Universitario de La Ribera de Valencia: José Vicente Brasó Aznar, José Luis Ruiz López. 14. H. de la Vega Baja Orihuela de Alicante: M<sup>a</sup> Ángeles Murcia Herrero, María Belen Rayos Belda. 15. H. Universitario Sant Joan Alicante: Elena Díaz Fernández. 16. H. General de Requena de Valencia: Laura Ejarque Martínez, Marisa de Reynoso Rodríguez. 17. H. de Llíria de Valencia: Ana Peiró Gómez, Elena Gonzalo Bellver. 18. H. de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona): Laura Balcells Argilag, Bruno Cabrera Perez. 19. H. Clinic (Barcelona): Carlos Cardozo. 20. H. Universitari de Bellvitge de Hospitalet de Llobregat (Barcelona): Irene Cabello-Zamora, Carles Ferré-Losa. 21. H. Universitari

Germans Trias i Pujol de Badalona (Barcelona): Anna Sales Montufom, Pepe Ferrer Arbazar. 22. H. de Terrassa (Barcelona): Josep Tost. 23. H. del Mar (Barcelona): Alfons Aguirre Tejedo, Silvia Mínguez Masó. 24. H. Universitari Joan XXIII (Tarragona): Anna Palau-Vendrell, Ruth Gaya Tur. 25. H. Universitari de Girona Dr. Josep Trueta (Girona): Maria Adroher Muñoz, Ester Soy Ferrer. 26. H. Universitari de Vic (Barcelona): Lluís LLauger García. 27. H. de Sant Pau i Santa Tecla (Tarragona): Enrique Martín Mojarro, Silvia Flores Quesada. 28.-Clinica Sagrada Familia (Barcelona): Arturo Huerta. 29. H. Clínic San Carlos (Madrid): Marcos Fragiell. 30. H. Universitario La Paz (Madrid): Charbel Maroun Eid, Paloma Romero Gallego Acho. 31. H. Universitario de la Princesa (Madrid): Carmen del Arco Galán, Guillermo Fernández Jiménez. 32. H. Universitario Severo Ochoa de Leganés (Madrid): Esther Alvarez Rodríguez, Teresa Agudo Villa. 33. H. Universitario Rey Juan Carlos (Madrid): Belén Rodríguez Miranda, M<sup>a</sup> José Venegas De L'Hotellerie. 34. H. Universitario del Henares (Madrid): Virginia Arroyo Linares, Domingo López Ovejero. 35. H. Universitario de Fuenlabrada (Madrid): Cristina Latorre Marco, María Jesús Domínguez. 36. H. Universitario Infanta Cristina de Parla (Madrid): María Jesús Sánchez Martín, Mayra Elizabeth Toalombo Vera. 37. H. Comarcal El Escorial (Madrid): Sara Gayoso Martín, Silvia Ortiz Zamorano. 38. Clínica Universidad Navarra (Madrid): Nieves López-Laguna, María García-Uría. 39. H. Universitario de Salamanca: Manuel Ángel Palomero Martín, Cristina Gil Castillo. 40.-Complejo Asistencial Universitario de León: Begoña Rodríguez Suarez, Monica Santos Orus. 41. H. Universitario de Burgos: María Pilar López Díez. 42. H. Universitario Rio Hortega (Valladolid): María Jesús Giraldo Pérez, Jose Ramón Oliva Ramos. 43.-Complejo Asistencial de Soria: Fahd Beddar Chaib, Lucia Hernandez Martínez. 44. H. Universitario Regional de Málaga: Alberto Núñez Chia, José Ignacio Valero Roldán. 45. H. Universitario Juan Ramón Jiménez: María José Marchena González, Verónica Rodríguez Martín. 46. H. Costa del Sol de Marbella: Carmen Agüera Urbano, Elisa Delgado Padial. 47. H. Valle de los Pedroches de Pozoblanco (Córdoba): Jorge Pedraza García. 48. H. Virgen del Rocío de Sevilla: Amparo Fernández de Simón Almela. 49.-Complejo Hospitalario

Universitario de A Coruña: Ricardo Calvo López. 50. H. Universitario Lucus Augusti Lugo: Juan José López Díaz. 51.-Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. H.Álvaro Cunqueiro: María Teresa Maza Vera, Raquel Rodríguez Calveiro. 52. H. Universitario General de Albacete: Francisco Javier Lucas-Imbernón, Francisco Javier Lucas-Galan. 53. H. Virgen de la Luz (Cuenca): Félix González Martínez, Diana Moya Olmeda. 54. H. Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina (Toledo): Ricardo Juárez.55. H. Universitario de Canarias (Tenerife): Marcos Exposito Rodriguez, Lisette Traveria Becker 56. H. Universitario de Gran Canaria

Dr. Negrín: José Pavón Monzo, Nayra Cabre-  
ra González. 57. H. Universitario Central As-  
turias: Desire Maria Velarde Herrera, Beatriz  
Maria Martinez Bautista. 58. H. Universitario  
de Cabueñes (Gijón): Carmen Elvira Menén-  
dez, Ana Murcia Olagüenaga. 59. H. Clínico  
Universitario Virgen de la Arrixaca: Eva Que-  
ro Motto, Nuria Tomas García. 60. H. General  
Universitario Reina Sofía de Murcia: Jose An-  
dres Sanchez Nicolas, Paula Lázaro Aragües.  
61. H. San Pedro de Logroño: Noemí Ruiz de  
Lobera. 62. H. Clínico Universitario Lozano  
Blesa: José María Ferreras Amez, Belen Arri-  
bas Entrala.

## Diseño y evaluación de una cartilla para el Programa de Salud Bucodental en niños desde el nacimiento

### *Design and evaluation of a booklet for the Oral Health Program in children from birth*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0959>

A. Pérez-Silva, M. Abad-Madrid, C. Serna-Muñoz, Y. Martínez-Beneyto, I. Cabello, A.J. Ortiz-Ruiz

#### RESUMEN

**Fundamento.** En España no existe un control preventivo de la salud bucodental desde el nacimiento. Esto conlleva una serie de riesgos, como el aumento de caries en niños. El objetivo de este trabajo fue diseñar una cartilla odontopediátrica para la valoración y seguimiento clínico de la salud bucodental en niños, así como su evaluación por profesionales de la salud y progenitores/tutores.

**Método.** Diseño de la cartilla, en 2018, por odontopediatras de la Clínica Odontológica Universitaria de Murcia, a partir de una revisión bibliográfica, para instruir en hábitos preventivos (dietéticos e higiene bucodental) y curativos (planificación de visitas y tratamientos odontopediátricos). Evaluación del diseño preliminar, en 2019, por un grupo de cuarenta odontopediatras, odontólogos, pediatras y progenitores/tutores, muestreados por conveniencia. Cumplimentaron un cuestionario con sus datos, opinión sobre distintos aspectos de la cartilla y sugerencias.

**Resultados.** La evaluación de la versión preliminar de la cartilla por profesionales de salud y progenitores/tutores fue positiva; se modificó atendiendo a sus sugerencias y se confeccionó la versión final: cartilla de 16 páginas, con datos de filiación del niño y progenitores/tutores, con enfoque preventivo y curativo, haciendo coincidir en el tiempo revisiones pediátricas y odontopediátricas.

**Conclusiones.** La cartilla odontopediátrica se ha creado y ha sido valorada positivamente por distintos profesionales y tutores. Se recomienda su uso para la atención odontológica temprana, pudiendo ampliarse a otros sistemas de salud a nivel autonómico en España.

**Palabras clave.** Prevención y control. Caries. Educación dental. Cartillas. Salud bucodental. Infancia.

#### ABSTRACT

**Background.** There is no preventive control of oral health from birth in Spain. This situation entails a number of risks, such as increased caries lesions in children. The objective of this study was to design a pediatric dentistry booklet for the clinical assessment and follow-up of oral health in children, as well as its evaluation by health professionals and parents.

**Method.** Design of the booklet, in 2018, by pediatric dentists of the Murcia University Dental Clinic, based on a bibliographic review, to instruct in preventive (dietary and oral hygiene) and curative (planning of pediatric dental visits and treatments) habits. A convenience sampling of forty pediatric dentists, dentists, pediatricians and parents was carried out to evaluate the preliminary design, in 2019. They completed a questionnaire with their data, opinion on different aspects of the booklet and suggestions.

**Results.** The evaluation of the preliminary version of the booklet by health professionals and parents was positive. It was modified in line with their suggestions and the final version was made: a 16-page booklet, with data on the child's affiliation and parents, with a preventive and curative approach, making pediatric and pediatric dental check-ups coincide in time.

**Conclusions.** The pediatric dentistry booklet was created and has been positively valued by professionals and parents, its use is recommended for early dental care, and can be extended to other health systems at the regional level in Spain.

**Keywords.** Prevention and control. Caries. Dental education. Booklets. Oral health. Childhood.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2021; 44 (2): 253-260

Departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia. España.

Recepción: 18/11/2020

Aceptación provisional: 04/01/2021

Aceptación definitiva: 11/01/2021

#### Correspondencia:

Inmaculada Cabello Malagón  
Clínica Odontológica Universitaria  
Hospital Morales Meseguer, 2ª planta  
Avda. Marqués de los Vélez, s/n  
30008 Murcia  
España  
E-mail: icabello@um.es

## INTRODUCCIÓN

La caries dental es una enfermedad considerada como un importante problema de salud público debido a su elevada prevalencia en el mundo<sup>1</sup>. En los últimos años, se ha producido un aumento significativo de esta enfermedad en niños. Se denomina caries de infancia temprana (CIT)<sup>2</sup>, y se caracteriza por la existencia de caries infantil, definida por la Academia Americana de Odontología Pediátrica (AAPD) como la presencia de uno o más dientes con caries, perdidos u obturados en pacientes menores de 71 meses. La CIT es el tipo de caries predominante en los niños menores de 3 años<sup>2,3</sup>. Existen numerosos factores de riesgo que conllevan a la aparición de esta clase de caries, pero los más importantes son la mala higiene oral e incorrectos hábitos dietéticos, así como la presencia de defectos en el esmalte<sup>4,5</sup>.

Por lo tanto, debido a que cada vez se solicita más frecuentemente el tratamiento de dicha patología, la CIT es uno de los mayores desafíos en el campo de la odontología pediátrica u odontopediatría. Debido a ello, se considera sumamente necesaria la existencia de programas preventivos de salud bucodental<sup>6-8</sup>, mediante los cuales se implanten estrategias preventivas para formar a las gestantes y a los progenitores/tutores sobre el origen de este tipo de caries, y para la implantación de hábitos saludables en los niños.

Estos programas preventivos de salud bucodental y atención odontológica suelen comenzar a los seis años de edad en distintos países del mundo, lo que deja en segundo plano a las gestantes y a los niños de 0 a 3 años<sup>9</sup>. Ya en 2016, la AAPD aconsejaba en su guía que la primera visita al dentista se realizara durante el primer año de vida del bebé<sup>10</sup>. En un estudio realizado en Brasil se observó que los niños entre 0 y 48 meses de edad que estuvieron en programas públicos de odontopediatría tenían menos riesgo de presentar caries que aquellos que no participaban o que ingresaban en los programas a edades más avanzadas<sup>11</sup>.

Debido a que en España no existe un control preventivo de la salud bucodental

desde el nacimiento, lo que conlleva un incremento considerable en la aparición de caries en niños o CIT. Es por eso que, para facilitar un mejor acceso a la información, se consideró la necesidad de introducir una cartilla odontopediátrica de salud bucodental. Mediante esta cartilla se podría facilitar información asequible para los padres sobre la hábitos higiénico-dietéticos para mantener una buena salud oral, riesgo de caries y erupción dental. Además, la importancia de la atención odontológica temprana en bebés es indiscutible<sup>12</sup>. Por eso, en esta cartilla también se registraría la presencialidad de las citaciones y el registro de los tratamientos realizados en cada visita, para obtener un enfoque de seguimiento y curativo del paciente.

Por tanto, los objetivos de este estudio fueron diseñar una cartilla odontopediátrica para la evaluación de la salud bucodental en niños y su seguimiento clínico, y realizar la valoración de su idoneidad, claridad, pertinencia y comprensibilidad semántica por profesionales del ámbito sanitario (pediatras, odontólogos generales y odontopediatras) y progenitores/tutores.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio metodológico de elaboración de una cartilla odontopediátrica para evaluar la salud oral desde el nacimiento del niño se llevó a cabo en el programa de salud bucodental en bebés (0 a 3 años) de la Clínica Odontológica Universitaria (COU), situada en el Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia. La COU está asociada al Máster de Odontología Integrada Infantil (OII) de la Universidad de Murcia y en ella se realizan revisiones periódicas desde el nacimiento dentro de un programa de atención odontológica destinado a niños hasta los tres años (periodo en el que la atención bucodental de la gestante y del niño es decisiva para la prevención y tratamiento de caries, que pueden avanzar de forma más agresiva en esta etapa<sup>13</sup>).

Constó de dos etapas, la primera de las cuales fue el proceso de diseño de una cartilla odontopediátrica preliminar por

parte de los odontopediatras de la unidad de atención odontológica para bebés de la COU en 2018. Debía contener no solo un plan de revisiones periódicas y registro de acciones curativas de los problemas presentados, sino contenido educativo sobre cuidados orales, dieta e higiene bucodental. Para determinar este contenido se llevó a cabo una revisión bibliográfica en las bases de datos *Pubmed*, *Scopus* y *Scielo*, de programas de salud pública de atención infantil desde el nacimiento, de programas que integrasen odontopediatría y pediatría, y de cartillas odontopediátricas que reflejaran un seguimiento de la salud bucodental desde el nacimiento.

Una vez elaborada la versión preliminar de la cartilla odontopediátrica con la información recopilada, la segunda etapa consistió en la evaluación de su idoneidad, claridad, pertinencia y comprensibilidad semántica por distintos perfiles profesionales y progenitores/tutores en julio de 2019. Para ello se realizó un muestreo de conveniencia de profesionales en activo de odontopediatría, odontología general y pediatría del Servicio Murciano de Salud, sin conocimiento previo de la cartilla, y de progenitores o tutores que tuvieran a su cargo al menos un niño o niña de edad comprendida entre 0 y 36 meses.

A todos los profesionales sanitarios y a los progenitores/tutores se les facilitó vía e-mail la cartilla preliminar junto con un formulario de encuesta (Anexo 1) para trasladar sus opiniones tras haber leído y analizado las figuras y los textos. La encuesta constaba de catorce preguntas en las que, además de los datos demográficos del participante (preguntas 1 a 4), se preguntaba por la claridad de las ilustraciones tanto dentro como fuera del ámbito odontopediátrico (preguntas 5 a 7), y por la claridad de los textos, si podían llegar a motivar a los padres y si podría contribuir a mejorar tanto hábitos de higiene como de dieta (preguntas 8 a 12). También se preguntó si la cartilla recogía todos los datos necesarios para la atención bucodental de niños de 0 a 36 meses (pregunta 13). Por último, en la pregunta 14 se solicitó que reflejaran cualquier sugerencia o modificación que se

pudiera realizar en la cartilla. Aquellos que no comprendieron el texto, ilustraciones o alguna de las preguntas de la encuesta, tuvieron la posibilidad de ponerse en contacto con los autores para poder solucionarlo.

Tras incluir las modificaciones y sugerencias, los odontopediatras autores del diseño decidieron modificar algunas ilustraciones para que fueran más comprensibles. La versión final de la cartilla odontopediátrica se envió al servicio de publicaciones de la Universidad de Murcia (EDITUM-Ediciones de la Universidad de Murcia), quienes realizaron el trabajo de diseño y maquetación de las imágenes (material suplementario).

Las variables cualitativas se describieron como frecuencias y porcentajes. Este estudio fue aprobado por la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia (ID: 2588/2019).

## RESULTADOS

La revisión bibliográfica permitió identificar distintos estudios y programas nacionales e internacionales relacionados con la atención y control de los niños desde su nacimiento<sup>11,14-16</sup>, alguno de los cuales integraba odontopediatría y pediatría (como el de Ferro y col de 2011)<sup>17</sup>. También se localizaron cartillas odontopediátricas que, al igual que en las existentes en pediatría, reflejaban un seguimiento de la salud bucodental desde el nacimiento (como la guía para embarazo e infancia temprana de Massachusetts)<sup>18</sup>.

Como resultado de la información recopilada en esta primera etapa del estudio, se diseñó la versión preliminar de la cartilla odontopediátrica.

En la segunda etapa, su diseño fue evaluado por 10 progenitores/tutores y 30 profesionales de la salud cuyas características se resumen en la tabla 1. Los evaluadores fueron en su gran mayoría mujeres (72,5%), predominando en todos los grupos excepto en el de odontólogos generales. En la mayoría de los grupos, los evaluadores se hallaban en un rango de edad comprendido entre los 20 y los 40 años, excepto en el de pediatras; el único progenitor varón tenía más de 40 años.

**Tabla 1.** Características de los evaluadores por edad y años de experiencia

Perfil	Edad				Años de experiencia		
	20-30	31-40	41-50	> 50	≤ 10	11-20	> 20
<b>Odontopediatras (n = 10)</b>							
Mujeres 10 (100%)	5	5	-	-	8	2	-
<b>Odontólogos generales (n = 10)</b>							
Mujeres 4 (40%)	1	3	-	-	3	1	-
Hombres 6 (60%)	4	1	-	1	-	5	1
<b>Pediatras (n = 10)</b>							
Mujeres 6 (60%)	-	4	1	1	3	2	1
Hombres 4 (40%)	-	-	1	3	-	3	1
<b>Progenitores o tutores (n = 10)</b>							
Mujeres 9 (90%)	-	8	1	-	No procede		
Hombres 1 (10%)	-	-	1	-			
	10 (25%)	21 (52,5%)	4 (10%)	5 (12,5%)	14 (46,7%)	13 (43,3%)	3 (10%)

**Tabla 2.** Porcentaje de evaluadores que mostraron su acuerdo con las preguntas 8 a 13 de la encuesta

Pregunta	Odontopediatras	Odontólogos generales	Pediatras	Padres/tutores
8 ¿Los textos son claros y comprensibles?	100%	100%	90%	ns/nc
9 ¿Las ilustraciones y textos motivan a los padres?	100%	100%	90%	ns/nc
10 ¿La cartilla es aplicables en el ámbito de la clínica odontopediátrica?	100%	ns/nc	ns/nc	ns/nc
11 ¿La información para los padres les ayudará a cambiar hábitos de higiene?	100%	100%	100%	ns/nc
12 ¿La información para los padres les ayudará a cambiar hábitos de dieta?	100%	90%	90%	ns/nc
13 ¿La cartilla recoge toda la información necesaria para la atención de niños de 0-36 meses?	100%	100%	100%	ns/nc

ns/nc: no sabe/no contesta.

Los 40 evaluadores que participaron en este estudio devolvieron la encuesta cumplimentada. Las preguntas 5 a 7 se referían a las imágenes; todos los participantes consideraron que las ilustraciones de la cartilla eran apropiadas en contenido y compatibles tanto con el personal no sanitario

como con el personal sanitario ajeno a la odontología. Las respuestas a las preguntas 8 a 13 fueron positivas por parte de prácticamente todos los evaluadores (Tabla 2).

La mayoría de los odontopediatras (n = 7) y de los odontólogos generales (n = 6) y la mitad de los progenitores/tutores (n = 5)

**Tabla 3.** Respuesta a la pregunta 14 de la encuesta (sugerencias)

Perfil del evaluador	Sugerencias
<b>Odontopediatras</b>	Cambiar el dibujo de la portada Enfatizar las técnicas de higiene y cepillado en niños de 0 a 36 meses Especificar más detalladamente un dieta menos cariogénica No enjuagarse tras el cepillado Recaltar que los hijos siguen los ejemplos de sus padres
<b>Odontólogos generales</b>	Abrir un apartado para poder diagnosticar y clasificar las maloclusiones de forma temprana Explicar el uso de arcos dentales Cambiar el dibujo de la portada Especificar que los primeros molares salen antes de caer los dientes deciduos Recaltar los hábitos de dieta
<b>Pediatras</b>	Cambiar el dibujo de la portada Apuntar si el bebé mastica alimentos y especificar cuáles Especificar el uso de dedo o chupete Eliminar la profesión de los padres y los defectos de esmalte en menores de 6 meses Adjuntar en nombre la de enfermera pediátrica en la cartilla Cuidados de la encía antes de la erupción dental Ampliar las opciones de alimentación ( <i>biberón + alimentación complementaria o lactancia materna/ lactancia mixta/ lactancia artificial/ inicio de alimentación complementaria</i> )
<b>Progenitores o tutores</b>	Cuidados de la encía antes de la erupción dental Entregar la cartilla a la matrona Entregar la cartilla a los padres antes del nacimiento Hacer referencia a otro tipo de alimentación

realizaron sugerencias (Tabla 3). Solo un pediatra realizó sugerencias, entre ellas que en la cartilla se incluyera información relativa al tipo de dieta seguida por el niño a partir de los seis meses, ya que es relevante para conocer si realiza la masticación de alimentos duros, que proporcionaría un adecuado desarrollo de los maxilares.

La versión final de la cartilla odontopediátrica (material suplementario) tiene una dimensión de 14 x 21 cm. La cartilla tiene 16 páginas, portada y contraportada:

- La página 2 consta de una introducción donde se explica la importancia de la cartilla, así como contenido con enfoque preventivo: realización de talleres y charlas, e información sobre dieta, cepillado y flúor.
- En las páginas 3 y 4 se recogen los datos personales del niño y de los padres y sus antecedentes médicos: filiación del niño, grupo sanguíneo, re-

- sultados del test de APGAR, hospital y centro de salud de referencia, nombre del pediatra, filiación e información materna (por ejemplo, cómo transcurrieron el embarazo y el parto) y datos del padre (datos de filiación y antecedentes de salud). También se recoge información sobre el tipo de lactancia que se esté llevando a cabo.
- En las páginas 5 a 11 hay espacio para reflejar las anotaciones de los controles del niño a los 2, 4, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses, controles que fueron ajustados para que coincidieran con los meses de las revisiones del niño sano de los programas de salud pediátrica de la mayor parte de comunidades autónomas de España, entre ellos el de la Región de Murcia. Se separaron por rangos de edad para establecer un correcto seguimiento odontopediátrico en las fases más tempranas

de la vida, por similitud la de los programas pediátricos anteriormente mencionados, para que se pudieran registrar todas las informaciones relacionadas con la salud oral del niño: posibles patologías orales presentes y cuidados bucodentales aplicados hasta el momento de la revisión oral. Este contenido tiene enfoque curativo para aquellos bebés que ya presenten patologías orales, como defectos del esmalte detectados antes de la erupción del diente.

- La página 12 contiene un esquema de la dentición temporal en el que los padres/ tutores pueden anotar la fecha de erupción de los dientes temporales de su niño o niña.

## DISCUSIÓN

La necesidad de un material educativo, preventivo y de cuidados para la unidad de atención odontológica para bebés del Máster de OII de la Universidad de Murcia (UMU), perteneciente a la COU del Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia, llevó a la búsqueda de la elaboración una cartilla de odontopediatría desde el nacimiento. Se realizó una búsqueda bibliográfica para investigar la existencia en la literatura de material similar al nuestro para ser empleado en nuestra clínica. Las pocas cartillas encontradas no presentaban todas las características que se consideraban importantes para que nuestro proyecto fuera eficaz, como la coincidencia en la periodicidad entre las revisiones pediátricas y odontopediátricas, o la inclusión en la cartilla sobre consejos higiénico-dietéticos para promover una buena salud oral en niños.

La participación desde el momento del nacimiento en programas de prevención es de suma importancia, pero se deben tener en cuenta valores socioeconómicos, de actitud y comportamiento y que tengan relación con los aspectos de la salud bucal de la comunidad<sup>19</sup>. El establecimiento de esta atención temprana oral requiere una conducta adecuada y continuada por parte

de los progenitores/tutores, los pediatras y los odontopediatras, por lo que es necesario motivarlos a fin de conseguir su participación<sup>15,20</sup>. Los progenitores/tutores que han recibido información sobre la salud oral de su bebé tienen conocimiento sobre los factores que influyen en la aparición de la caries dental, lo que puede influir positivamente sobre la higiene oral del bebé, su primera visita al dentista o el tiempo de lactancia materno<sup>21</sup>. Esta información es la que contiene nuestra cartilla odontopediátrica.

A este enfoque preventivo, como el de nuestra cartilla, también se hace mención en el trabajo de Nowak y Quiñonez de 2011, que trata el cambio de concepto sobre la prevención primaria de la salud oral, cuyo mantenimiento comenzaba con los progenitores/tutores y con la aparición del primer diente del bebé; también describieron su falta de aceptación por parte de los médicos<sup>22</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio se ha conseguido una buena aceptación de la cartilla elaborada por parte de los pediatras, incluso empezando la primera consulta a los dos meses y no en el primer año de vida o cuando salga el primer diente, como indican gran parte de las guías o recomendaciones encontradas<sup>10,16,18</sup>. La guía *Oral Health Practice Guidelines for Pregnancy and Early Childhood* de la Universidad de Massachusetts de 2016 también está enfocada hacia la prevención, estableciendo pautas y consejos respecto al cuidado oral durante el embarazo y en la primera infancia<sup>18</sup>. Esta misma información con un enfoque preventivo se recoge en el manual del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Nueva York, *MICHHC Oral Health Manual and Toolkit*<sup>16</sup>.

No se ha encontrado en la revisión bibliográfica realizada ninguna guía específica que mencione el seguimiento en niños de 0 a 36 meses. El *MICHHC Oral Health Manual and Toolkit* recalca que la primera consulta con el dentista debe realizarse antes de cumplir el primer año de vida<sup>16</sup>, pero no recoge información comparable a la de la cartilla odontopediátrica ni un espacio habilitado para reflejar las necesidades odontopediátricas y llevar a cabo un seguimiento individualizado de cada niño.

En todas las comunidades autónomas de España se realiza un control pediátrico desde que nace el bebé, pero no existe un control odontopediátrico a pesar de que la salud oral no debe ser tratada de forma independiente a la salud general del bebé. En consecuencia, muchos de los bebés llegan demasiado tarde a la unidad de atención odontológica para bebés del máster de OII de la COU, pues presentan caries en estadio avanzado.

En relación a su enfoque curativo, la confección de una cartilla odontopediátrica desde el nacimiento, con las mismas fechas que las revisiones pediátricas periódicas, simplificaría la asistencia a dichas revisiones de los niños, llegando en el futuro a hacerse necesaria la fusión de la cartilla de salud general y la de salud oral en una única cartilla del sistema público de salud, y recibiendo los niños los tratamientos odontopediátricos, en el caso de ser necesarios, por los odontólogos de estos sistemas de salud.

Un material educativo y preventivo eficazmente realizado puede modificar la realidad de una población y, junto a la utilización de todos los métodos curativos disponibles, dar la oportunidad a todos los niños de nacer y crecer sin caries, intentando alcanzar nuestro objetivo principal, niños con *cero caries*<sup>13</sup>.

Otro factor importante de esta cartilla, es que permite a los padres participar y tener en su poder el registro y seguimiento de todos los tratamientos realizados, sean curativos, preventivos o educativos, generando complicidad y responsabilidad.

Como conclusión, podemos afirmar que, tras su diseño preliminar y posterior evaluación, se ha creado una cartilla odontopediátrica que parece adecuada para realizar el seguimiento de la salud bucodental infantil desde el nacimiento hasta los tres años de edad y que incluye información sobre hábitos higiénicos y dietéticos preventivos. Se está empleando en la unidad de atención odontológica infantil de la COU de Murcia, y estudios posteriores indicarán si es adecuada para ser implementada en los servicios de salud autonómicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Oral Health Programme (2000). Global data on dental caries prevalence (DMFT) in children aged 12 years / Global Oral Data Bank, Oral Health/Area Profile Programme. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66520>
2. SEOW WK. Early childhood caries. *Pediatr Clin North Am* 2018; 65: 941-954. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.05.004>
3. KIRTHIGA M, MURUGAN M, SAIKIA A, KIRUBAKARAN R. Risk factors for early childhood caries: a systematic review and meta-analysis of case control and cohort studies. *Pediatr Dent* 2019; 41: 95-112.
4. SELWITZ RH, ISMAIL AI, PITTS NB. Dental caries. *Lancet* 2007; 369: 51-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60031-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60031-2)
5. SALANITRI S, SEOW WK. Developmental enamel defects in the primary dentition: aetiology and clinical management. *Aust Dent J* 2013; 58: 133-140. <https://doi.org/10.1111/adj.12039>
6. GONZÁLEZ-CHÁVEZ RP, GARCÍA-RUPAYA CR. Comparison of two educational programs and its influence in oral health of preschool children. *Kiru* 2013; 10: 18-25.
7. LIVNY A, SGAN-COHEN HD. A review of a community program aimed at preventing early childhood caries among Jerusalem infants—a brief communication. *J Public Health Dent* 2007; 67: 78-82.
8. SPLIETH CH, NOURALLAH AW, KÖNIG KG. Caries prevention programs for groups: out of fashion or up to date? *Clin Oral Investig* 2004; 8: 6-10.
9. MOSCARDINI VILELA M, DÍAZ HUAMÁN S, DE ROSSI M, NELSON-FILHO P, DE ROSSI A. Odontología para bebés: una posibilidad práctica de promoción de salud bucal. *Revista de Odontopediatría Latinoamericana* 2017; 7: 116-126. <https://doi.org/10.47990/alop.v7i2.139>
10. Guideline on periodicity of examination, preventive dental services, anticipatory guidance/counseling, and oral treatment for infants, children, and adolescents. *Pediatr Dent* 2016; 38: 133-141.
11. LEMOS LVFM, ZUANON ACC, MYAKI SI, WALTER LR DE F. Dental caries in children participating in a dentistry for infants program. *Einstein (São Paulo)* 2011; 9: 503-507. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082011A02184>
12. BONECKER MJ. Abordagem odontopediátrica integral em clínica de bebês. *Rev Ass Paul Cirurg Dent* 1995; 49: 307-310.

13. MAGALHÃES AC, RIOS D, HONÓRIO HM, MACHADO MADAM. Estratégias educativas-preventivas para a promoção de saúde bucal na primeira infância. *Odontologia Clín-Cientif* 2009; 8: 245-249.
14. WAGNER Y, GREINER S, HEINRICH-WELTZIEN R. Evaluation of an oral health promotion program at the time of birth on dental caries in 5-year-old children in Vorarlberg, Austria. *Community Dent Oral Epidemiol* 2014; 42: 160-169. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12072>
15. PINTO JM, CHÁVEZ DB, NAVARRETE C. Salud bucal en el primer año de vida. Revisión de la literatura y protocolo de atención odontológica al bebé. *ODOUS Cientifica* 2018; 19: 60-72.
16. US Department of Health and Human Services Oral Health Coordinating Committee. US Department of Health and Human Services. Oral health strategic framework 2014-2017. *Public Health Rep* 2016; 131: 242-257.
17. FERRO RL, BONOW MLM, ROMANO AR, TORRIANI DD. Integração entre pediatria e odontopediatria: uma abordagem transdisciplinar na saúde bucal infantil. *Rev AMRIGS* 2011; 55: 31-36.
18. Division of Maternal and Child Health Research and Analysis. Bureau of Family Health and Nutrition. Department of Public Health. Commonwealth of Massachusetts. Massachusetts oral health practice guidelines for pregnancy and early childhood. <https://www.mass.gov/service-details/massachusetts-oral-health-practice-guidelines-for-pregnancy-and-early-childhood>
19. LEMOS LVFM, MYAKI SI, WALTER LR DE F, ZUANON ACC. Oral health promotion in early childhood: age of joining preventive program and behavioral aspects. *Einstein (São Paulo)* 2014; 12: 6-10. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082014ao2895>
20. DELGADO MURCIA C. Influencia de un programa motivacional en niños campesinos entre siete y doce años de edad. *Revista CES Odontología* 1996; 9: 29-34.
21. RIGO L, DALAZEN J, GARBIN RR. Impact of dental orientation given to mothers during pregnancy on oral health of their children. *Einstein (São Paulo)* 2016; 14: 219-225. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3616>
22. NOWAK AJ, QUIÑONEZ RB. Visionaries or dreamers? The story of infant oral health. *Pediatr Dent* 2011; 33: 144-152.
23. DE OLIVEIRA SC, LOPES MV DE O, FERNANDES AFC. Development and validation of an educational booklet for healthy eating during pregnancy. *Rev Lat Am Enfermagem* 2014; 22: 611-620. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.3313.2459>

## Safety considerations during prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), through a review of systematic reviews

### *Consideraciones de seguridad en la prescripción de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), a través de una revisión de revisiones sistemáticas*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0965>

A. Olry de Labry Lima<sup>1,2,3</sup>, E. Salamanca-Fernández<sup>2,3,4</sup>, E.J. Alegre del Rey<sup>5</sup>,  
A. Matas Hoces<sup>1,6</sup>, M.Á. González Vera<sup>7</sup>, C. Bermúdez Tamayo<sup>1,2,3</sup>

#### ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used drugs worldwide. This makes it necessary to carry out a comprehensive synthesis of the available evidence on the safe and adequate prescription of NSAIDs in patients with cardiovascular disease, chronic kidney disease, hypertension, heart failure or liver cirrhosis and in general population. For this, a review of systematic reviews was carried out. Data extraction and analysis were performed independently by two reviewers and a narrative synthesis of the results was carried out. The use of NSAIDs is associated with a significantly higher probability of hepatotoxicity and kidney damage, as well as increased risk of exacerbation of heart failure. Taking into account the increased cardiovascular, liver and kidney risk, the prescription of NSAIDs should be carried out with caution, considering the treatment duration and the patient's situation. For this reason, patients should be informed about their possible health consequences as well as ensuring adequate monitoring of them.

**Keywords.** NSAIDs. Cardiovascular disease. Hypertension. Umbrella review.

#### RESUMEN

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se encuentran entre los medicamentos más consumidos mundialmente. Esto hace necesario realizar una síntesis amplia de la evidencia disponible sobre la prescripción segura y adecuada de AINEs en pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, hipertensión, insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática y en población general. Para ello se ha realizado una revisión de revisiones sistemáticas. El uso de AINEs se asoció a una probabilidad significativamente mayor de hepatotoxicidad y daño renal y un mayor riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardíaca. Teniendo en cuenta el aumento del riesgo cardiovascular, hepático y renal, la prescripción de AINEs debe realizarse con cautela, considerando la duración del tratamiento y la situación del paciente. Por ello, se debe informar a los pacientes sobre sus posibles consecuencias para la salud así como garantizar un seguimiento adecuado de los mismos.

**Palabras clave.** AINEs. Enfermedad cardiovascular. Hipertensión. Revisión paraguas.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2021; 44 (2): 261-273

1. Andalusian School of Public Health (EASP). Campus Universitario de Cartuja. Granada. Spain.
2. CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP). Spain.
3. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada. Spain.
4. Radiology and Physical Medicine Department. University of Granada. Granada. Spain.
5. Pharmacy Service. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz. Spain.
6. CADIME: Andalusian Medicine Information Center. Granada. Spain.
7. Farmacia del Puente. Pinos Puente. Granada. Spain.

#### Corresponding author:

Elena Salamanca-Fernández  
Radiology and Physical Medicine Department  
University of Granada  
Campus Universitario de Cartuja  
C/ Cuesta del Observatorio, 4  
18080 Granada  
Spain  
E-mail: esalamanca@ugr.es

#### Funding:

This study was financed by Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (Exp. PIN-0155-2017)

Received: September, 11, 2020

Revised: December, 10, 2020

Accepted: April, 26, 2021

## BACKGROUND

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a heterogeneous group of drugs that are among the most widely used due to their anti-inflammatory, analgesic and antipyretic action<sup>1</sup>. The most commonly used drug is ibuprofen, followed by naproxen<sup>2</sup>. Patients with chronic pain are one of the most frequent users of NSAIDs. The World Health Organization (WHO) introduced the *analgesic ladder* for cancer pain<sup>3</sup>, which later extended to chronic non-malignant pain. In this scale, NSAIDs are described as the main option for the management of pain in the first step of the ladder, and as a complementary medication in the second and third steps, adding weak or strong opioids and adjuvants<sup>4</sup>.

It must be taken into account that NSAIDs are considered inappropriate in 25% of patients, and in 50% in patients aged over 65; the probability that the prescription is inappropriate is five times higher in this age group<sup>5</sup>. Several clinical practice guidelines warn about prescribing NSAIDs to patients with cardiovascular disease, chronic kidney disease, hypertension, heart failure and cirrhosis; and recommend caution if the prescription of NSAIDs is necessary<sup>1,6</sup>. The authors have not found in the scientific literature a document that synthesizes the evidence on the different aspects of the safety of NSAIDs.

For all that, this study aims at providing a wide synthesis of the available evidence regarding the safety of NSAIDs in patients with cardiovascular disease, chronic kidney disease, hypertension, heart failure, or liver cirrhosis.

## METHODS

An umbrella review (review of existing systematic reviews and meta-analyses) was carried out<sup>7</sup>. The PICO model was followed for this review:

- P (population): patients with cardiovascular comorbidities or at risk of suffering complications, and general population
- I (intervention): use of NSAIDs

- C (comparison): any
- O (outcome): safety.

The databases consulted were Medline, Embase, Scopus and the Cochrane Library. The search was complemented with the following resources: Google Scholar and the Spanish Network of Health Technology Assessment Agencies<sup>8</sup>. In addition, the reference lists of the identified articles were examined. The search strategy adopted for the different databases was validated by a librarian specialized in Public Health (Appendix 1) and was updated to 1st July, 2019. To maximize search sensitivity, two searches were carried out in parallel, with and without review filter (SIGN). The literature search was complemented by other databases and grey literature. The writing process of this umbrella review was done following an adaptation of the guide published by Bougioukas *et al.*<sup>9</sup>.

Inclusion criteria: systematic reviews (SR) and meta-analyses offering relevant information concerning the object of the study, reviews written in English or Spanish, with no publication date restrictions; when two reviews with similar objectives were located, the most recently published one was selected. Exclusion criteria: original article, editorial or commentary, animal/laboratory study, or NSAID exposure not clear.

References were stored in Mendeley reference manager and reviewed to identify potentially relevant documents. Two reviewers independently screened titles (AOL and ESF) and abstracts to determine whether the documents met the inclusion criteria; those that met the criteria were kept as potential documents (first screening step) (Appendix 2). Additional references were obtained after screening by cross-checking the references of previously identified documents. Both reviewers then independently evaluated the papers selected for full-text examination (second screening step). A third independent reviewer (CBT) resolved any discrepancies during both screening processes. The analysis of the content was performed according to categories related to the different predefined populations. Finally, a narrative synthesis was done.

A measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR)<sup>10</sup> was chosen to

assess the quality of the reviews included in our umbrella review. AMSTAR was developed to evaluate SR of randomized trials and allows a more detailed evaluation of SR that also include non-randomized studies of health interventions, which are increasingly incorporated into SR.

## RESULTS

The search identified a total of 1,406 references (Fig. 1). After a first reading of titles and abstracts, a total of 103 reviews were selected to the next step for full-text screening to ensure articles met all eligibility criteria. Finally, 22 articles were included in this overview (Table 1). The authors reviewed the possibility of performing a meta-analysis with the results of the articles included in this review; however, it was not possible due to the differences in the populations of the included reviews.

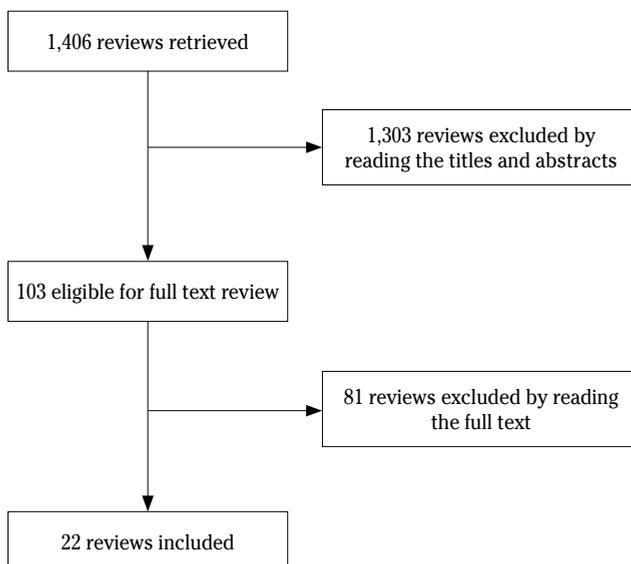
### Patients with risk of hepatotoxicity

Sriuttha *et al.*<sup>11</sup> included 18 randomised controlled trials (RCT) (n=45,705 subjects) that evaluated the risk of hepato-

toxicity associated with NSAIDs. Length of the studies ranged from four weeks or less for four studies (22.2%), six weeks for one study (5.6%), 12 weeks for six studies (33.3%), and 16 weeks or longer for seven studies (38.9%). Indication of NSAIDs corresponded to osteoarthritis (13 studies) and for rheumatoid arthritis (five studies). A total of eight studies describing the use of three NSAIDs (celecoxib, etoricoxib and diclofenac) reported clinically significant hepatotoxicity, with diclofenac showing the highest proportion of hepatotoxic events (range  $0.015 \times 10^{-2}$ – $4.3 \times 10^{-2}$ , followed by celecoxib (range  $0.13 \times 10^{-2}$ – $0.38 \times 10^{-2}$ ), and etoricoxib (range  $0.005 \times 10^{-2}$ – $0.930 \times 10^{-2}$ ).

### Patients with risk of chronic kidney disease (CKD)

Nderitu *et al.* review<sup>12</sup> included seven studies, of which three were included in the meta-analysis. This study found that the use of NSAIDs in regular doses did not significantly affect the risk of accelerated progression of CKD (OR=0.96; 95%CI: 0.86-1.07), but the use of high doses of NSAIDs increased the risk of accelerating the progression of CKD (OR=1.26; 95%CI: 1.06-1.50).



**Figure 1.** Flow diagram of the review included in the study.

**Table 1.** Characteristics of the systematic reviews and meta-analysis included in this umbrella review

Authors	Studies included in the review
Sriutha <i>et al.</i> <sup>11</sup>	18 RCT (45,705 participants)
Nderitu <i>et al.</i> <sup>12</sup>	7 studies: 5 CO, 1 CC, 1 CS
Zhang <i>et al.</i> <sup>13</sup>	15 studies: – 10 studies with general population (n = 1,609,136): 5 nCC, 5 CC – 5 studies with chronic renal failure patients (n = 106,681), CC
Asghar <i>et al.</i> <sup>14</sup>	19 studies: 12 CC, 4 CO, 3 RCT
Yaxley <i>et al.</i> <sup>15</sup> ,	9 studies: 5 CO, 4 CC (12,418 participants and 23,877 controls)
Villa <i>et al.</i> <sup>16</sup>	19 studies
Ungprasert <i>et al.</i> <sup>17</sup>	7 studies: 4 CC, 3 CO (7,543,805 participants)
Liu <i>et al.</i> <sup>18</sup>	5 studies: 3 CC, 2 CO
Seshasai <i>et al.</i> <sup>19</sup>	9 RCT (over 100,000 participants)
Whitlock <i>et al.</i> <sup>20</sup>	7 studies: 6 CO, 1 RCT
Boulakh <i>et al.</i> <sup>21</sup>	14 studies: 2 dbRT, 10 CO, 2 CC
Ungprasert <i>et al.</i> <sup>22</sup>	6 studies: 3 CC, 3 CO
García Rodríguez <i>et al.</i> <sup>23</sup>	4 CO, 2 nCC
Salvo <i>et al.</i> <sup>24</sup>	29 MA
Scott <i>et al.</i> <sup>25</sup>	21 studies: 5 CC, 2 CO, 12 RCT
Varas-Lorenzo <i>et al.</i> <sup>26</sup>	25 studies: 8 CO, 14 nCC, 3 CC
McGettigan <i>et al.</i> <sup>27</sup>	51 studies: – 30 CC (184,946 cardiovascular events) – 21 CO (2.7×10 <sup>6</sup> exposed individuals).
Mackenzie <i>et al.</i> <sup>28</sup>	17 RCT
Major <i>et al.</i> <sup>29</sup>	3 clinical trials (4,468 participants and 16,740 person-years of follow-up)
Luni <i>et al.</i> <sup>30</sup>	6 studies: 1 CO, 5 CC
Lee <i>et al.</i> <sup>31</sup>	4 RCT
Bem <i>et al.</i> <sup>32</sup>	28 controlled studies

RCT: randomized clinical trial; CO: cohort; CC: case-control; CS: cross-sectional; nCC: nested case-control in a cohort; dbRT: randomized double-blind trial; MA: meta-analysis.

The second review<sup>13</sup> examined the risk of acute kidney injury (AKI) - defined by: change in estimated glomerular filtration rate (eGFR) or creatinine clearance (CrCl) or serum creatinine (SCr) associated with NSAIDs in the general population and in those with pre-existing CKD. This review included 10 articles targeting the general population (1,609,136 participants), of which were performed with patients with chronic renal failure (n = 106,681). Regarding the design, five were case-control studies and the rest were nested case-control studies. Eight of the 10 studies targeting the general population showed a significant association between exposure to NSAIDs and kidney damage. The meta-analysis showed an OR = 1.73 (95%CI: 1.44-2.07), although a high heterogeneity was found ( $I_2 = 89\%$ ,  $p$

<0.001). In the case of patients with kidney disease, four of the five studies showed a significant association (OR = 1.63; 95%CI: 1.22-2.19;  $I_2 = 71\%$ ). In the subgroup analysis, it was found that a greater cyclooxygenase-2 (COX-2) selectivity was associated with a lower risk of AKI. Similar results were shown in the review of Asghar *et al.*<sup>14</sup>, which demonstrated that meloxicam did not elevate renal risk (OR = 0.99; 95%CI: 0.72-1.35) in general population.

In order to assess the relation between NSAIDs and analgesic nephropathy, a total of nine studies were included (12,418 participants and 23,877 controls) in Yaxley *et al.* review<sup>15</sup>, and only one of the nine included studies found a relation between the chronic use of NSAID and analgesic nephropathy (OR = 2.1; 95%CI: 1.1-4.1).

### Patients on antihypertensive treatment

A review to assess the interaction between antihypertensives and NSAIDs (n=19 studies) found 21 pharmacodynamic interactions, which according to their clinical relevance were classified in level-2 high risk (76.2%) and level-3 medium risk (23.8%). Results showed that some NSAIDs might attenuate the effectiveness of antihypertensive treatment, especially with angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, beta-blockers and angiotensin receptor blockers. There was no evidence of effect modification of calcium channel antagonists, especially dihydropyridine, by concurrent use of NSAIDs<sup>16</sup>.

### Patients with cardiovascular disease (CVD) – Primary prevention

Unprasert *et al.*<sup>17</sup> reviewed the association between the use of NSAIDs and the incidence of heart failure (n=7 studies with 7,543,805 participants). A significantly higher risk of developing heart failure was found with the use of NSAIDs (RR=1.17; 95%CI: 1.01-1.36; I<sub>2</sub>=53%). When performing the subgroup analysis, a higher risk of heart failure was found among the users of conventional NSAIDs (RR=1.35; 95%CI: 1.15-1.57; I<sub>2</sub>=0%), but not among COX-2 specific inhibitors (COXIB) users (RR=1.03; 95%CI: 0.92-1.16; I<sub>2</sub>=0%). The use of NSAIDs<sup>18</sup>, excluding aspirin, was associated with a 12% increased risk for atrial fibrillation (RR=1.12; 95%CI: 1.06-1.18; I<sub>2</sub>=65%) in five studies (three case-controls and two cohorts). Selective NSAIDs showed an increased risk of atrial fibrillation (RR=1.24; 95%CI: 1.18-1.30).

Another systematic review<sup>19</sup>, involving over 100,000 participants and with a mean follow-up of 6.0 years, concluded that aspirin treatment reduced total CVD events (OR=0.90; 95%CI: 0.85-0.96; NNT=120), driven primarily by reductions in non-fatal myocardial infarction (OR=0.80; 95%CI: 0.67-0.96; NNT=162), and no significant reduction was found in CVD death (OR=0.99; 95%CI: 0.85-1.15). In secondary prevention, this review found that the aspirin in prophylactic

treatment does not lead to reductions in cardiovascular death.

With regard to the use of aspirin, another SR concluded that an intervention of very low-dose aspirin ( $\leq 100$  mg daily or every other day) could increase haemorrhagic stroke risk although results are not statistically significant (OR=1.27; 95%CI: 0.96-1.68)<sup>20</sup>.

### Patients with CVD – Secondary prevention

Regarding population with myocardial infarction, Boulakh *et al.*<sup>21</sup> included a total of 14 articles, with a follow-up between 30 days and 15 years. This review showed a clear relationship between the use of NSAIDs and re-infarction and death in patients with previous myocardial infarction. Ten of the included studies analysed re-infarction and death and provided evidence of a clear relationship between the use of NSAIDs and re-infarction and death in patients with previous myocardial infarction, being the risk higher with celecoxib, ibuprofen and diclofenac than with naproxen. Naproxen showed the lowest risk of cardiovascular death: in one study the HR was 1.27 (95%CI: 1.01-1.59) and in other they found no association to death or recurrent infarction when the patients were treated with naproxen and ibuprofen.

In relation to heart failure, the review of Unprasert *et al.*<sup>22</sup> found that in patients with heart failure, the use of conventional NSAIDs was associated with an increased risk of exacerbation of heart failure (RR=1.39; 95%CI: 1.20-1.62). In concordance with these findings, Liu *et al.*<sup>18</sup> found an increased risk for atrial fibrillation (RR=1.82; 95%CI: 1.42-2.32) in patients under treatment with NSAIDs. Patients with CKD also showed an increased risk for atrial fibrillation (RR=1.58; 95%CI: 1.34-1.85).

### Patients with CVD – General population

SR by García-Rodríguez *et al.*<sup>23</sup> included six studies with different proportions of patients in secondary prevention. The review

concluded that the overall effect of NSAIDs for fatal and non-fatal myocardial infarction was RR = 1.21 (95%CI: 1.07-1.37), being the risk for non-fatal myocardial infarction higher than the risk for fatal myocardial infarction (RR = 1.30; 95%CI: 1.20-1.41 *vs.* RR = 1.02; 95%CI: 0.89-1.17).

To estimate incidence rates for cardiovascular adverse events associated with the use of NSAIDs, a total of 29 meta-analyses were analysed by Salvo *et al.*<sup>24</sup>, providing 109 incidence rates. Cumulative incidence rates for myocardial infarction ranged from 0.12-1.35% for celecoxib, 0.24-0.66% for etoricoxib, 0.09-0.37% for lumiracoxib, 0.30-0.89% for rofecoxib, and 0.11-0.61% for valdecoxib; there was a single estimate for parecoxib/valdecoxib combination (0.58%). Moreover, cumulative incidence rates for stroke ranged from 0.02 to 0.79% for celecoxib and from 0.06 to 0.34% for lumiracoxib; there was a single estimate for rofecoxib (0.12%) and for valdecoxib (0.18%).

Scott *et al.*<sup>25</sup> concluded that NSAIDs increased the risk of heart failure by 30-100%. The absolute risk is small; less than one patient developed heart failure attributable to NSAIDs per hundred patient-years of treatment. These risks were relatively small and similar with conventional NSAIDs and COX-IBs (OR = 1.14; 95%CI: 0.85-1.53). The risk of heart failure in patients receiving NSAIDs was higher in those with pre-existing heart failure.

Another SR that assessed the risk of acute myocardial infarction (AMI) associated with the use of individual NSAIDs in 25 studies (100,000 AMI events)<sup>26</sup>, included low-medium to high risk patients according to the prior history of myocardial infarction or coronary heart disease. There were no statistically significant differences of AMI ranged from naproxen, followed by celecoxib and ibuprofen; while an increased risk was shown for indomethacin (RR = 1.40; 95%CI: 1.21-1.62), etodolac (RR = 1.55; 95%CI: 1.16-2.06), and etoricoxib (RR = 1.97; 95%CI: 1.35-2.89). Furthermore, except for naproxen, a higher risk was associated with higher doses and in people with prior history of coronary heart disease, even for short-time ( $\leq 3$  months) use of the NSAID.

The review conducted by McGettigan *et al.*<sup>27</sup>, including RCTs and observational studies (51 papers), reached similar results.

The review published by Mackenzie *et al.*<sup>28</sup> suggested that there were no significant differences in cardiovascular outcomes between lumiracoxib and placebo or between lumiracoxib and other NSAIDs in patients with osteoarthritis. Accordingly, Asghar *et al.*<sup>14</sup> (with 19 included studies: 12 case-controls, four cohorts and three RCTs) showed that meloxicam was associated with a low increase in composite of vascular and myocardial risk (OR = 1.14; 95%CI: 1.04-1.25), which was mainly vascular in nature (OR = 1.35; 95%CI: 1.18-1.55) as it did not elevate the risk of myocardial infarction (OR = 1.13; 95%CI: 0.98-1.32).

Major *et al.*<sup>29</sup> included three trials with 4,468 participants and 16,740 person-years of follow-up. The review concluded that aspirin did not achieve significant reductions in the risk of major cardiovascular events (RR = 0.92; 95%CI: 0.49-1.73,  $I_2 = 71\%$ ) or mortality (RR = 0.74; 95%CI: 0.55-1.00;  $I_2 = 0\%$ ) compared to the control group which was receiving placebo. Another SR including six observational studies<sup>30</sup> concluded that there was no difference in major adverse cardiovascular events with planned discontinuation of aspirin (OR = 1.17; 95%CI: 0.76-1.81;  $I_2 = 55\%$ ). A SR<sup>31</sup> that included RCTs comparing warfarin and aspirin, carried out in patients with heart failure and normal sinus rhythm, concluded that there were no significant differences in the death-stroke endpoint (RR = 0.94; 95%CI: 0.84-1.06;  $p = 0.31$ ), or death by any cause (RR = 1.01; 95%CI: 0.89-1.14;  $p = 0.89$ ) between warfarin and aspirin. On the contrary, the use of warfarin was associated with a lower risk of any stroke (RR = 0.56; 95%CI: 0.38-0.82,  $p = 0.003$ ) and ischemic stroke (RR = 0.45; 95%CI: 0.24-0.86,  $p = 0.02$ ) compared to aspirin.

Finally, a review<sup>32</sup> assessed the evidence on the effects of different aspirin regimens in terms of timing (chronotherapy) or frequency of dosing in the prevention of cardiovascular disease. In general, the lack of significant differences was highlighted in both primary and secondary prevention to evaluate the evidence.

### Risk of bias in the studies included

The evaluation of methodological quality of the studies included in this review by the AMSTAR scale yielded heterogeneous risk of bias (Table 2). The quality of the re-

view was critically low for 12 of the included reviews (54.5%). In the rest of the cases the quality was low. The issues less addressed were *To provide a list of excluded studies* and *Justify the exclusions (critical) and the sources of funding for the studies included in the review.*

**Table 2.** AMSTAR 2 assessment of the included systematic reviews and meta-analysis

Authors	AMSTAR questions*																Rating	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
Sriutha <i>et al.</i> <sup>11</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	P	-	n/a	n/a	-	-	n/a	√	CL	
Nderitu <i>et al.</i> <sup>12</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	P	-	√	-	√	√	√	√	L	
Zhang <i>et al.</i> <sup>13</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	-	-	√	√	√	√	√	√	L	
Asghar <i>et al.</i> <sup>14</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	-	-	n/a	n/a	-	√	n/a	√	CL	
Yaxley <i>et al.</i> <sup>15</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	-	-	n/a	n/a	-	-	n/a	√	CL	
Villa <i>et al.</i> <sup>16</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	-	-	n/a	n/a	-	-	n/a	√	CL	
Ungprasert <i>et al.</i> <sup>17</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	√	-	√	√	√	√	√	√	CL	
Liu <i>et al.</i> <sup>18</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	√	-	√	√	√	√	√	-	√	L
Seshasai <i>et al.</i> <sup>19</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	√	-	√	√	√	√	√	√	L	
Whitlock <i>et al.</i> <sup>20</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	-	-	n/a	n/a	-	-	n/a	√	CL	
Boulakh <i>et al.</i> <sup>21</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	-	-	n/a	n/a	-	-	n/a	√	CL	
Ungprasert <i>et al.</i> <sup>22</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	√	-	√	√	√	√	√	√	L	
García Rodríguez <i>et al.</i> <sup>23</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	-	-	n/a	n/a	-	√	n/a	√	CL	
Salvo <i>et al.</i> <sup>24</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	√	-	n/a	n/a	√	-	-	√	L	
Scott <i>et al.</i> <sup>25</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	-	√	√	-	-	-	-	√	CL	
Varas-Lorenzo <i>et al.</i> <sup>26</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	√	-	√	√	√	√	√	√	L	
McGettigan <i>et al.</i> <sup>27</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	√	-	n/a	n/a	√	√	n/a	√	L	
Mackenzie <i>et al.</i> <sup>28</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	√	-	√	√	√	-	√	√	L	
Major <i>et al.</i> <sup>29</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	√	-	√	√	√	√	√	√	L	
Luni <i>et al.</i> <sup>30</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	√	-	√	√	√	√	√	√	L	
Lee <i>et al.</i> <sup>31</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	√	-	√	√	-	√	-	√	CL	
Bem <i>et al.</i> <sup>32</sup>	√	P	√	P	√	√	-	P	√	-	n/a	n/a	√	n/a	√	√	L	

\*: 1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? 2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? 3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? 4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? 5. Did the review authors perform study selection in duplicate? 6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? 7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? 8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? 9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? 10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? 11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results? 12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis? 13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review? 14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review? 15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? 16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

Rating overall confidence: H (high): zero or one non-critical weakness; M (moderate): more than one non-critical weakness; L (low): one critical flaw with or without non-critical weaknesses; CL (critically low): more than one critical flaw with or without non-critical weaknesses.

√: yes; P: partial yes; -: no; n/a: not applicable because the study is not a meta-analysis.

## DISCUSSION

This umbrella review can be a useful tool for offering evidence to physicians in the prescription process considering the different aspects of safety and efficacy of NSAIDs<sup>33</sup>.

IT compiling the evidence from 22 existing reviews and meta-analyses highlights the need for caution when prescribing NSAIDs to patients with prior cardiovascular disease, hypertension, at risk of cirrhosis or kidney disease, and general population. Our review found that the use of NSAIDs was associated with an increased likelihood of cardiovascular events<sup>17,18,22,23,25,26,34</sup> and cardiovascular risk<sup>27</sup>. The reviewed evidence showed that NSAIDs were associated with cardiovascular side-effects that increase both systolic and diastolic blood pressure and this may precipitate cardiovascular events<sup>35-38</sup>. It is important to underline that the simultaneous use of NSAIDs and antihypertensives can increase blood pressure levels, generating problems of ineffectiveness of antihypertensive treatments in some patients<sup>16</sup>.

On the other hand, a key element that is generating a great debate in the scientific community is the use of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients. We have found two SR analysing this issue<sup>19,20</sup>, with varying results. Seshasai *et al.*<sup>19</sup> concluded that aspirin treatment reduced total CVD events, driven by reductions in non-fatal myocardial infarction, but no significant reduction was found in CVD death, while Whitlock *et al.*<sup>20</sup> found that an intervention of very low-dose aspirin ( $\leq 100$  mg daily or every other day) could increase haemorrhagic stroke risk although results were not statistically significant.

Although the association between NSAIDs and kidney damage was not clearly established, except for NSAID at high doses, this potential relationship becomes highly relevant if we take into account the wide use of NSAIDs among our community and the fact that 2% of the national health budget is spent on renal replacement therapy<sup>39</sup>.

In general, this overview could be affected by the lack of representability. Many of the studies included in this analysis showed increased risks in general populations by assessment of harms in relative terms (RR or OR), with small absolute differences when they were quantified. Data for risk increment in absolute terms in patients previously affected by renal, hepatic or cardiovascular conditions are lacking in some reviewed studies. In these settings with augmented basal risk, it would be reasonable to assume greater absolute risks if relative increases were at least maintained.

Finally, it is believed that the large number of SR included in this umbrella review provided a good estimation of the state of the art of recommendations for prescribing NSAIDs<sup>41</sup>. Moreover, taking into account the results of the analyses, and that the risks are usually minimised, a cautious attitude must be taken.

Our findings are in line with the guidelines recommending avoidance of NSAIDs in patients with cardiovascular disease, chronic kidney disease, hypertension and cirrhosis. Taking into account the different risk profiles of patients and the differences that exist between the drugs, it is necessary to individualize their use based on the type of process for which they are used and the characteristics of the patient<sup>42</sup>. Caution should therefore be taken when recommending or prescribing NSAIDs and patients should be advised about its potential consequences on health. Proper follow-up should be ensured.

The conclusion of this review of reviews is that the prescription of NSAIDs should continue to be done with caution, taking into account the risk of NSAIDs in high-risk patients. This conclusion is in concordance with other international scientific initiatives such as *Choosing wisely* in the United States<sup>43</sup>, *Do not do*<sup>44</sup> from The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the United Kingdom and *Commitment to the Quality of Scientific Societies*<sup>45</sup> in Spain.

---

### Acknowledgments

To Camila Higuera, librarian EASP.

## REFERENCES

1. LOZA E. AINES en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35: 88-95.
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016. Informe de utilización de medicamentos U/AIN/V1/11/09/2017. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinflamatorios-AINES-periodo-2013-2016.pdf>
3. WELSBY PD. WHO analgesic ladder. Treasure Island: StatPearls Publishing 2008; 284.
4. BREIVIK H, COLLETT B, VENTAFRIDA V, COHEN R, GALLACHER D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287-333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
5. UBEDA A, FERRÁNDIZ ML, MAICAS N, GOMEZ C, BONET M, PERIS JE. [Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria]. *Pharm Pract* 2012; 10: 83-91 <https://doi.org/10.4321/s1886-36552012000200004>
6. RISSER A, DONOVAN D, HEINTZMAN J, PAGE T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician* 2009; 80: 1371-1378.
7. SMITH V, DEVANE D, BEGLEY CM, CLARKE M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 1-6. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-15>
8. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. <https://redets.sanidad.gob.es/>
9. BOUGIOUKAS KI, BOURAS E, APOSTOLIDOU-KIOUTI F, KOKKALI S, ARVANITIDOU M, HAIDICH A-B. Reporting guidelines on how to write a complete and transparent abstract for overviews of systematic reviews of health care interventions. *J Clin Epidemiol* 2019; 106: 70-79. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.10.005>
10. SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, THUKU M, HAMEL C, MORAN J et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
11. SRIUTTHA P, SIRICHANCHUEN B, PERMSUWAN U. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Hepatol* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5253623>
12. NDERITU P, DOOS L, JONES PW, DAVIES SJ, KADAM UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: A systematic review. *Fam Pract* 2013; 30: 247-255. <https://doi.org/10.1093/fampra/cms086>
13. ZHANG X, DONNAN PT, BELL S, GUTHRIE B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017; 18: 256. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0673-8>
14. ASGHAR W, JAMALI F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology* 2014; 23: 1-16. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0225-9>
15. YAXLEY J, LITFIN T. Non-steroidal anti-inflammatories and the development of analgesic nephropathy: a systematic review. *Ren Fail* 2016; 38: 1328-1334. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2016.1216708>
16. VILLA J, CANO A, FRANCO D, MONSALVE M, HINCAPIÉ J, AMARILES P. [Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives]. *Aten Primaria* 2014; 46: 464-474 <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.11.010>
17. UNGPRASERT P, SRIVALI N, THONGPRAYOON C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol* 2016; 39: 111-118. <https://doi.org/10.1002/clc.22502>
18. LIU G, YAN YP, ZHENG XX, XU YL, LU J, HUI RT et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1523-1529. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.08.015>
19. SESHASAI SRK, WIJESURIYA S, SIVAKUMARAN R, NETHERCOTT S, ERQOU S, SATTAR N et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 209-216. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.628>
20. WHITLOCK EP, BURDA BU, WILLIAMS SB, GUIRGUIS-BLAKE JM, EVANS C V. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. preventive

- services task force. *Ann Intern Med* 2016; 164: 826-835. <https://doi.org/10.7326/m15-2112>
21. BOULAKH L, GISLASON GH. Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients after myocardial infarction – a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 1387-1394. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1186648>
  22. UNGPRASERT P, SRIVALI N, KITTANAMONGKOLCHAI W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 685-690. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.09.012>
  23. GARCÍA RODRÍGUEZ LA, GONZÁLEZ-PÉREZ A, BUENO H, HWA J. NSAID use selectively increases the risk of non-fatal myocardial infarction: A systematic review of randomised trials and observational studies. *PLoS One* 2011; 6: e16780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016780>
  24. SALVO F, FOURRIER-RÉGLAT A, BAZIN F, ROBINSON P, RIERA-GUARDIA N, HAAG M *et al.* Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: A systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 855-866. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.45>
  25. SCOTT PA, KINGSLEY GH, SCOTT DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 1102-1107. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.013>
  26. VARAS-LORENZO C, RIERA-GUARDIA N, CALINGAERT B, CASTELLSAGUE J, SALVO F, NICOTRA F *et al.* Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 559-570. <https://doi.org/10.1002/pds.3437>
  27. McGETTIGAN P, HENRY D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011; 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001098>
  28. MACKENZIE IS, WEI L, MACDONALD TM. Cardiovascular safety of lumiracoxib: A meta-analysis of randomised controlled trials in patients with osteoarthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 133-141. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1335-1>
  29. MAJOR RW, OOOZEERALLY I, DAWSON S, RIDDLESTON H, GRAY LJ, BRUNSKILL NJ. Aspirin and cardiovascular primary prevention in non-endstage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016; 251: 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.013>
  30. LUNI FK, RIAZ H, KHAN AR, RIAZ T, HUSNAIN M, RIAZ I BIN *et al.* Clinical outcomes associated with per-operative discontinuation of aspirin in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: 1168-1175. <https://doi.org/10.1002/ccd.26807>
  31. LEE M, SAVER JL, HONG KS, WU HC, OVBIAGELE B. Risk-benefit profile of warfarin versus aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm a meta-analysis. *Circ Hear Fail* 2013; 6: 287-292. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.112.971697>
  32. BEM D, LORDKIPANIDZÉ M, HODGKINSON J, STEVENS S, BAYLISS S, MOORE D *et al.* The effects of different aspirin dosing frequencies and the timing of aspirin intake in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 100: 500-512. <https://doi.org/10.1002/cpt.438>
  33. LANAS A, BENITO P, ALONSO J, HERNÁNDEZ-CRUZ B, BARÓN-ESQUIVIAS G, PEREZ-AISA Á *et al.* [Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: Consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG)]. *Reumatol Clin* 2014; 10: 68-84. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.10.004>
  34. GISLASON GH, KØBER L, SCHJERNING OLSEN A-M, LOCK HANSEN M, TORP-PEDERSEN C, FOSBØL EL *et al.* NSAIDs are associated with increased risk of atrial fibrillation in patients with prior myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother* 2015; 1: 107-114. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv004>
  35. JONES R, RUBIN G, BERENBAUM F, SCHEIMAN J. Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2008; 121: 464-474. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.01.045>
  36. POPE JE, ANDERSON JJ, FELSON DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-484. <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410040045007>
  37. JOHNSON AG, NGUYEN TV, DAY RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011>

38. TRELLE S, REICHENBACH S, WANDEL S, HILDEBRAND P, TSCHANNEN B, VILLIGER PM et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 154. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7086>
39. HOWELL M, WALKER RC, HOWARD K. Cost Effectiveness of dialysis modalities: a systematic review of economic evaluations. *Appl Health Econ Health Policy* 2019. <https://doi.org/10.1007/s40258-018-00455-2>
40. AGÚNDEZ JA, LUCENA MI, MARTÍNEZ C, ANDRADE RJ, BLANCA M, AYUSO P et al. Assessment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 817-828. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.574613>
41. PIEPER D, BUECHTER R, JERIC P, EIKERMANN M. Overviews of reviews often have limited rigor: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2012; 65: 1267-1273. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.06.015>
42. SOSTRES C, LANAS Á. [Appropriate prescription, adherence and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Med Clin* 2016; 146: 267-272. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.09.022>
43. BRODY H. Promoting conversations between providers and patients. ABIM Foundation. *Choosing Wisely* 2012. <http://www.choosinwisely.org/>
44. National Institute for Health and Care Excellence. NICE “do not do” recommendations. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines>
45. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas en España. Implementación de las recomendaciones de “No Hacer”. 2018. [https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal\\_sccc.htm](https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm)

## APPENDIX 1. Search strategy for Medline and Embase

1. exp Inappropriate Prescribing/ OR exp Potentially Inappropriate Medication List/
2. deprescri\*.tw,kw.
3. withdraw\*.tw,kw.
4. ceas\*.tw,kw.
5. cessation.tw,kw.
6. discontinu\*.tw,kw.
7. [(non indicated OR nonindicated OR inappropriate\* OR appropriate\*) adj2 (prescrib\* OR prescription\* OR "use")].tw,kw.
8. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7
9. \*Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/
10. ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" OR "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs" OR nsaid).ab,ti.
11. 9 OR 10
12. cardiovascular disease.mp. OR Cardiovascular Diseases/
13. \*HYPERTENSION/ OR hypertension.mp.
14. Renal Insufficiency, Chronic.mp. OR Renal Insufficiency, Chronic/
15. hepatic cirrhosis.mp. OR Liver Cirrhosis/
16. heart failure.mp. OR Heart Failure/
17. chronic renal failure.mp. OR Kidney Failure, Chronic/
18. 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17
19. 8 AND 11 AND 18
20. Randomized Controlled Trials as Topic/
21. randomizedcontrolled trial/
22. RandomAllocation/
23. DoubleBlindMethod/
24. Single BlindMethod/
25. clinical trial/
26. clinical trial, phase i.pt.
27. clinical trial, phase ii.pt.
28. clinical trial, phase iii.pt.
29. clinical trial, phase iv.pt.
30. controlledclinical trial.pt.
31. randomizedcontrolled trial.pt.
32. multicenter study.pt.
33. clinical trial.pt.
34. exp Clinical Trials as topic/
35. OR/20-34
36. (clinicaladj trial\$.tw.
37. [(singl\$ OR doubl\$ OR treb\$ OR tripl\$) adj (blind\$3 OR mask\$3)].tw.
38. PLACEBOS/
39. placebo\$.tw.
40. randomly allocated.tw.
41. (allocated adj2 random\$.tw.
42. OR/36-41
43. 35 OR 42
44. case report.tw.
45. letter/
46. historicalarticle/
47. OR/44-46
48. 43 NOT 47
49. Meta-Analysis as Topic/
50. meta analy\$.tw.
51. metaanaly\$.tw.
52. Meta-Analysis/
53. [systematic adj (review\$1 or overview\$1)].tw.
54. exp Review Literature as Topic/
55. OR/49-54
56. cochrane.ab.
57. embase.ab.
58. (psychlit or psychlit).ab.
59. (psychinfo or psychinfo).ab.
60. (cinahl or cinhal).ab.
61. sciencecitationindex.ab.
62. bids.ab.
63. cancerlit.ab.
64. OR/56-63
65. referencelist\$.ab.
66. bibliograph\$.ab.
67. hand-search\$.ab.
68. relevantjournals.ab.
69. manual search\$.ab.
70. OR/65-69
71. selectioncriteria.ab.
72. data extraction.ab.
73. 71 OR 72
74. Review/
75. 73 AND 74
76. Comment/
77. Letter/
78. Editorial/
79. animal/
80. human/
81. 79 NOT (79 and 80)
82. OR/76-78,81
83. 55 OR 64 OR 70 OR 75
84. 83 NOT 82
85. 19 AND 48
86. 19 AND 84
87. 85 OR 86

**APPENDIX 2. Investigation stages and methods for umbrella review**

Step	Purpose	Activities	Responsible authors
1	Determining the research question	Several meetings were held in order to agree on the definitions and objectives of this review. Based on the literature, key search terms and possible literature sources were identified. First of all, and taking into account search results and the objectives of this study, we decided that the ideal method for summarising evidence was to make an umbrella review.	AOL, CBT, AMH, EAR, ESF and independent staff*
2	Identification of relevant studies	The preliminary criteria for including and excluding studies were developed and reviewed iteratively. To maximise search sensitivity, two searches were carried out in parallel, with and without review filter (SIGN). The literature search was complemented by other databases and grey literature, and was finished on 1 <sup>st</sup> july using Mendeley reference management software.	AOL, CBT and ESF
3	Selection of studies	Titles and abstracts were reviewed independently, taking into account the pre-determined inclusion and exclusion criteria. Then the full texts of articles which were relevant to the study objectives were reviewed, and any disagreements solved by a third reviewer.	AOL, CBT and ESF
4	Data extraction and analysis	Data extraction was done on a consensus basis. Then an independent person checked that the information extracted was complete and precise. Information obtained from identified studies was then categorised, and subsequently the paper was drafted.	AOL and ESF
5	Participation of interested parties	The results of this review form part of a larger project being carried out on "do not" recommendations based on scientific evidence. An in-depth analysis using mixed methods is also being carried out.	The entire team

\*The search strategy was checked by a librarian with wide experience in the public health field.



## Comparación de la escala RACE con otras escalas de valoración de oclusiones arteriales de gran vaso en el medio extrahospitalario: una revisión rápida

### *Comparison of RACE scale to other assessment scales for large vessel arterial occlusions in the out-of-hospital level: a rapid review*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0964>

L. Senovilla-González<sup>1,2</sup>, Á. Hernández-Ruiz<sup>3</sup>, M. García-García<sup>1,4</sup>

#### RESUMEN

Una proporción significativa de las enfermedades cerebrovasculares isquémicas se deben a oclusiones arteriales de grandes vasos (OAGV). Algunos servicios de emergencias emplean escalas para detectar OAGV y determinar tanto el tratamiento como el centro médico más adecuados para el paciente. El objetivo de esta revisión fue comparar el valor predictivo para reconocer la presencia de una OAGV con la escala RACE frente a otras escalas destinadas al ámbito extrahospitalario.

Se realizó una revisión rápida aplicando la metodología PRISMA en PubMed. Se seleccionaron veinte artículos enfocados en el entorno prehospitalario. Los instrumentos evaluados con mayor frecuencia fueron NIHSS, CPSSS, LAMS y RACE. Las escalas evaluadas demostraron una precisión adecuada en la identificación de dicho evento, sin pretender reemplazar las pruebas por imagen. RACE mostró un rendimiento predictivo comparable al resto de escalas, aunque inferior a la escala hospitalaria NIHSS, por lo que puede ser un instrumento útil a nivel extrahospitalario.

**Palabras clave.** Enfermedad cerebrovascular. Escalas. Precisión diagnóstica. Vasos sanguíneos. Servicios médicos de urgencia.

#### ABSTRACT

A significant proportion of ischemic cerebrovascular diseases are due to large vessel arterial occlusions (LVAO). Some emergency services utilize scales to detect LVAO and determine the most appropriate treatment and medical center for the patient. The aim of this review was to compare the predictive value of the RACE scale for recognizing the presence of a LVAO with other scales used in the out-of-hospital setting.

A rapid review was performed by applying the PRISMA methodology in PubMed. Twenty articles focused on the prehospital setting were retained. The most frequently evaluated instruments were NIHSS, CPSSS, LAMS and RACE. The scales evaluated demonstrated adequate precision in the identification of such an event, without aiming to replace imaging tests. The RACE showed a predictive performance comparable to the other scales, although lower than the NIHSS hospital scale, it may therefore be a useful instrument in the out-of-hospital setting.

**Keywords.** Cerebrovascular disease. Scales. Diagnostic accuracy. Blood vessels. Emergency medical services.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (2): 275-289*

1. Departamento de Enfermería. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.
2. Centro de Salud Parquesol. Valladolid. España.
3. Área de Desarrollo de Proyectos Científicos. Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). Granada. España.
4. Servicio de Emergencias Sanitarias de SACYL. Valladolid. España.

Recepción: 25/09/2020

Aceptación provisional: 09/12/2020

Aceptación definitiva: 25/02/2021

#### Correspondencia:

Ángela Hernández-Ruiz

Área de Desarrollo de Proyectos Científicos

Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT)

Av. del Conocimiento, 12 3<sup>a</sup>

18016 Armilla

Granada

España

E-mail: [ahernandez@finut.org](mailto:ahernandez@finut.org)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es una patología causada por un trastorno de la circulación sanguínea a nivel cerebral, que ocasiona alteraciones permanentes o temporales en el funcionamiento total o parcial del cerebro<sup>1</sup>. La ECV es muy prevalente en la sociedad actual. Según la Sociedad Española de Neurología (SEN), esta patología afecta a 110.000-120.000 personas al año en España, especialmente en edades avanzadas. Según los datos aportados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2018 las ECV fueron la cuarta causa de muerte en la población general, observándose un progresivo incremento a partir de los 40-45 años. Además, se prevé que la incidencia de este grupo de patologías se incremente, como consecuencia del envejecimiento poblacional. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) augura un aumento de la incidencia del ictus de un 27% en los próximos 25 años<sup>2,3</sup>.

Tras una ECV, los pacientes que sobreviven al evento sufren importantes secuelas físicas y mentales, lo que se traduce en un aumento del gasto sanitario y, a nivel personal, un cambio radical en su situación funcional que influye en el entorno social. Entre las secuelas más frecuentes son destacables los déficits motores totales o parciales, las alteraciones sensitivas y del lenguaje, la fatiga, la osteoporosis, las caídas/fracturas, la espasticidad, la incontinencia urinaria, las contracturas, la depresión, la ansiedad, la demencia, las alteraciones de la memoria, los déficits de atención o la disfunción sexual, entre otras<sup>1,4,5</sup>.

Las oclusiones arteriales de gran vaso (OAGV) son un tipo de infarto cerebral, es decir, una ECV isquémica con déficit neurológico mantenido durante más de 24 horas, de causa aterotrombótica que ocasiona una oclusión de arterias de gran calibre. Las arterias consideradas de gran calibre, a nivel intracraneal, son la arteria carótida interna intracraneal, la arteria vertebral intracraneal, la arteria basilar y/o las arterias cerebrales proximales posterior, media y anterior<sup>1,4,6-8</sup>.

Las OAGV tienen una alta prevalencia dentro de los ictus isquémicos agudos. Rai

y col<sup>9</sup> estimaron una incidencia anual de OAGV del 24 % por cada 100.000 habitantes. Rennert y col<sup>7</sup> y Bathia y col<sup>10</sup> afirmaron que estas oclusiones se asociaban a una mayor morbimortalidad y peor pronóstico. Por este motivo, y teniendo en cuenta que la ECV es una urgencia neurológica tiempo dependiente, es esencial la instauración temprana del tratamiento pertinente. La evidencia científica demuestra que, para pacientes con OAGV, el tratamiento más efectivo es la trombectomía, con o sin tratamiento fibrinolítico asociado, aunque algunos autores, como Bathia y col<sup>10</sup> demostraron que el tratamiento trombolítico con activador tisular plasminógeno (Tissue Plasminogen Activator, t-PA) no es muy efectivo porque presenta resistencia a la trombólisis farmacológica. En definitiva, para determinar el tratamiento óptimo (trombectomía o fibrinólisis) y planificar el traslado del paciente al centro mejor capacitado, es conveniente emplear escalas de OAGV.

En el ámbito extrahospitalario, se emplean diversas escalas que predicen la presencia de una OAGV, como *Melbourne Ambulance Stroke Scale* (MASS)<sup>11</sup>, *Los Angeles Motor Scale* (LAMS)<sup>12</sup> o *Rapid Arterial Occlusion Evaluation* (RACE)<sup>13</sup>; esta última es el instrumento de elección por los servicios de emergencias sanitarias españoles. Al igual que MASS y LAMS, RACE permite identificar la gravedad del estado de los pacientes con sospecha de una ECV isquémica aguda, y reconocer aquellos que, con alta probabilidad, estén sufriendo una OAGV, a fin de seleccionar el tratamiento adecuado y su traslado al centro médico mejor capacitado para su tratamiento. La escala RACE valora cinco ítems (parálisis facial, paresia braquial, paresia crural, desviación oculocefálica y afasia/agnosia), obteniéndose una puntuación final que oscila entre 0 y 9; con puntuaciones superiores a 4 se sospecha, con alta probabilidad, la existencia de una OAGV<sup>13</sup>.

Debido a que una de las características esenciales de los equipos de emergencias sanitarias es el trabajo en equipo, es fundamental ampliar los conocimientos y habilidades necesarios para el manejo y empleo de estos instrumentos, especialmente de la escala RACE que es la empleada por los

servicios de emergencias españoles, permitiendo una prestación óptima de servicios a la población general.

El objetivo de esta revisión fue comparar el valor predictivo de la escala RACE con el de otras escalas destinadas al ámbito extrahospitalario para reconocer la presencia de una OAGV en pacientes que sufren una ECV, con la finalidad de seleccionar el tratamiento más beneficioso para el paciente y su traslado al centro médico mejor capacitado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión rápida (Rev Rap) sobre la evaluación de escalas prehospitalarias destinadas a la detección de una OAGV en pacientes que han sufrido una ECV, centrandose la investigación, especialmente, sobre la escala RACE.

En la actualidad no existe consenso para el término Rev Rap, aunque para algunos autores deben seguir la metodología de las revisiones sistemáticas convencionales (RS) a fin de mantener la calidad de los resultados obtenidos, evitando el sesgo de inclusión y realizando una exhaustiva evaluación y síntesis de los estudios, por lo que las principales conclusiones de las Rev Rap y de las RS no difieren significativamente<sup>14,15,17-19</sup>. Sin embargo, las Rev Rap permiten simplificar etapas respecto a las RS, pudiendo completarse en un periodo inferior a seis meses manteniéndose el rigor metodológico<sup>19</sup>, lo que se logra limitando las fuentes de información, realizando el cribado de los estudios un único evaluador, o no evaluando la calidad de los estudios incluidos. También suelen ser menos extensas y su lenguaje no suele ser tan técnico.

Se decidió realizar este tipo de revisión porque se disponía de escaso tiempo y, además, se trata de un tema de investigación crítico del que se necesitan revisiones en profundidad. Se siguieron las directrices de un protocolo preestablecido para las Rev Rap<sup>14,15</sup> (exceptuando la evaluación del riesgo de sesgo) y de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses Guidelines*)<sup>16</sup>.

La elaboración de la pregunta de investigación central de esta Rev Rap siguió el esquema PICO:

- P - población: Pacientes con una oclusión arterial de gran vaso (OAGV) en los que se ha empleado una escala para su valoración.
- I - intervención: Utilización de la *Escala Rapid Arterial occlusion Evaluation (RACE)*.
- C - comparación: Diferentes escalas destinadas a la valoración de pacientes que sufren una OAGV.
- O - resultado (*outcome*): Rendimiento predictivo y utilidad de la escala RACE.

Resultando: ¿la escala RACE es un instrumento válido en la valoración de pacientes que sufren una OAGV, comparando su valor predictivo con el de diferentes escalas destinadas al mismo fin?

La búsqueda de artículos se llevó a cabo en la base de datos de MEDLINE vía PubMed hasta el 3 de enero de 2020. Las palabras clave seleccionadas, según la terminología MeSH (*Medical Subject Headings*), se combinaron en dicha base de datos junto con los operadores booleanos AND y OR. La ecuación de búsqueda seleccionada reproducible fue la siguiente: ("stroke" [MeSH Terms] OR "stroke" [All Fields]) AND ("occlusion" [All Fields]) AND ("emergencias" [MeSH Terms] OR "emergencias"[All Fields] OR "emergency" [All Fields]) AND ("humans" [MeSH Terms] AND English[lang]).

Se incluyeron artículos en inglés sobre la validez y fiabilidad de escalas de uso extrahospitalario empleadas para detectar una OAGV.

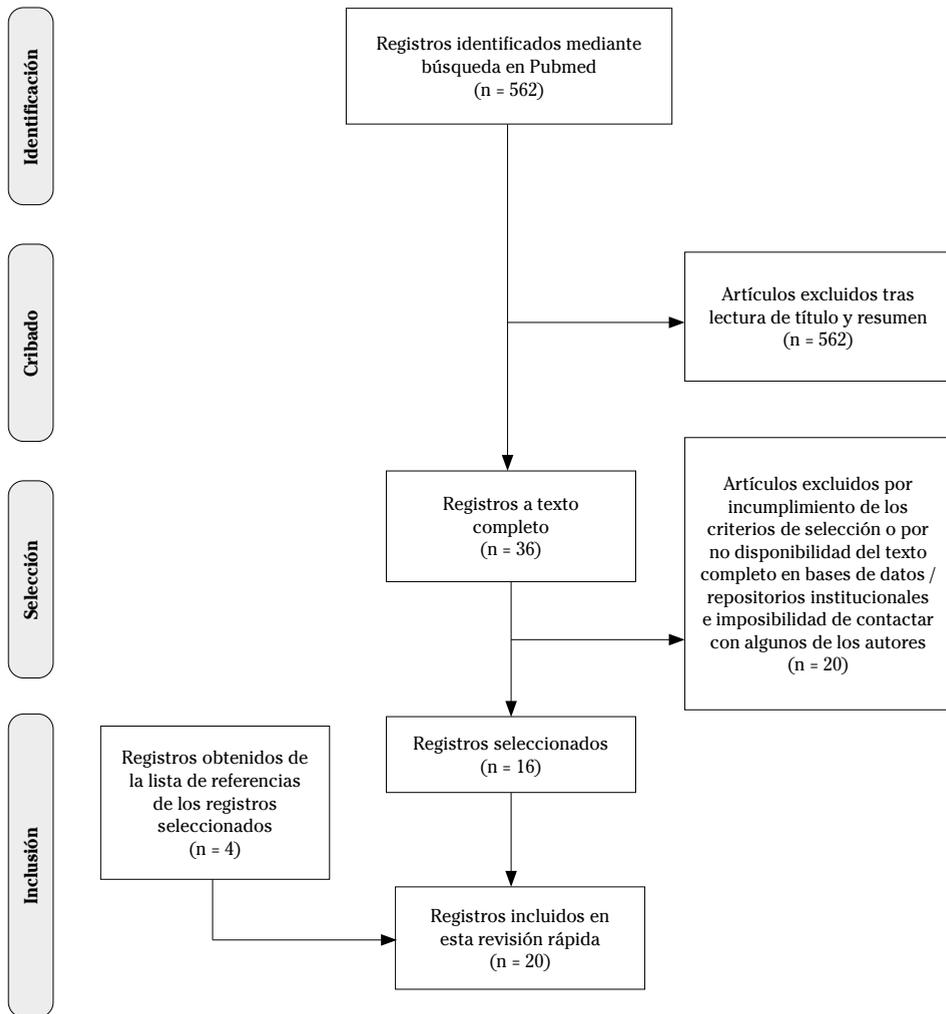
Se recopilaron los conceptos de OAGV proporcionadas por los autores de los diferentes estudios incluidos en esta revisión y se extrajeron los siguientes datos:

- autor, país, año de publicación, características de la muestra (tamaño, edad, sexo y diagnóstico), diseño epidemiológico y duración del estudio, escalas evaluadas, puntos de corte (PC), intérpretes y principales resultados;
- principales ítems y puntuaciones de las escalas clínicas para predecir OAGV;

- rendimiento predictivo de las escalas: precisión, sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y área bajo la curva (*area under the curve*), razón de verosimilitud positiva (RVP), razón de verosimilitud negativa (RVN), coeficiente de correlación ( $r / \rho$ ) y otros estimadores estadísticos de interés.

## RESULTADOS

La estrategia de búsqueda recuperó 562 artículos. Tras la revisión de los títulos y, posteriormente, los resúmenes de estos, se preseleccionaron 36 publicaciones. Tras la lectura completa de estos manuscritos y aplicando los criterios de inclusión mencionados anteriormente, se seleccionaron 16 artículos. Además, se realizó una búsqueda inversa mediante la revisión manual de la



**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de artículos según la metodología PRISMA.

lista de referencias de cada uno de los artículos seleccionados previamente, incorporándose otros cuatro estudios que cumplían dichos criterios. La figura 1 muestra el diagrama de flujo que detalla el proceso de selección de artículos, elaborado a partir de la metodología PRISMA<sup>16</sup>.

En la tabla 1 se muestran las características (tamaño de muestra, diseño epidemiológico, duración, escala e intérpretes) y principales resultados de los 20 artículos incluidos en esta revisión.

Los autores expusieron diferentes definiciones de OAGV. Algunos de ellos, como

**Tabla 1.** Tamaño y características de la muestra, diseño y duración de los estudios, escalas evaluadas e intérpretes de estas, y principales resultados de los artículos incluidos

Autor País Año	Tamaño Edad media (DE) % hombres Diagnóstico	Diseño Duración	Escala y PC Evaluadores	Principales resultados
Singer y col Alemania 2005 <sup>35</sup>	n: 171 68 (15) 64% sospecha de ECV	Cohortes retrospectivo 11 meses	3I-SS $\geq 4$ NIHSS $\geq 14$ URG (neur)	Diseño y validación de la escala 3I-SS, demostrando su eficacia en la identificación de una OAGV. Evaluación de la NIHSS, fuertemente correlacionada con la 3I-SS.
Nazliel y col EEUU 2008 <sup>32</sup>	n: 119 67 (18) 45% ECVI	Cohortes retrospectivo -	LAMS $\geq 4$ NIHSS $\geq 11$ URG (neur)	Evaluación de las escalas LAMS y NIHSS. Buen rendimiento de LAMS para predecir una OAGV pero ligeramente inferior al de la NIHSS.
Pérez y col España 2013 <sup>13</sup>	n: 357 73 (13) 54% sospecha de ECV	Cohortes ambispectivo 24 meses	RACE $\geq 5$ NIHSS $\geq 11$ SEM (TES)	Valoración de las escalas RACE y NIHSS. Ambas eran capaces de predecir una OAGV con una precisión similar.
Katz y col EEUU 2015 <sup>33</sup>	n: 624 - - -ECVI	Cohortes retrospectivo -	CPSSS $\geq 2$ URG (neur)	Diseño y validación de la escala CPSSS. Buen rendimiento para predecir una OAGV y orienta sobre la gravedad de la ECV.
Cooray y col Europa 2015 <sup>38</sup>	n: 11.632 68,2 56,4% ECVI	Cohortes retrospectivo -	NIHSS $\geq 11$ URG (neur)	Evaluación de la escala NIHSS. Precisión ligeramente superior al resto de escalas para predecir una OAGV. Fuerte relación con mRS.
Lima y col EEUU 2016 <sup>21</sup>	n: 727 68,1 (15,4) 52% ECVI	Cohortes prospectivo -	FAST-ED $\geq 4$ y $\geq 3$ URG (neur)	Validación de la escala FAST-ED. Precisión comparable a NIHSS para predecir una OAGV. Predice el grado de dependencia funcional de los pacientes.
Kummer y col EE UU 2016 <sup>31</sup>	n: 664 68,4 (10) 54% ECVI	Cohortes retrospectivo 12 meses	CPSSS $\geq 2$ URG (neur)	Diseño y validación de la escala CPSSS. Gran capacidad discriminante para predecir una oclusión y una ECV grave.
Hastrup y col Dinamarca 2016 <sup>36</sup>	n: 3.127 69 (14) 60% ECVI	Cohortes retrospectivo -	PASS URG (neur)	Diseño y validación de la escala PASS. Precisión similar a otras escalas de uso extrahospitalario para predecir una OAGV.
Vanacker y col Suiza 2016 <sup>20</sup>	n: 848 59-79 - ECV	Cohortes retrospectivo -	ASTRAL $\geq 16$ NIHSS $\geq 10$ URG (neur)	Creación de la escala ASTRAL para mejorar el rendimiento de NIHSS añadiendo variables. Buen poder discriminatorio respecto al uso exclusivo de NIHSS.
Purrucker y col Alemania 2017 <sup>27</sup>	n:1.430 - - sospecha de ECV	Cohortes retrospectivo 24 meses	sNIHSS-EMS $\geq 6$ SEM	Diseño y evaluación de la escala sNIHSS-EMS. Buen rendimiento para predecir una OAGV, y permite orientar sobre la gravedad de la ECV.
Teleb y col EEUU 2017 <sup>26</sup>	n: 62 - - sospecha de ECV	Estudio piloto prospectivo -	VAN SEM (enf)	Desarrollo y evaluación de la escala VAN. Su precisión para predecir una OAGV es comparable al de NIHSS.

Autor País Año	Tamaño Edad media (DE) % hombres Diagnóstico	Diseño Duración	Escala y PC Evaluadores	Principales resultados
Andsberg y col Suecia 2017 <sup>29</sup>	n: 78 - - sospecha de ECV	Estudio piloto 12 meses	Pre-HAST $\geq 2$ SEM (enf)	Diseño y validación de la escala Pre-HAST. Similar rendimiento para predecir una OAGV al de NIHSS y permite orientar sobre la gravedad de la ECV.
Suzuki y col Japón 2018 <sup>23</sup>	n: 413 74 (13) 57% sospecha de ECV	Cohortes prospectivo 12 meses	ELVOs SEM (param)	Diseño y validación de la escala ELVOs. Precisión en la identificación de una OAGV similar a otras escalas, ligeramente inferior a NIHSS.
Richards y col EE.UU. 2018 <sup>22</sup>	n: 138 69 (58-81)* 50,7% ECVI	Cohortes retrospectivo 24 meses	CPSS = 3 SEM (param)	Evaluación de la escala CPSS. Gran precisión para predecir una OAGV. Rendimiento era comparable a NIHSS.
Zhao y col Australia 2018 <sup>37</sup>	n: 162 69 49,1% sospecha de ECV	Cohortes retrospectivo 10 meses	ACT-FAST SEM (param)	Diseño y validación de la escala ACT-FAST. Buen rendimiento para identificar una OAGV, comparable al de otras escalas, incluida NIHSS.
Noorian y col EEUU 2018 <sup>34</sup>	n: 94 70 (13) 51% ECV	Cohortes prospectivo -	LAMS $\geq 4$ URG (neur)	Evaluación de las escalas LAMS y Glasgow (GCS) para predicción de una OAGV. Bajo rendimiento y pobre precisión, respectivamente.
Carrera y col España 2018 <sup>24</sup>	n: 1.822 - - sospecha de ECV	Estudio observacional 12 meses	RACE $\geq 5$ SEM	Evaluación de la escala RACE. Buena capacidad para identificar una OAGV con precisión similar a NIHSS.
Václavík y col República Checa 2018 <sup>30</sup>	n: 435 73 51% sospecha de ECV	Estudio multicéntrico prospectivo -	FAST-PLUS SEM (param)	Diseño y evaluación de la escala FAST-PLUS. Rendimiento para predecir una OAGV comparable al de NIHSS y ligeramente superior al de otras escalas.
Jumaa y col EEUU 2019 <sup>25</sup>	n: 1.639 73 (63-82)* 44,5% sospecha de ECV	Cohortes prospectivo 36 meses	RACE $\geq 5$ SEM	Validación de la escala RACE. Buen rendimiento para identificar una OAGV, ligeramente inferior al de la NIHSS.
Vidale y col Italia 2019 <sup>28</sup>	n: 145 75 (11) 60,7% sospecha de ECV	Estudio piloto 12 meses	LARIO-SS $> 3$ SEM (enf)	Validación de la escala LARIO-SS para identificar una OAGV. Alto rendimiento, comparable a NIHSS y superior a otras escalas.

DE: desviación estándar; PC: punto de corte; \*: mediana (rango intercuartílico); ECV: enfermedad cerebrovascular; ECVI: enfermedad cerebrovascular isquémica; OAGV: oclusión arterial de gran vaso; URG: urgencias; SEM: servicio de emergencias médicas; neur.: neurólogo; TES: técnico de emergencias sanitarias; enf: enfermero; param.: paramédico.

**3I-SS:** 3-Items Stroke Scale; **ACT-FAST:** Ambulance Clinical Triage-Face, Arms, Speech and Time; **ASTRAL:** Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne; **CPSS:** Cincinnati Prehospital Stroke Scale; **CPSSS:** Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale; **ELVOs:** Emergent Large Vessel Occlusion screen; **FAST-ED:** Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination; **FAST-PLUS:** Face, Arms, Speech and Time modified Test; **GCS:** Glasgow Coma Scale; **LAMS:** Los Angeles Motor Scale; **LARIO-SS:** Large Artery Intracranial Occlusion Stroke Scale; **mRS:** modified Rankin Scale; **NIHSS:** National Institutes of Health Stroke Scale; **PASS:** Prehospital Acute Stroke Scale; **Pre-HAST:** Pre-Hospital Ambulance Stroke Test; **RACE:** Rapid Arterial Occlusion Evaluation; **sNIHSS-EMS:** shortened National Institutes of Health Stroke Scale for Emergency Medical Services; **VAN:** Vision, Aphasia, Neglect.

Vanacker y col<sup>20</sup> o Lima y col<sup>21</sup>, nombraron bajo este término a aquellas oclusiones que afectan a la arteria basilar, la carótida interna y el segmento proximal de la arteria cerebral media. En cambio, otros, como como Richards y col<sup>22</sup> o Suzuki y col<sup>23</sup>, ofrecieron una definición más amplia, incluyendo aquellos bloqueos que se producían en

la arteria cerebral posterior y la cerebral anterior. Algunos autores demostraron que las puntuaciones más elevadas de las escalas correspondían a OAGV y, una parte significativa, a hemorragias intracraniales e imitadores de ECV<sup>13,23-25</sup>. Además, observaron una diferencia importante en las puntuaciones en función del lugar donde

se había producido la oclusión; la mayoría de estos bloqueos afectaron a la arterial cerebral media y la arteria carótida interna intracraneal<sup>21,23-27</sup>.

En cuanto a la población a estudio y los intérpretes de las escalas clínicas, como se puede observar en la Tabla 1, nueve de los 20 estudios incluidos se realizaron en poblaciones con diagnóstico confirmado de ECV isquémica, siendo los intérpretes neurólogos de los servicios de urgencias<sup>20-22,31-34,36,38</sup>. En cambio, el resto de los estudios, aplicaron las escalas en poblaciones con sospecha de ECV, siendo los intérpretes personal del servicio de emergencias sanitarias<sup>23-30,35,37</sup>, y solamente en tres de ellos se mencionó explícitamente al personal de enfermería<sup>26,28,29</sup>. En la mayoría de los artículos incluidos, los intérpretes de las escalas sometidas a estudio no recibieron ningún tipo de formación para aplicar dichos instrumentos, a excepción de seis de ellos, cuyos autores mencionaron haber impartido sesiones teóricas y/o prácticas a los intérpretes de estas<sup>13,25,26,28-30</sup>.

En total se encontraron 16 escalas de predicción de OAGV: *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)<sup>20,25,32,35,38</sup>, *Rapid Arterial Occlusion Evaluation* (RACE)<sup>13,24,25</sup>, *3-Items Stroke Scale* (3I-SS)<sup>35</sup>, *Los Angeles Motor Scale* (LAMS)<sup>32,34</sup>, *Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale* (CPSS)<sup>31,33</sup>, *Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination* (FAST-ED)<sup>21</sup>, *shortened National Institutes of Health Stroke Scale for Emergency Medical Services* (sNIHSS-EMS)<sup>27</sup>, *Cincinnati Prehospital Stroke Scale* (CPSS)<sup>22</sup>, *Large Artery Intracranial Occlusion-Stroke Scale* (LARIO-SS)<sup>28</sup>, *Pre-Hospital Ambulance Stroke Test* (Pre-HAST)<sup>29</sup>, *Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne* (ASTRAL)<sup>20</sup>, *Emergent Large Vessel Occlusion screen* (ELVOs)<sup>23</sup>, *Vision, Aphasia, Neglect* (VAN)<sup>26</sup>, *Face, Arms, Speech and Time modified Test* (FAST-PLUS)<sup>30</sup>, *Ambulance Clinical Triage-Face, Arms, Speech and Time* (ACT-FAST)<sup>37</sup>, y *Prehospital Acute Stroke Scale* (PASS)<sup>36</sup>.

Todos los instrumentos descritos anteriormente se derivan de la escala NIHSS a excepción de FAST-PLUS y ACT-FAST, que se derivan del conocido método FAST, y LAMS, derivada de la escala prehospitala-

ria LAPSS. De todas ellas, solo NIHSS es de uso hospitalario, el resto están diseñadas para su aplicación en el entorno extrahospitalario. Tres de ellas fueron evaluadas en más de un estudio: RACE<sup>13,24,25</sup>, LAMS<sup>32,34</sup> y CPSS<sup>31,33</sup>, los mismos que evaluaron también el rendimiento de la escala hospitalaria NIHSS para predecir una OAGV.

En la tabla 2 se resumen los ítems valorados por las 16 escalas de predicción de OAGV incluidas en esta revisión. Estas investigaciones demostraron que la función motora de las extremidades superiores era la variable que más fuertemente se asociaba con una OAGV; también señalaron otros ítems como predictores fundamentales de dicho evento, como la desviación de la mirada, la parálisis facial y la presencia de afasia y agnosia<sup>20,26-29,31,33,36,37</sup>.

En la tabla 3 se muestra el rendimiento diagnóstico (S, E, VPP, VPN, RVP y RVN, AUC y los coeficientes de correlación de cada una de las escalas analizadas en los estudios incluidos en esta Rev Rap. Los autores determinaron el umbral óptimo de cada instrumento para identificar pacientes con una OAGV mediante curvas ROC y, en algunos casos, el índice de Youden (J)<sup>13,24,25,31-34</sup>.

Los tres estudios que analizaron la escala RACE obtuvieron valores similares de S en la identificación de pacientes con OAGV<sup>13,24,25</sup>, aunque el de Jumaa y col<sup>25</sup> fue ligeramente inferior. La mayor parte de las escalas mostraron valores de S similares a RACE, a excepción de LARIO-SS<sup>28</sup>, VAN<sup>26</sup> y Pre-HAST<sup>29</sup> que describieron los valores más elevados. La escala RACE mostró similares valores de E < 0,80 en los tres estudios incluidos<sup>13,24,25</sup>, a diferencia de las otras escalas evaluadas<sup>21,27,31,32,35,36</sup>.

Los VPP de la escala RACE fueron inferiores a 0,50<sup>13,24,25</sup>, mientras que otras escalas mostraron un VPP ≥ 0,70: sNIHSS-EMS<sup>27</sup>, VAN<sup>26</sup>, LARIO-SS<sup>28</sup>, LAMS<sup>32,34</sup>, FAST-ED<sup>21</sup>, 3I-SS y NIHSS<sup>35</sup>. La escala RACE obtuvo VPN ≥ 0,90<sup>13,24,25</sup>, muy similares a los obtenidos por NIHSS y ASTRAL<sup>20,35</sup>.

El AUC de la escala RACE fue >0,80 en uno de los estudios incluidos<sup>13</sup>, con valores similares a los obtenidos en ASTRAL<sup>20</sup>, LARIO-SS<sup>28</sup> y ACT-FAST<sup>37</sup>. Estas dos últimas, junto con NIHSS evaluada por Nazliel y

**Tabla 2.** Ítems y puntuaciones de las escalas clínicas destinadas a la predicción de oclusiones arteriales de grandes vasos en columnar bien, por favor

Ítems	NIHSS <sup>38</sup>	RACE <sup>13,24,25</sup>	3I-SS <sup>35</sup>	LAMS <sup>32,34</sup>	CPSSS <sup>31,33</sup>	FAST-ED <sup>21</sup>	sNIHSS-EMS <sup>27</sup>	CPSS <sup>22</sup>	LARIO-SS <sup>28</sup>	Pre-HAST <sup>29</sup>	ASTRAL <sup>20</sup>	ELVOS <sup>23</sup>	VAN <sup>26</sup>	FAST-PLUS <sup>30</sup>	ACT-FAST <sup>37</sup>	PASS <sup>36</sup>	
Nivel de consciencia/ preguntas /órdenes	0-7		0-2 <sup>c</sup>		0-1		0-3			0-2 <sup>e</sup>							√
Mirada	0-2	0-1	0-2		0-2	0-2				0-2		√	√	√	√ <sup>b</sup>	√	√
Visión	0-3									0-2			√				
Parálisis facial	0-3	0-2		0-1		0-1	0-3	0-1	0-1	0-1					√		
Función motora braquial	0-8	0-2	0-1	0-2	0-1	0-2	0-8	0-1	0-1	0-4			√	√	√	√	√
Función motora crural	0-8	0-2	0-1				0-8			0-4					√		
Ataxia	0-2																
Sensibilidad	0-2						0-2			0-2							
Afasia /lenguaje	0-3	0-2 <sup>a</sup>				0-2	0-3		0-1	0-2		√	√	√	√ <sup>a</sup>		
Disartria	0-2						0-2	0-1									
Agnosia /negligencia	0-2	0-2 <sup>b</sup>				0-2			0-1		0-5	√	√		√ <sup>d</sup>		
Fuerza de agarre				0-2					0-1								
NIHSS al ingreso											0-42						
mRS ≤ 2											0-3						
Fibrilación auricular											0-2						
Sexo femenino											0-3						
<b>Rango de puntuación</b>	<b>0-42</b>	<b>0-9</b>	<b>0-6</b>	<b>0-5</b>	<b>0-4</b>	<b>0-9</b>	<b>0-29</b>	<b>0-3</b>	<b>0-5</b>	<b>0-19</b>	<b>0-55</b>	<b>Positivo /negativo</b>					

mRS: *Modified Rankin Scale*; a: si hay hemiparesia derecha; b: si hay hemiparesia izquierda; c: solo nivel de consciencia; d: si hay desviación de la mirada; e: sólo órdenes motoras.

**3I-SS:** *3-Items Stroke Scale*; **ACT-FAST:** *Ambulance Clinical Triage-Face, Arms, Speech and Time*; **ASTRAL:** *Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne*; **CPSS:** *Cincinnati Prehospital Stroke Scale*; **CPSSS:** *Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale*; **ELVOS:** *Emergent Large Vessel Occlusion screen*; **FAST-ED:** *Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination*; **FAST-PLUS:** *Face, Arms, Speech and Time modified Test*; **GCS:** *Glasgow Coma Scale*; **LAMS:** *Los Angeles Motor Scale*; **LARIO-SS:** *Large ARtery Intracranial Occlusion Stroke Scale*; **mRS:** *modified Rankin Scale*; **NIHSS:** *National Institutes of Health Stroke Scale*; **PASS:** *Prehospital Acute Stroke Scale*; **Pre-HAST:** *Pre-Hospital Ambulance Stroke Test*; **RACE:** *Rapid Arterial Occlusion Evaluation*; **sNIHSS-EMS:** *shortened National Institutes of Health Stroke Scale for Emergency Medical Services*; **VAN:** *Vision, Aphasia, Neglect*.

col<sup>32</sup>, mostraron un valor superior al resto (AUC ≥ 0,90).

Las razones de verosimilitud solamente se analizaron para las escalas LAMS<sup>32,34</sup>, CPSSS<sup>31,33</sup>, PASS<sup>36</sup> y CPSS<sup>22</sup>. Las escalas clínicas con las cifras más elevadas de RVP fueron la LAMS y la CPSSS, de los grupos de estudio Nazliel y col<sup>32</sup> y Kummer y col<sup>31</sup>, respectivamente.

Se emplearon distintas pruebas para evaluar la correlación entre la escala hospitalaria NIHSS de referencia y el instrumento sometido a evaluación. El coeficiente

rho de Spearman se utilizó para las escalas ELVOS<sup>23</sup>, CPSS<sup>22</sup>, FAST-ED<sup>21</sup> y RACE<sup>13,24,25</sup>, con valores altos en las dos últimas. Andsberg y col<sup>29</sup>, empleando el coeficiente de correlación de Pearson (r), encontraron una fuerte correlación entre NIHSS y Pre-HAST (Tabla 3).

Algunos estudios evaluaron la concordancia entre intérpretes para las escalas sometidas a validación; esta fue alta para 3I-SS<sup>35</sup>, LARIO-SS<sup>28</sup> y CPSS<sup>22</sup>, mientras que para la escala ACT-FAST fue buena pero inferior a las anteriores<sup>37</sup>.

**Tabla 3.** Rendimiento predictivo de las escalas clínicas en la identificación de una oclusión arterial de gran vaso.

Escala	PC	Prec	S	E	VPP	VPN	AUC (IC 95%)	RVP	RVN	Correlación p	J Youden
RACE <sup>13</sup>	≥5	0,72	0,85	0,68	0,42	0,94	0,82; 0,77-0,87			rho= 0,76 <0,001	
RACE <sup>24</sup>	≥5		0,84	0,60	0,35	0,94	0,77; 0,75-0,80			rho= 0,93 <0,001	
RACE <sup>25</sup>	≥5		0,77	0,75	0,25	0,97	0,75; 0,73-0,77				
3I-SS <sup>35</sup>	≥4	0,86	0,67	0,92	0,74	0,89				CCI= 0,95	
LAMS <sup>32</sup>	≥4	0,85	0,81	0,89	0,74	0,89	0,85	7,36	0,20		
LAMS <sup>34</sup>	≥4	0,72	0,76	0,65	0,79	0,61	0,79	2,18	0,37		
NIHSS <sup>35</sup>	≥14		0,86	0,95	0,86	0,95					
NIHSS <sup>32</sup>	≥11	0,89	0,91	0,87			0,93				
NIHSS <sup>25</sup>	≥11	0,76	0,88	0,72			0,85; 0,81-0,89				
NIHSS <sup>38</sup>	≥11		0,65	0,65	0,64	0,65	0,68				
NIHSS <sup>20</sup>	≥10		0,86	0,69	0,43	0,95	0,83				
ASTRAL <sup>20</sup>	≥16		0,84	0,68	0,41	0,94	0,84				
CPSSS <sup>31</sup>	≥2		0,70	0,87				5,30	0,30		
CPSSS <sup>33</sup>	≥2		0,83	0,40			0,67	1,38	0,42		
FAST-ED <sup>21</sup>	≥3	0,76	0,71	0,78	0,62	0,84	0,81 (p<0,001)				
	≥4	0,79	0,60	0,89	0,72	0,82					0,49
sNIHSS-EMS <sup>27</sup>	≥6	0,77	0,70	0,81	0,70	0,81	0,81; 0,77-0,84				0,51
Pre-HAST <sup>29</sup>	≥2		1	0,40	0,50	1	0,77; IC 95%: 0,66-0,88			r= 0,92	
ELVOs <sup>23</sup>		0,76	0,85	0,72	0,54	0,93				rho= 0,74 <0,001	
FAST PLUS <sup>30</sup>			0,93	0,47	0,41	0,94	0,65				
ACT-FAST <sup>37</sup>		0,92	0,85	0,93	0,53	0,99	0,90			K= 0,61 (0,51-0,71)	
CPSS <sup>22</sup>	=3		0,41	0,88			0,64	3,44	0,67	K= 0,80 rho= 0,56 <0,001	0,29
VAN <sup>26</sup>			1	0,90	0,74	1					
PASS <sup>36</sup>		0,73	0,61	0,83	0,66	0,80	0,72; IC 95%: 0,69-0,75	3,59	0,47		
LARIO-SS <sup>38</sup>	>3		1	0,82	0,77	1	0,95; IC 95%: 0,90-0,98			K= 0,96 <0,001	

PC: punto de corte; Prec: precisión; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under curve*; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa; CCI: coeficiente de correlación intraclase; ROC: Receiver Operating Characteristic; K: coeficiente Kappa de Cohen; r: coeficiente de correlación de Pearson; rho: coeficiente de correlación de Spearman; J: índice J de Youden.

**3I-SS:** 3-Items Stroke Scale; **ACT-FAST:** Ambulance Clinical Triage-Face, Arms, Speech and Time; **ASTRAL:** Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne; **CPSS:** Cincinnati Prehospital Stroke Scale; **CPSSS:** Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale; **ELVOs:** Emergent Large Vessel Occlusion screen; **FAST-ED:** Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination; **FAST-PLUS:** Face, Arms, Speech and Time modified Test; **GCS:** Glasgow Coma Scale; **LAMS:** Los Angeles Motor Scale; **LARIO-SS:** Large ARtery Intracranial Occlusion Stroke Scale; **mRS:** modified Rankin Scale; **NIHSS:** National Institutes of Health Stroke Scale; **PASS:** Prehospital Acute Stroke Scale; **Pre-HAST:** Pre-Hospital Ambulance Stroke Test; **RACE:** Rapid Arterial Occlusion Evaluation; **sNIHSS-EMS:** shortened National Institutes of Health Stroke Scale for Emergency Medical Services; **VAN:** Vision, Aphasia, Neglect.

## DISCUSIÓN

En esta Rev Rap, cuyo objetivo principal ha sido comparar el valor predictivo de la escala RACE frente a otras escalas, destinadas al ámbito extrahospitalario y empleadas para predecir el tratamiento adecuado al paciente y su traslado al centro médico mejor capacitado, se han encontrado múltiples instrumentos de evaluación clínica con capacidad para predecir una OAGV en el ámbito extrahospitalario. No obstante, es destacable que solamente tres de estas herramientas han sido validadas con mayor frecuencia: RACE, CPSSS y LAMS. Aunque muchas de las escalas que se han encontrado predicen, con una precisión razonable, la presencia de una OAGV, algunas no fueron diseñadas específicamente para este fin<sup>33</sup>, mientras que otras solo se centraron en oclusiones que afectaban a arterias concretas<sup>29,32</sup>.

Una de las principales cuestiones que puede haber influido en los resultados obtenidos en esta revisión es el concepto de OAGV. Al diseñar una escala enfocada en oclusiones que afectan a unas arterias en concreto, no se puede saber si es igualmente precisa para el resto de los vasos. Por otro lado, hay autores que consideraron que los pacientes con hemorragia intracraneal que forman parte de la muestra influyeron positivamente en los resultados obtenidos y, además, pudieron beneficiarse de la atención hospitalaria temprana<sup>13</sup>. En cambio, otros, defendieron que no deberían haber formado parte de la muestra, porque obstaculizaron la identificación de una OAGV y retrasaron el transporte de pacientes subsidiarios de terapias recanalizadoras<sup>39</sup>. Con respecto a la formación de los intérpretes de las escalas, fueron pocos los autores que impartieron clases teóricas y/o prácticas sobre cómo llevar a cabo estos instrumentos de valoración, a pesar de que la formación es esencial para una mejor identificación de estos eventos<sup>40</sup>.

En numerosos estudios se ha observado que la escala NIHSS era el mejor instrumento clínico hospitalario capaz de orientar sobre la gravedad de una ECV y predecir una OAGV, pero no consideraron factible

su uso en el ámbito extrahospitalario, ya que requería más tiempo y un mayor entrenamiento<sup>20,26-29,31,33,36,37</sup>. Por ello, todas las escalas prehospitarias se derivaron de esta; mediante el análisis de los ítems de la NIHSS se escogieron aquellos que guardaban mayor relación con la OAGV, coincidiendo algunos autores en que los signos corticales eran los que reflejaban lesiones isquémicas mayores y estaban altamente relacionados con dicho evento, permitiendo su diferenciación de otros diagnósticos como la hemorragia intracraneal<sup>40</sup>. La escala NIHSS evalúa siete ítems relacionados con el lenguaje y dos ítems vinculados con la agnosia; debido a que considera menos signos característicos de las lesiones que se producen en el hemisferio derecho, podría pasar por alto eventos que afecten a dicha zona. Esto no sucede con la escala RACE, que evalúa por igual ambos ítems<sup>13,39</sup>.

En general, las escalas establecían puntuaciones concretas para cada ítem en función de las alteraciones que estuvieran presentes en el paciente en el momento de la valoración, excepto cinco de ellas (FAST-PLUS, VAN, PASS, ACT-FAST y ELVOs) que clasificaron los resultados como positivos o negativos sin otorgar puntuaciones concretas, lo que puede haber facilitado tanto el aprendizaje como la enseñanza y su aplicación<sup>23,26,30,36,37</sup>. Los autores de los artículos incluidos en esta revisión justificaban el empleo de este tipo de instrumentos en el ámbito prehospitario y la elegibilidad de unos frente a otros, por el rendimiento diagnóstico observado<sup>13,20,38</sup>. Otras investigaciones, aunque encontraron un buen rendimiento, no hallaron evidencias suficientes de la superioridad de un instrumento frente a los demás<sup>41-43</sup>.

Los tres estudios que evaluaron la escala RACE observaron un rendimiento similar de esta en el umbral  $\geq 5$ <sup>13,24,25</sup>. Justificaban que aquellos pacientes que no fueron clasificados por la escala estaban levemente afectados y que el retraso en el tratamiento no fue en exceso perjudicial, argumentando que, en estas situaciones, las terapias de recanalización no han demostrado una eficacia muy elevada. Además, demostraron que el empleo de PC inferiores evitaba que los

pacientes con una OAGV no recibieran el tratamiento oportuno, aunque muchas de estas transferencias no serían útiles, lo que aumentaría la carga de trabajo y muchos pacientes potencialmente tratables no serían atendidos adecuadamente<sup>13,24,25,27-29</sup>. Otros autores argumentan que estos umbrales podrían variar en función de las necesidades del medio donde sea valorado el paciente. En el medio prehospitalario, donde es necesario no pasar por alto pacientes potencialmente tratables, la prueba debe ser más sensible (disminuye el umbral a  $\geq 3$ ). A nivel hospitalario, como interesa más reconocer quien es subsidiario del tratamiento, debe ser más específica (sube el umbral a  $\geq 6$ )<sup>44</sup>. Autores como Requena y col<sup>42</sup> consideraron la escala RACE como un instrumento de valoración ideal debido a que permitía reconocer una OAGV e identificar a los pacientes que podían optar a los tratamientos de reperfusión. Otras investigaciones sostuvieron que la escala RACE mostraba un rendimiento inferior a otras como CPSS o NIHSS en la identificación de oclusiones e, incluso, en la identificación de pacientes subsidiarios del tratamiento endovascular, por lo que no debería emplearse en el medio prehospitalario y defendían el uso de la escala CPSS frente a esta<sup>44</sup>. Algunos autores consideraron que la escala RACE era extensa y plantearon una simplificación de esta eliminando ciertos ítems; sin embargo, se demostró que la mayor precisión en la identificación de pacientes con una OAGV se conseguía con la escala original<sup>45</sup>.

En cuanto a las limitaciones, fueron escasos los artículos que analizaron la eficacia pronóstica de las escalas. Esta información solo estuvo disponible en seis estudios y ninguno de ellos analizó la escala RACE<sup>22,31,32,33,34,36</sup>. Únicamente en el estudio de Lima y col<sup>21</sup> se aplicaron diversas escalas prehospitalarias existentes a la población de estudio, mientras que la mayoría se sirvieron de datos de otros artículos y los compararon con los obtenidos para el instrumento que diseñaron y/o evaluaron. En la evidencia científica actual, existe una escasa valoración de la reproductibilidad de las escalas, tan solo en cuatro estudios se analizó la concordancia entre intérpretes,

y ninguno de ellos se llevó a cabo en la escala RACE<sup>22,28,35,37</sup>. Por otra parte, las muestras de los estudios fueron heterogéneas en cuanto al número y el diagnóstico. En numerosos casos se preseleccionaron los pacientes con un determinado diagnóstico, generalmente ECV isquémica<sup>21,22,31-33,36,38</sup>. El resto incluyeron a pacientes con sospecha de ECV, aunque solamente dos de ellos no especificaron qué tipos de eventos incluía dicho término<sup>28,30</sup>. También la escasa formación de los intérpretes de la prueba fue otra de las limitaciones. En muy pocos estudios se ofreció educación adicional sobre la ECV y sobre las escalas a validar, a pesar de que en muchos casos se consideraba como un elemento que garantizaba un mejor rendimiento de las escalas<sup>13,25,26,28-30</sup>. Otra limitación del presente manuscrito se relaciona con la disponibilidad de algunos artículos localizados en la búsqueda inicial, debido a que algunos de ellos no estuvieron disponibles a texto completo mediante la consulta en bases de datos, repositorios institucionales o a los propios autores y podrían haber sido manuscritos elegibles. Sin embargo, el número de artículos encontrados en esta situación fue muy limitado, lo que no implicaría modificaciones sustanciales en la conclusión de esta Rev Rap. Por otro lado, solo en uno de los artículos incluidos se tuvo en cuenta la opinión de los intérpretes de las escalas sobre la utilidad de estos instrumentos<sup>29</sup>.

En relación con el tipo de diseño de esta revisión, es necesario recalcar algunas limitaciones de las Rev Rap. La búsqueda no fue tan exhaustiva como en una RS, restringiéndola a la base de datos MEDLINE (PubMed) por ser la base de datos de referencia para estudios biomédicos. El cribado fue realizado por un solo autor, aunque gran parte de las cuestiones metodológicas se llevaron a cabo junto a un autor con experiencia en RS. No obstante, las Rev Rap cada vez están cobrando mayor relevancia y repercusión para recopilar la evidencia en menor tiempo manteniendo la rigurosidad metodológica.

En cuanto a las fortalezas, se debe destacar que 17 de los 20 artículos incluidos en esta revisión son de los últimos cinco

años<sup>20-31,33,34,36-38</sup>. En la mayoría de los artículos incluidos se especifica qué tipo de profesionales fueron los encargados de interpretar las escalas sometidas a validación<sup>13,20-23,26,28-38</sup>, muchos de los cuales, fueron profesionales del servicio de emergencias sanitarias<sup>13,22-30,37</sup> quienes, en algunos casos, habían recibido formación adicional sobre el empleo de dichas escalas<sup>13,22-29,37</sup>. Además, en numerosos estudios la muestra de pacientes estaba constituida por sujetos de diferentes centros hospitalarios, lo que refuerza la confiabilidad de los resultados obtenidos por estas investigaciones<sup>20,21,23,24,27,30,33,38</sup>. Otra de las fortalezas a resaltar es el análisis del rendimiento de las escalas; en todos los artículos incluidos se analizó la precisión diagnóstica de estos instrumentos<sup>13,20-38</sup> y, además, aquellos que analizaron las mismas escalas obtuvieron datos muy similares<sup>13,24,25,31-34</sup>.

Una de las principales líneas de investigación futuras, sería la aplicación de una nueva escala durante un largo periodo de tiempo en el medio extrahospitalario. Esta herramienta podría elaborarse a partir de ítems que evalúan signos corticales, ya que son los que más se correlacionan con la OAGV y son fáciles de evaluar. Los resultados podrían ser clasificados como positivos o negativos, sin puntuaciones específicas, lo que podría resultar más eficiente y sencillo, con un riesgo menor de errores y sin presentar la necesidad de consultar material adicional. Por otra parte, sería aconsejable que los intérpretes fueran profesionales del servicio de emergencias sanitarias, individuos que deberían recibir una formación previa, tanto teórica como práctica, sobre la utilización y las actualizaciones más importantes. Finalmente, durante el periodo de estudio, sería aconsejable evaluar la capacidad de la escala para predecir una OAGV, en base al mayor rendimiento conseguido.

Aunque estas escalas en la práctica habitual se aplican en el servicio de emergencias sanitarias, en algunas comunidades autónomas no las llevan a cabo ni los profesionales de enfermería ni los técnicos de emergencias. Es necesario conocer y saber utilizar estas escalas para emplearlas de

manera correcta, siendo imprescindible la actualización de los conocimientos sobre este tipo de instrumentos y el grupo de patologías a los que van dirigidos. De este modo, se conseguirá mejorar la calidad de los cuidados proporcionados a los pacientes que lo precisen.

Según los resultados de esta Rev Rap, la mayoría de las escalas evaluadas son capaces de clasificar correctamente a gran parte de los pacientes. La escala RACE es un instrumento clínico que permite detectar una OAGV en pacientes que sufren una ECV isquémica en un corto periodo de tiempo, siendo factible su uso en el medio extrahospitalario. Además, este instrumento muestra una precisión similar a otras escalas prehospitales, aunque ligeramente inferior a la NIHSS de uso hospitalario, y una buena capacidad pronóstica en la identificación de tal evento, al igual que la gran mayoría de escalas evaluadas. Los estudios sobre la eficacia pronóstica y la reproducibilidad de las escalas son escasos y ninguno se llevó a cabo en la escala RACE. La utilización de esta escala plantea una ventaja generalizada debido a que, al ser una prueba cuya realización no conlleva mucho tiempo, no se retrasa el acceso de los pacientes a los tratamientos pertinentes; de hecho, permite determinar el traslado del paciente al centro médico adecuado en función del tipo de tratamiento que precise, mejorando de este modo la eficacia y la evolución clínica.

---

#### *Agradecimientos*

Todos los autores agradecen al Dr. Juan Luis Cabanillas-Moruno, profesor del Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, España, sus comentarios críticos sobre algunos aspectos del manuscrito.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Gobierno de España. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008; 160. <http://www.>

- semg.es/doc/documentos\_SEMG/estrategias\_ictus\_SNS.pdf
2. Sociedad Española de Neurología. El 90% de los casos de ictus se podrían evitar con una adecuada prevención de los factores de riesgo y un estilo de vida saludable. 2017: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link223.pdf>
  3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. España. <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947#!tabs-grafico>
  4. Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León. Urgencias neurológicas: actuación en el ictus. SACYL, 2012; 1-3. <https://tiempoescerebro.com/wp-content/uploads/2017/06/p-27.pdf>
  5. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Ictus en Atención Primaria. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con ictus en atención primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnología Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo de la Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-2. <https://smgg.es/images/articulos/ictusatencionprimaria.pdf>
  6. MARTÍNEZ BARANDALLA C, CIGA LOZANO MA. Ictus: incidencia, factores de riesgo y repercusión. Trabajo Fin de Grado. Facultad de Enfermería. Universidad Pública de Navarra. Pamplona; 2014. [http://academica-e.unavarra.es/bitstream/handle/2454/16253/TFG\\_Cristina\\_Martinez\\_Barandalla.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://academica-e.unavarra.es/bitstream/handle/2454/16253/TFG_Cristina_Martinez_Barandalla.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  7. RENNERT RC, WALI AR, STEINBERG JA, SANTIAGO-DIEPPA DR, OLSON SE, PANNELL JS et al. Epidemiology, natural history, and clinical presentation of large vessel ischemic stroke. *Clin Neurosurg* 2019; 85: S4-S8. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz042>
  8. USTRELL-ROIG X, SERENA-LEAL J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 753-769. <https://doi.org/10.1157/13108281>
  9. RAI AT, SELDON AE, BOO S, LINK PS, DOMICO JR, TARABISHY AR, LUCKE-WOLD N, CARPENTER JS. A population-based incidence of acute large vessel occlusions and thrombectomy eligible patients indicates significant potential for growth of endovascular stroke therapy in the USA. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 722-726. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012515>
  10. BHATIA R, HILL MD, SHOBHA N, MENON B, BAL S, KOCHAR P et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41: 2254-2258. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592535>
  11. BRAY JE, MARTIN J, COOPER G, BARGER B, BERNARD S, BLADIN C. Paramedic identification of stroke: community validation of the Melbourne Ambulance Stroke Screen. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 28-33. <https://doi.org/10.1159/000086201>
  12. LLANES JN, KIDWELL CS, STARKMAN S, LEARY MC, ECKSTEIN M, SAVER JL. The Los Angeles Motor Scale (LAMS): a new measure to characterize stroke severity in the field. *Prehosp Emerg Care* 2004 8: 46-50. <https://doi.org/10.1080/312703002806>
  13. PÉREZ N, CARRERA D, GORCHS M, QUEROL M, MILLÁN M, COMIS M et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke* 2013; 45: 87-91. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003071>
  14. GARRITTY C, GARTLEHNER G, KAMEL C, KING VJ, NUSSBAUMER-STREIT B, STEVENS A et al. Cochrane Rapid Reviews. Interim Guidance from the Cochrane Rapid Reviews Methods Group. March 2020. [https://methods.cochrane.org/rapidreviews/sites/methods.cochrane.org/rapidreviews/files/public/uploads/cochrane\\_rr\\_-\\_guidance-23mar2020-final.pdf](https://methods.cochrane.org/rapidreviews/sites/methods.cochrane.org/rapidreviews/files/public/uploads/cochrane_rr_-_guidance-23mar2020-final.pdf)
  15. World Health Organization, Alliance for Health Policy and Systems Research. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide. Geneva: World Health Organization, 2017. <http://www.who.int/alliance-hpsr/resources/publications/rapid-review-guide/en/>
  16. MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
  17. KHANGURA S, KONNYU K, CUSHMAN R GRIMSHAW J, MOHERET D. Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach. *Syst Rev* 2012; 1: 10. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-10>
  18. SCHÜNEMANN HJ, MOJA L. Reviews: Rapid! Rapid! Rapid! and systematic. *Syst Rev* 2015; 4: 4. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-4>
  19. HAMEL C, MICHAUD A, THUKU M, SKIDMORE B, STEVENS A, NUSSBAUMER-STREIT B et al. Defining rapid reviews: a systematic scoping review and thematic analysis of definitions and

- defining characteristics of rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 2020; 129: 74-85. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.09.041>
20. VANACKER P, HELDNER MR, AMIGUET M, FAOUZI M, CRAS P, NTAIOS G et al. Prediction of large vessel occlusions in acute stroke: National institute of health stroke scale is hard to beat. *Crit Care Med* 2016; 44: e336-e343. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001630>
  21. LIMA FO, SILVA GS, FURIE KL, FRANKEL MR, LEV MH, CAMARGO EC et al. Field assessment stroke triage for emergency destination. a simple and accurate prehospital scale to detect large vessel occlusion strokes. *Stroke* 2016; 47: 1997-2002. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013301>
  22. RICHARDS CT, HUEBINGER R, TATARIS KL, WEBER JM, EGGERS L, MARKUL E et al. Cincinnati Prehospital Stroke Scale can identify large vessel occlusion stroke. *Prehosp Emerg Care* 2018; 22: 312-318. <https://doi.org/10.1080/10903127.2017.1387629>
  23. SUZUKI K, NAKAJIMA N, KUNIMOTO K, HATAKE S, SAKAMOTO Y, HOKAMA H et al. Emergent Large Vessel Occlusion Screen is an ideal prehospital scale to avoid missing endovascular therapy in acute stroke. *Stroke* 2018; 49: 2096-2101. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022107>
  24. CARRERA D, GORCHS M, QUEROL M, ABILLEIRA S, RIBÓ M, MILLÁN M et al. Revalidation of the RACE scale after its regional implementation in Catalonia: a triage tool for large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 751-756. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014519>
  25. JUMAA MA, CASTONGUAY AC, SALAHUDDIN H, SHAWVER J, SAJU L, BURGESS R et al. Long-term implementation of a prehospital severity scale for EMS triage of acute stroke: A real-world experience. *J Neurointerv Surg* 2019; 12: 19-24. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-014997>
  26. TELEB MS, HAGE AV, CARTER J, JAYARAMAN MV, MCTAGGART RA. Stroke vision, aphasia, neglect (VAN) assessment – A novel emergent large vessel occlusion screening tool: pilot study and comparison with current clinical severity indices. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 122-126. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012131>
  27. PURRUCKER JC, HÄRTIG F, RICHTER H, ENGELBRECHT A, HARTMANN J, AUER J et al. Design and validation of a clinical scale for prehospital stroke recognition, severity grading and prediction of large vessel occlusion: the shortened NIH Stroke Scale for emergency medical services. *BMJ Open* 2017; 7:e016893. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016893>
  28. VIDALE S, ARNABOLDI M, FRANGI L, LONGONI M, MONZA G, AGOSTONI E. The large artery intracranial occlusion stroke scale: A new tool with high accuracy in predicting large vessel occlusion. *Front Neurol* 2019; 10, 130. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00130>
  29. ANDSBERG G, ESBJÖRNSSON M, OLOFSSON A, LINDGREN A, NORRVING B, EULER MV. PreHospital Ambulance Stroke Test – pilot study of a novel stroke test. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017; 25: 37. <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0377-x>
  30. VÁCLAVÍK D, ČÁBAL M, BAR M, KLEČKA L, HOLEŠ D, MIKULÍK R. Prehospital stroke scale ( FAST PLUS Test ) predicts patients with intracranial large vessel occlusion. *Brain Behav* 2018; 8: e01087. <https://doi.org/10.1002/brb3.1087>
  31. KUMMER BR, GIALDINI G, SEVUSH JL, KAMEL H, PATSALIDES A, NAVI BB. External validation of the Cincinnati prehospital stroke severity scale. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 1270-1274. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.015>
  32. NAZLIEL B, STARKMAN S, LIEBESKIND DS, OVBIAGELE B, KIM D, SANOSSIAN N et al. A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke* 2008; 39: 2264-2267. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.508127>
  33. KATZ BS, McMULLAN JT, SUCHAREW H, ADEOYE O, BRODERICK JP. Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati prehospital stroke severity scale. *Stroke* 2015; 46: 1508-1512. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008804>
  34. NOORIAN AR, SANOSSIAN N, SHKIRKOVA K, LIEBESKIND DS, ECKSTEIN M, STRATTON SJ et al. Los Angeles motor scale to identify large vessel occlusion: prehospital validation and comparison with other screens. *Stroke* 2018; 49: 565-572. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019228>
  35. SINGER OC, DVORAK F, ROCHEMONT MR, LANFERMANN H, SITZER M, NEUMANN-HAEFELIN T. A simple 3-item stroke scale. Comparison with the National Institutes of Health Stroke Scale and prediction of middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2005; 36: 773-776. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000157591.61322.df>
  36. HASTRUP S, DAMGAARD D, JOHNSEN SP, ANDERSEN G. Prehospital Acute Stroke Severity Scale to predict large artery occlusion: design and comparison with other scales. *Stroke*

- 2016; 47: 1772-1776. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012482>
37. ZHAO H, PESAVENTO L, COOTE S, RODRIGUES E, SALVARIS P, SMITH K et al. Ambulance clinical triage for acute stroke treatment. Paramedic triage algorithm for large vessel occlusion. *Stroke* 2018; 49: 945-951. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019307>
  38. COORAY C, FEKETE K, MIKULIK R, LEES KR, WAHLGREN N, AHMED N. Threshold for NIH stroke scale in predicting vessel occlusion and functional outcome after stroke thrombolysis. *Int J Stroke* 2015; 10: 822-829. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12451>
  39. SCHEITZ JF, ABDUL-RAHIM AH, MACLSAAC RL, COORAY C, SUCHAREW H, KLEINDORFER D et al. Clinical selection strategies to identify ischemic stroke patients with large anterior vessel occlusion: results from SITS-ISTR (safe implementation of thrombolysis in stroke international stroke thrombolysis registry). *Stroke* 2017; 48: 290-297. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014431>
  40. SMITH EE, KENT DM, BULSARA KR, LEUNG LY, LICHTMAN JH, REEVES MJ et al. Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2018; 49: e111-e122. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000160>
  41. TURC G, MAÏER B, NAGGARA O, SENERS P, ISABEL C, TISSERAND M et al. Clinical Scales Do Not Reliably identify acute ischemic stroke patients with large-artery occlusion. *Stroke* 2016; 47: 1466-1472. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013144>
  42. REQUENA M, PÉREZ N, ABILLEIRA S, CARDONA P, ÚRRA X, MARTI-FABREGAS J et al. Predictors of endovascular treatment among stroke codes activated within 6 hours from symptom onset. *Stroke* 2018; 49: 2116-2121. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021316>
  43. SCHLEMM L, SCHLEMM E. Clinical benefit of improved Prehospital stroke scales to detect stroke patients with large vessel occlusions: results from a conditional probabilistic model. *BMC Neurol* 2018; 18: 16. doi. [org/10.1186/s12883-018-1021-8](https://doi.org/10.1186/s12883-018-1021-8)
  44. LAWNER BJ, SZABO K, DALY J, FOSTER K, MCCOY P, POLINER D et al. Challenges related to the implementation of an EMS-administered, large vessel occlusion stroke score. *West J Emerg Med* 2019; 21: 441-448. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.9.43127>
  45. CARRERA D, CAMPBELL CVB, CORTÉS J, GORCHS M, QUEROL M, JIMÉNEZ X et al. Predictive value of modifications of the prehospital rapid arterial occlusion evaluation scale for large vessel occlusion in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: 74-77. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.032>



## Encefalitis autoinmune por pembrolizumab en anciano con carcinoma no microcítico avanzado de pulmón. Caso clínico

### *Pembrolizumab-associated autoimmune encephalitis in an elderly patient with advanced non-small cell lung cancer. A clinical case*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0948>

A. Pozo Vico<sup>1</sup>, N. Gonzales Montejo<sup>1</sup>, I. Pagola Lorz<sup>2</sup>, A. Castillo Andueza<sup>3</sup>,  
L.Y. Ortega Molina<sup>4</sup>, F.J. Alonso Renedo<sup>1</sup>

#### RESUMEN

Los objetivos terapéuticos en el paciente geriátrico son la mejora de su calidad de vida y de su capacidad funcional frente al mero incremento de su supervivencia. En patología neoplásica, la decisión de iniciar tratamiento curativo, especialmente inmunoterapia, debe realizarse tras una completa valoración de los riesgos potenciales. El paciente geriátrico es más susceptible a desarrollar reacciones adversas y de mayor gravedad que el paciente más joven.

Se presenta el caso de un anciano octogenario con carcinoma no microcítico pulmonar que desarrolló toxicidad neurológica tras tratamiento con pembrolizumab. Se realiza un diagnóstico diferencial de encefalitis y una revisión de los casos de encefalitis autoinmune por pembrolizumab para mejorar nuestro conocimiento de esta infrecuente toxicidad. El trabajo interdisciplinar y la valoración geriátrica integral son elementos esenciales para prevenir el deterioro funcional del anciano.

**Palabras clave.** Inhibidores del punto de control inmunario. Pembrolizumab. Valoración geriátrica integral. Encefalitis. Anciano.

#### ABSTRACT

Therapeutic objectives for the geriatric patient are improvement of quality of life and functional capacity rather than a mere increase in survival. In neoplastic disease, the decision to initiate administration of curative therapies, especially immunotherapy, should be taken only after any potential risks have been taken into account. Geriatric patients are more susceptible to developing more serious adverse reactions than the younger population.

We report the case of an octogenarian patient with non-small cell lung cancer who developed neurologic toxicity following pembrolizumab therapy. We carry out a differential diagnosis of encephalitis and provide a literature review of pembrolizumab-associated autoimmune encephalitis cases in order to improve our knowledge of this unusual toxicity. An interdisciplinary approach and comprehensive geriatric assessment are essential components to prevent functional decline in the elderly.

**Keywords.** Immune checkpoint inhibitors. Pembrolizumab. Comprehensive geriatric assessment. Encephalitis. Elderly.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (2): 291-297*

1. Servicio de Geriátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
2. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
3. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
4. Servicio de Radiología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

#### Correspondencia:

Francisco Javier Alonso Renedo  
Servicio de Geriátrica  
Complejo Hospitalario de Navarra  
Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona  
España  
E-mail: javier.alonso.renedo@navarra.es

Recepción: 13/10/2020  
Aceptación provisional: 02/02/2021  
Aceptación definitiva: 26/02/2021

## INTRODUCCIÓN

Gracias a los avances en el conocimiento de la respuesta del sistema inmunitario contra el cáncer, los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) se han planteado como terapia de primera línea en tumores como el melanoma metastásico o el carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) avanzado<sup>1</sup>. No obstante, son múltiples los efectos adversos inmunomediados descritos en la literatura. Es importante reconocer su toxicidad neurológica<sup>2</sup>, especialmente en el paciente geriátrico, ya que puede interferir de manera notable en su calidad de vida (caídas, inestabilidad de la marcha, *delirium*, deterioro funcional, deterioro cognitivo...). El del paciente geriátrico es un grupo poblacional más vulnerable a la inmunoterapia por su comorbilidad, fragilidad y polifarmacia. Además está escasamente representado en los ensayos clínicos, por lo que actualmente se desconocen sus potenciales efectos adversos, así como la idoneidad de su indicación<sup>3</sup>.

Se presenta un caso clínico de encefalitis autoinmune asociada con el ICI pembrolizumab (PEM) con el objetivo de destacar la importancia de una detección precoz de los efectos neurotóxicos inmunomediados, en un paciente octogenario que requirió un diagnóstico diferencial multidisciplinar.

## CASO CLÍNICO

Varón de 80 años, con buena situación basal (índice de Barthel: 100, índice de Lawton: 6, sin deterioro cognitivo, cuidador de su esposa afectada de enfermedad de Alzheimer), y antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso.

En agosto de 2018 había sido diagnosticado de CNMP pobremente diferenciado y adenocarcinoma de recto sincrónico, iniciando inmunoterapia con PEM. Desde esta fecha, el paciente fue desarrollando progresivamente artralgias generalizadas, astenia, pérdida ponderal, varias infecciones respiratorias y deterioro funcional (Barthel: 40, Lawton: 3) y cognitivo, con caídas de repetición, que precipitaron su ingreso en medio residencial en octubre de 2018. La administración de PEM fue interrumpida en abril de

2019, tras once ciclos de tratamiento, reintroduciéndose siete meses después por progresión tumoral. Recibió quince sesiones de radioterapia torácica y rectal, así como ciclos frecuentes de esteroides por dolor músculo-esquelético generalizado, cervicalgia, artritis y progresión tumoral.

Transcurridos cuatro días tras la administración del decimocuarto ciclo, el paciente ingresó en el servicio de Neurología con un cuadro de afasia global de instauración aguda, confusión, mioclonías esporádicas y febrícula. Cuatro días antes había finalizado tratamiento con levofloxacino por neumonía y se encontraba bajo tratamiento con dexametasona (8 mg/día) desde hacía 15 días. Tras descartar patología cerebral aguda por el resultado de la tomografía computarizada (TC) craneal, observarse en el electroencefalograma (EEG) un enlentecimiento global de la actividad eléctrica y aislarse en hemocultivo *Leptotrichia sp* ante pico febril de 39 °C, se postuló un síndrome encefalopático agudo en contexto de bacteriemia, y se inició antibioterapia con amoxicilina-clavulánico. Durante el ingreso se administró metilprednisolona endovenosa (20 mg cada 8 horas) y posteriormente oral (16 mg cada 12 horas), siendo suspendido al alta. Aunque la afasia pareció mejorar, persistieron alteraciones conductuales graves (confusión, agresividad), somnolencia y mioclonías erráticas.

A los cinco días del alta, el paciente volvió a ser remitido a urgencias por agravamiento de la sintomatología (afasia, *delirium* y trastorno conductual con heteroagresividad). Se realizó analítica sanguínea, sedimento de orina y TC craneal sin datos sugestivos de patología aguda. La radiografía de tórax mostró una extensa opacidad pulmonar derecha, y el paciente fue trasladado al servicio de Geriátrica con sospecha de síndrome confusional agudo en contexto de proceso infeccioso respiratorio nosocomial.

Al ingreso, el paciente estaba afebril. La auscultación pulmonar detectó hipofonía basal derecha, y en la exploración neurológica destacaba desorientación temporo-espacial, inatención, estado de hipervigilancia, agitación psicomotriz con heteroagresividad y afasia mixta (sensitiva y expresiva) fluctuante.

Radiografías de tórax previas confirmaron la presencia de una extensa opacidad pulmonar derecha de al menos un mes de evolución, habiendo completado en este tiempo antibioterapia con levofloxacino y amoxicilina-clavulánico. Ante la dudosa etiología infecciosa del cuadro se descartó continuar con tratamiento antibiótico. Se amplió el estudio de laboratorio con nuevos hemocultivos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de gripe y virus respiratorio sincitial,

y serologías luética, de virus de la inmunodeficiencia humana y virus herpes, con resultados normales. La resonancia magnética cerebral (RM) sin contraste mostró infartos lacunares crónicos en ganglios de la base y el EEG una lentificación global y ondas delta bitemporales sugestivas de encefalopatía difusa. No se solicitaron anticuerpos onconeuronales al considerar muy baja la probabilidad de un síndrome neurológico paraneoplásico.

En el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) se observaron 30 leucocitos/mm<sup>3</sup> (rango normal: 0-5), 100% mononucleares (valor normal), con glucorraquia y proteinorraquia en rango normal. La citometría de flujo, el cultivo microbiológico y las determinaciones de PCR de virus neurotrópicos resultaron negativos. Durante los catorce días de ingreso hospitalario el paciente permaneció afebril en todo momento, observándose una clara mejoría clínica y funcional espontánea y progresiva tras el abordaje interdisciplinar liderado por el equipo de Geriatría. Ante la normalidad de las exploraciones realizadas, se postuló el diagnóstico de exclusión de posible encefalitis autoinmune asociada a PEM como causa más probable, dada la relación temporal entre el debut del cuadro clínico y su administración cuatro días antes.

Tras la interrupción del PEM, el paciente recuperó notablemente a los tres meses su capacidad funcional previa (Barthel: 85, Lawton: 6) sin nuevos ingresos hospitalarios, visitas al Servicio de Urgencias ni caídas a los seis meses del alta y con preservación de su capacidad cognitiva. Siguió revisiones por parte del servicio de Oncología. Falleció de manera inesperada y súbita por una sepsis respiratoria a los ocho meses del ingreso.

## DISCUSIÓN

En las últimas décadas, la inmunoterapia ha revolucionado el campo de la oncología. A medida que aumenta la indicación de los ICI, se están comunicando múltiples efectos adversos inmunomediados, algunos banales como rash cutáneo, vitiligo, prurito, cefalea, fatiga, mialgias, dolor abdominal, diarrea o tos, y otros graves como *miastenia gravis*, síndrome de Guillain-Barré, neuromiitis, bronquiolitis, hepatitis, hipofisitis, nefritis o encefalitis. Según varias series de casos, las reacciones adversas se observan hasta en un 70% de los casos<sup>4</sup>, y las graves entre el 0,4 y el 10% de los casos<sup>2</sup>.

Se presenta un paciente que debuta con síntomas neurológicos (afasia global y *delirium*) y deterioro de su capacidad funcional una semana después de la administración de un nuevo ciclo (14<sup>o</sup>) de PEM y se destaca la importancia de una valoración geriátrica integral y un trabajo interdisciplinar (neurólogos, oncólogos, farmacéuticos, radiólogos, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas, etc.) durante el ingreso hospitalario, lo que constituye la piedra angular de una atención sanitaria de calidad al paciente geriátrico con patología neoplásica<sup>5</sup>.

Se realizó una búsqueda bibliográfica encontrando siete casos de encefalitis autoinmune por PEM<sup>6-11</sup> hasta octubre de 2020 (Tabla 1), con una edad media de 61 años (DE = 10,4); 71% varones, tres pacientes con melanoma metastásico y cuatro con CNMP. La mediana de ciclos de tratamiento acumulados a los que debutó la clínica neurotóxica fue de 8 (rango: 1-16). En tres de los pacientes el estudio de RM cerebral mostró alteraciones compatibles con encefalitis límbica (casos 2, 5 y 7); en el LCR se detectó pleocitosis linfocitaria en cuatro casos (2, 3, 4 y 5) e hiperproteinorraquia en otros cuatro (3, 4, 5 y 6). Uno de los pacientes (caso 1) falleció a las dos semanas de la primera dosis de PEM, realizándose estudio necrópsico. En el resto de casos, se suspendió el tratamiento y se administraron corticoides a dosis altas. A los cuatro años y cuatro meses del diagnóstico de encefalitis límbica fallecieron los casos 5 y 7, respectivamente. En los casos 2, 3, 4 y 6 hubo una mejora parcial o total de la sintomatología neurológica que motivó el ingreso.

Estos datos muestran que no hay un patrón específico de afectación neurológica por PEM. En nuestro caso, el estudio de imagen resultó inespecífico (por lo que no se solicitó RM con gadolinio, ya que no habría aportado valor añadido) y el LCR, al igual que en cuatro de los pacientes descritos, mostró pleocitosis linfocitaria. Nuestro caso supone el primero descrito de encefalitis por PEM en un octogenario con un CNMP avanzado. A diferencia del resto de casos, no se llegó a tratar con corticoides durante este segundo ingreso, experimentando una mejoría progresiva y espontánea.

**Tabla 1.** Casos de encefalitis autoinmune por pembrolizumab en la literatura

Caso Autor Año	Edad Sexo Neoplasia Tratamiento previo	Síntomas neurrológicos	Tiempo* Ciclos	Pruebas complementarias	Tratamiento Evolución
1 <i>Bossart y col</i> 2017 <sup>6</sup>	- 60 - M - Melanoma metastásico (cerebral) - IPI	- Inespecíficos	- 2 sem - n = 1	<b>Autopsia:</b> infiltrado linfocitos CD4 positivos en varios órganos. Cerebro y tronco cerebral: activación microglial difusa e infiltrados linfocitos CD8+ perivascular y difuso	- Desconocido - <i>Exitus</i>
2 <i>Brown y col</i> 2017 <sup>7</sup>	- 66 - V - Melanoma metastásico (pelvis) - Ninguno	- Deterioro cognitivo - Crisis parciales - Confusión	- 32 sem - n = 10	<b>LCR:</b> pleocitosis linfocitaria; anti-CASPR2 (IFI) <b>RM:</b> hiperintensidad en T2, temporal medial bilateral: encefalitis límbica <b>EEG:</b> lentificación de fondo con ondas delta intermitentes <b>Serología:</b> anti-CASPR2 positivo	- Retirada de PEM - MP IV 1 g/d 3 días - PL oral 50 mg/d 1 sem y pd - Remisión clínica y radiológica a los cinco meses
3 <i>Niki y col</i> 2019 <sup>8</sup>	- 51 - V - CNMP metastásico cerebral - Cirugía cerebral. Radioterapia CIS+ GEM	- Crisis convulsiva - Fiebre - Cefalea - Rigidez nugal - Marcha inestable - Confusión	- 24 sem - n = 8  - 33 sem - n = 11	<b>LCR:</b> predominio de linfocitos, hiperproteíorraquia <b>RM:</b> sin alteraciones reseñables <b>EEG:</b> lentificación en región frontal derecha <b>Serología:</b> anticuerpos paraneoplásicos negativos	- Retirada de PEM - PL 2 mg/kg y pd - Recuperación de la marcha a las dos SEM
4 <i>Yonebu y col</i> 2019 <sup>9</sup>	- 61 - V - CNMP no metastásico - NED+DOC	- Somnolencia - Deterioro cognitivo	- 26 días - n = 1	<b>LCR:</b> hiperproteíorraquia, pleocitosis linfocítica <b>RM:</b> hiperintensidad en T2 y FLAIR en lóbulo frontal izquierdo y puente	- Retirada de PEM - INH+ RIF+ PZN+ETM Aciclovir - LEV+PIP/TAZ - MP IV 1g/d tres días 2 ciclos y PL oral 1 mg/kg y pd - Recuperación completa
5 <i>Salam y col</i> 2016 <sup>10</sup>	- 64 - V - Melanoma metastásico - BEV, VEM	- Deterioro cognitivo - Disfunción ejecutiva - Ideas obsesivas	- 12 meses - n = 16	<b>LCR:</b> hiperproteíorraquia, pleocitosis linfocitaria; PCR de virus: negativa; citología: negativa para células neoplásicas <b>RM:</b> atrofia e hiperintensidad en T2 bilateral y simétrica en hipocampos, con extensión anterior temporal e insular: encefalitis límbica <b>EEG:</b> sin actividad epileptiforme <b>Serología:</b> anticuerpos paraneoplásicos negativos	- Retirada de PEM - MP IV y PL oral - No mejoría cognitiva pero detención de su progresión - <i>Exitus</i> a los cuatro años del diagnóstico
6 <i>Vogrig y col</i> 2019 <sup>11</sup>	- 79 - V - CNMP metastásico	- Impulsividad y desinhibición - Disminución de conciencia - Confusión	- 2 meses - n = 2	<b>LCR:</b> hiperproteíorraquia, anticuerpos anti Ma2 positivos <b>RM:</b> sin signos de progresión tumoral	- Retirada de PEM - Corticoides - Recuperación funcional en seis meses (mRS 5 a 3)

Caso Autor Año	Edad Sexo Neoplasia Tratamiento previo	Síntomas neurológicos	Tiempo* Ciclos	Pruebas complementarias	Tratamiento Evolución
7 Vogrig y col 2019 <sup>11</sup>	- 47 - M - CNMP - metastásico	- Diplopía - Oftalmoplejía - Caída cabeza	- 8 meses - n=9	<b>LCR:</b> no proteinorraquia, banda oligoclonal, anticuerpos anti Ma2 positivos <b>RM:</b> hiperintensidad en FLAIR temporomesial bilateral: encefalitis límbica	- Retirada de PEM - Corticoides - Pérdida progresiva de autonomía a los cuatro meses y fallecimiento (mRS 4 a 6)

Estrategia de búsqueda en Medline-PubMed, sin límite temporal: (“encephalitis”[All Fields] OR “meningoencephalitis”[All Fields]) AND (“pembrolizumab” [All Fields] AND “immune checkpoint inhibitors”[All Fields] AND “immunotherapy” [All Fields]).

\*: tiempo de tratamiento con pembrolizumab hasta síntomas; M: mujer; V: varón; CNMP: carcinoma no microcítico pulmonar; sem: semanas; LCR: líquido cefalorraquídeo; CASPR2: *contactin-associated protein-like 2*; IFI: inmunofluorescencia indirecta; RM: resonancia magnética cerebral; EEG: electroencefalograma; IV: intravenoso; pd: pauta descendente; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; mRS: escala modificada de Rankin (0: asintomático; 3: discapacidad moderada; 4: discapacidad moderadamente severa; 5: discapacidad severa; 6: muerte).

Tratamientos: BEV: bevacizumab; CIS: cisplatino; DOC: docetaxel; ETM: etambutol; GEM: gemcitabina; INH: isoniacida; IP: ipilimumab; LEV: levofloxacino; MP: metilprednisolona; NED: nedaplatino; PEM: pembrolizumab; PIP/TAZ: piperacilina tazobactam; PL: prednisolona; PZN: pirazinamida; RIF: rifampicina; VEM: vemurafenib.

nea de los síntomas neurológicos (afasia global, *delirium* y agresividad) y del deterioro funcional tras la suspensión del PEM. Posiblemente la detección temprana de su neurotoxicidad y su suspensión pudieron contribuir al pronóstico favorable junto a un manejo especializado del equipo multidisciplinar.

El diagnóstico es de exclusión. En este caso, ante el inicio agudo de los síntomas, el estudio inicial se orientó a descartar un evento cerebrovascular y actividad epileptiforme, urgencias médicas potencialmente tratables. En personas de edad avanzada, son comunes cambios en el estado mental, incluso cuando el proceso principal no afecta al sistema nervioso central, dada la disminución en la reserva fisiológica de los diferentes órganos, pudiendo ser la encefalopatía aguda el único síntoma de presentación de una infección<sup>12</sup>. En el paciente fue confirmada una bacteriemia por *Leptotrichia sp*, lo que podría explicar el cuadro clínico.

Sin embargo, la evolución tórpida del paciente, sin respuesta a la antibioterapia, llevó a reconsiderar la etiología del cuadro. Clínicamente se trataba de un síndrome encefalopático con un estudio EEG congruente. El estudio de laboratorio descartó

las causas metabólicas más frecuentes y el estudio microbiológico tanto en sangre como en LCR resultó negativo. Dados los antecedentes neoplásicos del paciente, el diagnóstico diferencial también planteaba causas menos comunes como encefalitis paraneoplásica<sup>13</sup>, carcinomatosis meníngea<sup>14</sup> o toxicidad farmacológica en relación a PEM<sup>1-3</sup>. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos son de naturaleza autoinmune, y hasta en el 50% de los casos no se identifica ningún tipo de anticuerpo onconeuronal. Aparecen con mayor frecuencia en los carcinomas microcíticos de pulmón que en los CNMP<sup>13</sup>, afectan a menos del 1% de los pacientes con cáncer y suelen preceder, hasta en un 70% de los casos, en meses o incluso años a la aparición del tumor. Aun así, la encefalitis límbica paraneoplásica también ha sido descrita en este tipo de tumores.

El diagnóstico diferencial de las encefalopatías desde el punto de vista radiológico no es sencillo y los hallazgos pueden resultar inespecíficos sin una correcta correlación clínica. En el 80% de los pacientes con encefalitis límbica paraneoplásica se observa hiperintensidad de señal en secuencias T2 o FLAIR en la región medial de uno o ambos los lóbulos temporales, y/o LCR

con pleocitosis linfocitaria e hiperproteino-  
orraquia<sup>13</sup>. Sin embargo, estas alteraciones  
radiológicas también están presentes en la  
encefalitis por herpes simple por lo que se  
debe excluir origen vírico mediante PCR<sup>15</sup>.  
Con frecuencia (hasta un 60%), las encefalitis  
paraneoplásicas asocian alteraciones de  
señal en áreas distantes del sistema  
límbico, particularmente en el cerebelo y el  
tronco encefálico y también se ha descrito  
atrofia progresiva en lóbulos temporales<sup>15</sup>.  
En las encefalopatías tóxico-metabólicas se  
observan a menudo lesiones bilaterales y  
simétricas, con restricción a la difusión, sin  
o con leve efecto de masa y sin presencia de  
realce, que afectan a los ganglios basales, a  
la sustancia blanca periventricular, sustan-  
cia gris cortical, tálamos y cuerpo calloso<sup>16</sup>.  
La historia de exposición a tóxicos, fárma-  
cos o antecedente de enfermedad crónica  
pueden orientar al diagnóstico clínico-ra-  
diológico.

En cuanto a la carcinomatosis meníngea,  
la mayor incidencia se da en los tumores  
de mama, melanoma, o pulmón, habiéndose  
descrito una frecuencia de hasta el 9%  
en CNMP<sup>14</sup>. En RM se puede visualizar una  
captación de contraste por las leptomenin-  
ges, y el diagnóstico definitivo se basa en la  
presencia de células neoplásicas en el LCR.

En nuestro paciente, el estudio de RM  
cerebral no mostró alteraciones reseñables  
(una RM normal no descarta una encefalitis  
autoinmune), y en el estudio de LCR se ob-  
servó una pleocitosis linfocitaria, sin otros  
datos sugestivos de inflamación o infiltra-  
ción tumoral. Como se ha señalado, no se  
llegó a realizar estudio de imagen con RM  
cerebral y medular con gadolinio, determi-  
nación de anticuerpos onconeuronales ni  
administración de corticoides durante este  
segundo ingreso, dada la evolución espon-  
tánea hacia la mejoría de los síntomas neu-  
rológicos que motivaron el ingreso.

En conclusión, en los pacientes de edad  
avanzada con patología neoplásica en tra-  
tamiento con PEM es fundamental una valo-  
ración geriátrica integral y multidisciplinar  
que permita una detección precoz de sus  
efectos adversos neurotóxicos inmuno-  
mediados que, como en el caso descrito,  
pueden generar deterioro físico y cogniti-

vo, trastornos conductuales y síndromes  
geriátricos (como caídas y síndrome con-  
fusional agudo).

---

### Agradecimientos

Los autores manifiestan su agradeci-  
miento a la neuróloga Dra. Elena Erro Agui-  
rre por los comentarios constructivos rea-  
lizados al manuscrito y a la geriatra Itxaso  
Marín Epelde por la traducción del resu-  
men al inglés.

### BIBLIOGRAFÍA

1. REDELMAN-SIDI G, MICHELIN O, CERVERA C, RIBI C, AGUADO JM, FERNÁNDEZ-RUIZ M et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 (Suppl 2): S95-S107. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.030>
2. REYNOLDS KL, GUIDON AC. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated neurologic toxicity: illustrative case and review of the literature. *Oncologist* 2019; 24: 435-443. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0359>
3. MASUDA T, FUJITAKA K, ISHIKAWA N, NAKANO K, YAMASAKI M, KITAGUCHI S et al. Treatment rationale and design of the PROLONG study: safety and efficacy of pembrolizumab as first-line therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2020; 12: 1079-1084. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.46>
4. TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR, GETTINGER SN, SMITH DC, McDERMOTT DF et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>
5. MOLINA-GARRIDO MJ, SORIANO RODRÍGUEZ MC, GUILLÉN-PONCE C. ¿Cuál es el papel de la valoración geriátrica integral en Oncogeriatría? *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2019; 54: 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.07.003>
6. BOSSART S. Case Report: encephalitis, with brainstem involvement, following check-  
point inhibitor therapy in metastatic mela-  
noma. *Oncologist* 2017; 22: 749-753. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0366>

7. BROWN MP, HISSARIA P, HSIEH AH, KNEEBONE C, VALLAT W. Autoimmune limbic encephalitis with anti-contactin-associated protein-like 2 antibody secondary to pembrolizumab therapy. *J Neuroimmunol* 2017; 305: 16-18. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.12.016>
8. NIKI M, NAKAYA A, KURATA T, NAKAHAMA K, YOSHIOKA H, KANEDA T et al. Pembrolizumab-induced autoimmune encephalitis in a patient with advanced non-small cell lung cancer: a case report. *Mol Clin Oncol* 2019; 10: 267-269. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1777>
9. YONEBU Y, ISHIIJIMA M, TOYOOKA K, FUJIMURA H. [A case of meningoencephalitis associated with pembrolizumab treated for squamous cell lung cancer]. *Clin Neurol* 2019; 59: 105-108. <https://doi.org/10.5692/clinicalneuroi.cn-001218>
10. SALAM S, LAVIN T, TURAN A. Limbic encephalitis following immunotherapy against metastatic malignant melanoma. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2016215012. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215012>
11. VOGRIG A, FOURET M, JOUBERT B, PICARD G, ROGEMOND V, PINTO AL et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: E604. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000604>
12. INOUE SK, STUDENSKI S, TINETTI ME, KUCHEL GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 780-791. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x>
13. KANAJI N, WATANABE N, KITA N, BANDO S, TADOKORO A, ISHII T et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 197-223. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.197>
14. REMON J, LE RHUN E, BESSE B. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small cell lung cancer patients: a continuing challenge in the personalized treatment era. *Cancer Treat Rev* 2017; 53: 128-137. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.12.006>
15. BENKE T, WAGNER M, PALLUA AK, MUIGG A, STOCKHAMMER G. Long-term cognitive and MRI findings in a patient with paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neurooncol* 2004; 66: 217-224. <https://doi.org/10.1023/b:neon.0000013488.52742.b4>
16. DE OLIVERIA AM, PAULINO MV, VIERA APF, MCKINNEY AM, DA ROCHA AF, DOS SANTOS GT et al. Imaging patterns of toxic and metabolic brain disorders. *Radiographics* 2019; 39: 1672-1695. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190016>



## Sialoadenitis aguda por administración de contraste yodado

### *Acute sialadenitis by iodine contrast medium administration*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0950>

M.E. Navarro-Aguilar<sup>1</sup>, M.C. Gonzalvo-Liarte<sup>1</sup>, C. Valiente-Martínez<sup>1</sup>,  
C.A. Sesam-Mendez<sup>1</sup>, I. Quintana-Martínez<sup>2</sup>, J. Navarro-Calzada<sup>3</sup>

#### RESUMEN

La sialoadenitis aguda es una reacción adversa muy poco frecuente a la administración de contraste yodado, que causa una inflamación autolimitada de las glándulas salivales. Su patogenia no está bien establecida, aunque la insuficiencia renal puede ser un factor de riesgo. El diagnóstico es inicialmente clínico, y debe realizarse diagnóstico diferencial con angioedema, infecciones y litiasis. Ningún tratamiento o profilaxis ha demostrado beneficio hasta el momento. Aunque tiene buen pronóstico, en algunos casos se han descrito complicaciones.

Presentamos el caso de un varón de 68 años que presentó inflamación de las glándulas salivales submandibulares tras la realización de una tomografía computarizada abdominal con administración de contraste yodado. Dado el uso creciente de contrastes yodados en pruebas de imagen y técnicas intervencionistas, es importante conocer posibles reacciones adversas como esta entidad.

**Palabras clave.** Sialoadenitis. Contraste. Yodo. Reacción adversa.

#### ABSTRACT

Acute iodide sialadenitis is a rare adverse reaction to iodinated contrast that causes self-limited salivary gland swelling. Its pathogenesis is still unclear, although kidney failure may be a risk factor. The diagnosis is initially clinical but angioedema, infections and lithiasis should be included in the differential diagnosis. No treatment or prophylaxis was proven to be beneficial. Although its prognosis is benign, associated complications have been reported.

We report a case of 68-year-old man with swelling of the submandibular salivary glands after the administration of iodine-based contrast media during an abdominal computed tomography examination. Because of the widespread use of iodinated contrast enhanced imaging and interventional techniques, clinicians should be aware of this issue.

**Keywords.** Sialadenitis. Contrast media. Iodine. Adverse drug reaction.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (2): 299-302*

1. Servicio de Urgencias. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.
2. Servicio de Radiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.
3. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Recepción: 15/11/2020

Aceptación provisional: 29/01/2021

Aceptación definitiva: 26/02/2021

#### Correspondencia:

M<sup>a</sup> Elena Navarro-Aguilar

Servicio de Urgencias

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Avenida San Juan Bosco 15

50009 Zaragoza

España

E-mail: [navarroaguilar@hotmail.com](mailto:navarroaguilar@hotmail.com)

## INTRODUCCIÓN

La sialoadenitis aguda secundaria a la administración de contraste yodado es una reacción adversa muy poco frecuente, que causa una inflamación autolimitada de las glándulas salivales. Fue descrita por primera vez en 1956 por Sussman y Miller tras una urografía intravenosa<sup>1</sup>. Su incidencia real es desconocida, aunque algunos estudios sugieren que puede estar infradiagnosticada y presentar una incidencia del 1-2%<sup>2</sup>.

Se presenta un caso clínico de sialoadenitis por administración de contraste yodado en una tomografía computarizada (TC) con el objetivo de recordar esta entidad, dado el uso creciente de contrastes yodados en pruebas de imagen y técnicas intervencionistas.

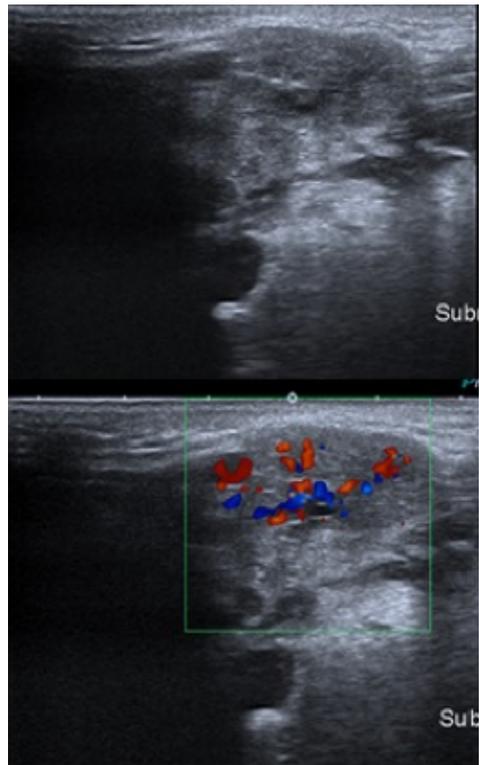
## CASO CLÍNICO

Varón de 68 años, con antecedentes de hiperplasia benigna de próstata, dislipemia y adenoma suprarrenal derecho no funcionante, en seguimiento por Endocrinología. En tratamiento actual con Tamsulosina 0,4 mg/día y Simvastatina 40 mg/día. Acudió a urgencias por presentar, desde hacía unas seis horas, aumento de tamaño de la región submandibular. No presentaba fiebre, odinofagia, disnea ni otra sintomatología. En la anamnesis destacaba que quince horas antes se le había realizado una TC abdominal para control de su adenoma suprarrenal. En dicha prueba se le inyectaron 100 ml de contraste yodado no iónico y de baja osmolalidad (Iopramida 300 mg/mL, Ultravist®). No refería incidencias en las TC previas.

En la exploración física presentaba una presión arterial de 125/63 mm Hg, frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto, temperatura axilar de 36,6 °C y saturación de oxígeno basal, por pulsioximetría, del 99%. Se observaron tumores submandibulares bilaterales, blandos, mal delimitados y no dolorosos a palpación; no se observaron lesiones en piel ni adenopatías, y el resto de la exploración física fue normal.

La analítica sanguínea mostraba 11.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> (rango normal, RN: 4.000-12.000), con 67% de neutrófilos, glucemia 116 mg/dL (RN: 82-115), creatinina 0,96 mg/dL (RN: 0,7-1,20), filtrado glomerular-CKD-EPI: 87,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y proteína C reactiva 2,5 mg/L (RN: 0,1-5). Se realizaron radiografía de tórax y de región cervical, a pesar de no estar indicadas en este caso, y que fueron

normales. La ecografía reveló inflamación bilateral de las glándulas salivales submandibulares ligeramente engrosadas y con ecoestructura heterogénea, apreciando aumento de vascularización en el estudio Doppler color (Fig. 1). Se solicitaron serologías de virus de parotiditis, virus de Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV) que resultaron negativas. Ante la sospecha de sialoadenitis aguda por contraste, se pautó tratamiento con antiinflamatorio no esteroideo, con mejoría progresiva y resolución total del cuadro en tres días.



**Figura 1.** Ecografía. Glándula submandibular derecha ligeramente engrosada, con ecoestructura heterogénea y que muestra aumento de vascularización en el estudio Doppler color, hallazgos que sugieren un proceso inflamatorio.

## DISCUSIÓN

La sialoadenitis aguda por contraste yodado es una reacción adversa rara, y poco descrita, con menos de 80 casos publicados hasta el momento, según un reciente

metaanálisis<sup>2</sup>. Provoca una inflamación rápida y generalmente indolora de las glándulas parótida, submandibular y/o sublingual, secundaria a la exposición a contrastes yodados. Suele causar afectación bilateral, y el inicio de los síntomas se puede producir inmediatamente tras la administración de contraste y hasta cinco días después, según las series<sup>3</sup>.

La patogenia exacta sigue siendo desconocida. Inicialmente se pensó que estaba mediada por inmunoglobulina E, atribuyéndose los síntomas a angioedema o anafilaxia<sup>4</sup>. Actualmente también se considera que pueda ocurrir una reacción relacionada con la acumulación de yodo en los conductos de las glándulas salivales, puesto que el 98 % del yodo se excreta por el riñón y el 2 % restante por las glándulas salivares, sudoríparas y lacrimales. En pacientes con función renal alterada se desarrolla una vía heterotópica vicariante de eliminación del yodo, por lo que puede aumentar la eliminación por las glándulas salivares<sup>4</sup>. Por tanto, la insuficiencia renal podría ser un factor de riesgo. Sin embargo, esta entidad, ha sido descrita también en pacientes con función renal normal, por lo que el mecanismo etiopatogénico sigue sin estar completamente claro<sup>5</sup>.

El cuadro clínico es muy sugestivo y el diagnóstico por imagen se realiza por medio de ecografía, en la que se observa inflamación glandular, pérdida de la diferenciación de la ecoestructura glandular, dilatación de conductos salivares y aumento de la vascularización. En el diagnóstico diferencial deben incluirse otras afecciones que producen edema e inflamación en la región del suelo de la boca, como angioedema, litiasis obstructiva, infecciones virales o bacterianas, y neoplasias<sup>6</sup>.

Para su tratamiento se han utilizado diferentes pautas con antihistamínicos y corticosteroides, además de hidratación forzada o diálisis en los pacientes con insuficiencia renal, pero ninguno de ellos ha demostrado eficacia. La premedicación con antihistamínicos o corticosteroides tampoco ha demostrado beneficios<sup>7,8</sup>.

El pronóstico es bueno, con resolución completa de los síntomas entre cuatro ho-

ras y 14 días. En un metaanálisis publicado recientemente, la edad avanzada y un mayor tiempo hasta la aparición de síntomas se asociaron con una mayor duración de la clínica<sup>2</sup>. A pesar de la benignidad del proceso, algunos pacientes presentaron complicaciones como tiroiditis, eritema de la piel, vasculitis, pancreatitis y parálisis del nervio facial, más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal y tratados, en la mayoría de los casos, con corticoesteroides<sup>6</sup>. En pacientes susceptibles, se ha descrito recurrencia de la sintomatología con dosis repetidas de contraste. Se han descrito casos tras la administración de contrastes yodados tanto iónicos como no iónicos, como el caso de nuestro paciente. La dosis de contraste en los casos notificados también es variable, por lo que no se ha podido definir una dosis específica para prevenir la aparición de este cuadro<sup>9</sup>.

En conclusión, la sialoadenitis aguda por contraste yodado es una reacción adversa muy poco frecuente, de curso autolimitado y patogenia poco clara, en la que la insuficiencia renal puede ser un factor de riesgo. A pesar de la rareza de dicha reacción adversa, consideramos importante tener en cuenta esta entidad debido al uso generalizado de pruebas de imagen y técnicas intervencionistas con administración de contraste yodado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SUSSMAN RM, MILLER J. Iodide mumps after intravenous urography. *N Engl J Med* 1956; 255: 433-434. <https://doi.org/10.1056/nejm195608302550907>
2. JIAO A, FARSAID K, McVinnie DW, JAHANGIRI Y, MORRISON JJ. Characterization of iodide-induced sialadenitis: Meta-analysis of the published case reports in the medical literature. *Acad Radiol* 2020; 27: 428-435. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.05.006>
3. SÁNCHEZ-GARCÍA S, RUBIO-SOLÍS D, TERÁN-ÁLVAREZ L, CALVO-BLANCO J. Sialoadenitis aguda bilateral como reacción adversa a contraste yodado. *Radiología* 2018; 60: 171-174. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.05.002>
4. CUÉLLAR J, HERNÁNDEZ F, DE ROJAS D, MUÑOZ-CANO A, GINER M, GÓMEZ J, BASOMBA A. Sialoadenitis

- aguda generalizada por medios de contraste yodado. A propósito de dos casos. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 406-409.
5. ZHANG G, LI T, WANG H, WANG H, LIU J. The pathogenesis of iodide mumps – A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8881. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000008881>
  6. GILGEN-ANNER Y, HEIM M, LEDERMANN HP, BIRCHER AJ. Iodide mumps after contrast media imaging: a rare adverse effect to iodine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 93-98. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60628-x](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60628-x)
  7. LUCARELLI A, PERANDINI S, BORSATO A, STRAZIMIRI E, MONTEMEZZI S. Iodinated contrast-induced sialadenitis: a review of the literature and sonographic findings in a clinical case. *J Ultrason* 2018; 18: 359-364. <https://doi.org/10.15557/jou.2018.0053>
  8. ACOSTA-OCHOA MI, VALENCIANO-MARTÍNEZ S, ALLER-APARICIO C, PALACIOS-PARADA A, RODRÍGUEZ-PORTELA G, PÉREZ-DÍAZ V et al. Sialadenitis por contraste. *Nefrología* 2014; 34: 422-423.
  9. AZEEMUDDIN M, CHAUDHRY MBH, SHAHID J, BELAL SZ. Non-ionic iodinated contrast-induced sialadenitis with parotid gland sparing in patient of hepatocellular carcinoma. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr-2017-222761. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222761>

## Síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo anterior: una causa de dolor abdominal crónico en niños frecuentemente pasada por alto

### *Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome: a frequently overlooked cause of chronic abdominal pain in children*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0952>

G. Oliván-Gonzalvo<sup>1</sup>, J. Ruiz-Serrano<sup>2</sup>, P. Uclés-Moreno<sup>3</sup>, A. Fernández-Sanz<sup>4</sup>

#### RESUMEN

El síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo anterior (ACNES) con frecuencia no se tiene presente en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal crónico (DAC).

Presentamos el caso de un varón de 11 años con DAC estudiado previamente en servicios de urgencia y digestivo sin detectar patología orgánica, sugiriéndose un origen psicósomático. En la exploración mostró dolor en la pared abdominal localizado en el área de la rama terminal del nervio intercostal T11, con signo de Carnett positivo y respuesta favorable a la inyección con anestésico local en el punto gatillo. Los potenciales evocados somatosensoriales revelaron neuropatía del nervio del músculo recto anterior derecho. Se diagnosticó de ACNES. Como tratamiento se administró en el punto gatillo una inyección subfascial ecoguiada de lidocaína y dexametasona. Tras cuatro meses, permanece asintomático.

Para el tratamiento de ACNES en población pediátrica, recomendamos una estrategia terapéutica escalonada comenzando con inyecciones en el punto gatillo y reservar la neurectomía anterior para cuando estas fracasan.

**Palabras clave.** Dolor abdominal crónico. Dolor neuropático. Potenciales evocados somatosensoriales. Signo de Carnett. Síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo anterior.

#### ABSTRACT

Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES) is often overlooked in the differential diagnosis of chronic abdominal pain (CAP).

An 11-year-old boy with CAP previously studied in emergency and digestive services without detecting organic pathology, suggesting a psychosomatic origin. On examination, he showed pain in the abdominal wall located to the area of the terminal branch of the T11 intercostal nerve, with a positive Carnett's sign and a favorable response to injection with local anesthetic at the trigger point. Somatosensory evoked potentials revealed right anterior rectus nerve neuropathy. He was diagnosed with ACNES. As treatment, an ultrasound-guided subfascial injection with lidocaine and dexamethasone into the trigger point was administered. After four months, he remains asymptomatic.

For the treatment of ACNES in pediatric patients, a step-up strategy should be applied, starting with trigger point injections of lidocaine and dexamethasone and reserving anterior neurectomy for those cases with limited effect of these injections.

**Keywords.** Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome. Carnett's sign. Chronic abdominal pain. Neuroathic pain. Somatosensory evoked potentials.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2021; 44 (2): 303-307

1. Servicio de Pediatría. Centro de Pediatría y Adopción Internacional. Zaragoza.
2. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.
3. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
4. Servicio de Neurología. Fundación Hospital Calahorra. La Rioja. España.

#### Correspondencia:

Gonzalo Oliván-Gonzalvo  
Centro de Pediatría y Adopción Internacional  
Camino de las Torres, 93  
50007 Zaragoza  
España  
E-mail: [golivang@gmail.com](mailto:golivang@gmail.com)

Recepción: 28/11/2020

Aceptación provisional: 14/01/2021

Aceptación definitiva: 26/02/2021

## INTRODUCCIÓN

El dolor abdominal cuya duración supera el mes se define como dolor abdominal crónico (DAC). Si se presentan al menos tres episodios de dolor suficientemente grave como para afectar la actividad en un periodo de más de tres meses, se denomina dolor abdominal recurrente. El DAC en la población pediátrica es frecuente, con una prevalencia estimada del 10 al 19%<sup>1</sup>. El diagnóstico diferencial de DAC es extenso, pero con frecuencia se pasa por alto el dolor que se origina en la pared abdominal<sup>2</sup>.

El síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo anterior (*anterior cutaneous nerve entrapment syndrome*, ACNES) se está identificando cada vez más como causa de DAC en la edad pediátrica. Aunque se desconoce su fisiopatología exacta, se postula que es el resultado de la compresión mecánica o la tracción de las ramas cutáneas de los nervios intercostales T7-T12<sup>3</sup>.

El dolor abdominal originado por ACNES con frecuencia no es bien reconocido, confundándose con dolor visceral o psicósomático, lo cual puede conducir a numerosas pruebas complementarias antes de establecer un diagnóstico preciso<sup>1-3</sup>. Se presenta un caso ilustrativo sobre la necesidad de tener presente el ACNES dentro del diagnóstico diferencial del DAC en la edad pediátrica.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 11 años de edad que consultó por dolor abdominal de tres meses de evolución. Durante este tiempo presentó casi a diario molestias abdominales en la región periumbilical. En seis ocasiones presentó episodio de dolor abdominal agudo e intenso que requirió asistencia en un servicio de urgencias hospitalario. En estos episodios la exploración física por pediatra y/o cirujano, así como los estudios analíticos y por la imagen practicados siempre fueron normales. En el último episodio fue derivado a un servicio especializado en gastroenterología infantil donde todos los estudios de laboratorio (hematológicos, bioquímicos, microbiológicos, parasitológicos, serológicos, etc.) y de imagen (radiología, ecografía, tránsito gastrointestinal y resonancia magnética abdominal) practicados fueron normales. Se sugirió a la familia el diagnóstico de dolor abdominal de origen psicósomático y que según

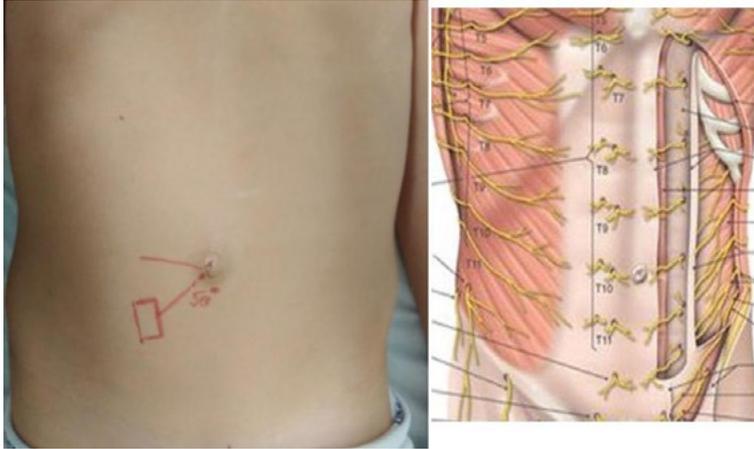
la evolución clínica se programaría la realización de gastroscopia y colonoscopia.

En el momento de su consulta el paciente llevaba ya cuatro meses con dolor abdominal recurrente, sin otra sintomatología del aparato digestivo. No existían antecedentes médicos personales o familiares relevantes. El dolor lo localizaba en la región periumbilical. Cuando tenía un episodio agudo, el dolor era tan intenso (catalogaba la intensidad de 7 a 9 sobre 10) que lo localizaba en todo el abdomen y especialmente cerca de la fosa ilíaca derecha. Estos episodios le afectaban seriamente en su actividad escolar y deportiva, y no los relacionaba con ningún desencadenante.

La evaluación antropométrica mostró un peso de 31 kg, una altura de 140 cm y un índice de masa corporal de 15,8. En el examen físico se observaron los siguientes hallazgos: abdomen blando, depresible y sin visceromegalias a la palpación abdominal; hipersensibilidad al roce y pellizco, y un dolor agudo a punta de dedo en un área delimitada de 2 cm de diámetro en el borde lateral derecho del músculo recto anterior derecho a 4 cm por debajo del ombligo, área que se correspondía con la rama terminal del nervio intercostal T11 (Fig. 1). Se practicó la maniobra de Carnett (con el paciente en decúbito supino, se presionó con un hisopo el punto doloroso al mismo tiempo que el paciente contraía los músculos del abdomen flexionando para levantar la cabeza y el tronco de la camilla sin apoyarse en las manos) y el dolor se intensificó llegando a producir grito y llanto. El resto de la exploración por órganos y sistemas fue normal.

Con la sospecha clínica de dolor originado en la pared abdominal por ACNES se realizó: ecografía y resonancia magnética de la pared abdominal, que resultaron normales; potenciales evocados somatosensoriales de los nervios de la pared abdominal, que mostraron hallazgos indicativos de neuropatía del recto anterior derecho (Fig. 2), y administración subcutánea de anestésico local (10 mg de lidocaína al 1%) en el punto gatillo con anestésico local, con desaparición completa del dolor durante unas horas.

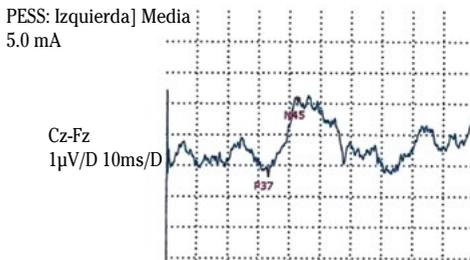
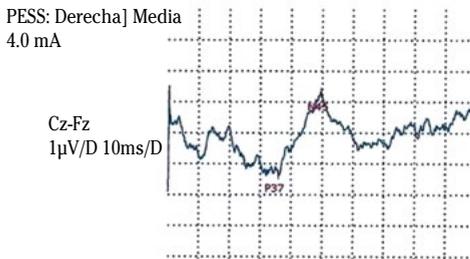
Ante la presencia de un dolor en la pared abdominal bien localizado, con signo de Carnett positivo, con respuesta favorable a la inyección con anestésico local en el punto gatillo y con hallazgos indicativos de neuropatía del recto anterior derecho mediante potenciales evocados somatosensoriales, se emitió el diagnóstico de ACNES de la rama terminal del nervio intercostal T11. Como primera estrategia de tratamiento se administró en el punto gatillo una inyección subfascial guiada por ecografía con 40 mg de lidocaína al 1% y 4 mg de dexametasona. A las dieciséis semanas de la inyección el paciente permanecía asintomático.



**Figura 1.** Punto gatillo. Área delimitada de 2 cm de diámetro en el borde lateral derecho del músculo recto anterior derecho a 4 cm por debajo del ombligo (A), que se corresponde con la rama terminal del nervio intercostal T11 (B, obtenido y modificado de <https://dolopedia.com/>).

**PESS Nervios pared abdominal**

			Datos individuales		
			Lat		
			Derecha	Izquierda	Diff
			ms	ms	ms
Media	Cz-Fz	P37	35.7	32.9	2.8
		N45	49.6	42.5	7.1



**Figura 2.** Potenciales evocados somatosensoriales (PESS) registrados en vértex tras la estimulación de nervios intercostales, 3 cm a derecha e izquierda del ombligo. Se observa diferencia de los valores de latencia, siendo mayor la latencia del estímulo derecho.

## DISCUSIÓN

El ACNES está causado por el atrapamiento en los músculos abdominales de las ramas terminales de los nervios intercostales torácicos ocasionando un dolor neuropático severo<sup>2,3</sup>. Estas ramas llegan a la pared abdominal anterior tras atravesar el músculo recto abdominal, para lo cual realizan un cambio brusco de dirección desde la profundidad a la superficie que supone un giro de 90 grados. Existen seis puntos de salida a cada lado de la línea media del abdomen, en los márgenes externos de los músculos rectos abdominales<sup>2,4</sup>. El atrapamiento puede ser causado por presión intra o extra abdominal, isquemia, la compresión por herniación de la almohadilla de grasa que normalmente protege al canal fibroso que rodea al nervio, o por cicatrización localizada<sup>3,4</sup>. Se estima que la prevalencia del ACNES en los niños con DAC es del 13%<sup>5</sup>.

El diagnóstico del ACNES se basa en el historial y el examen físico del paciente. El dolor es el síntoma más dominante. Con frecuencia, factores que aumentan la tensión de la musculatura abdominal (tos, estornudo, carcajada, bipedestación, etc.) o el uso más intenso de los músculos abdominales pueden agravar el dolor. En alrededor del 90% de los niños el dolor afecta de forma significativa la actividad escolar y deportiva, provocando frecuentes ausencias<sup>3,4</sup>. En la exploración física la presencia de un dolor abdominal bien localizado con un signo de Carnett positivo y una respuesta favorable a la inyección de un anestésico local en el punto gatillo respalda firmemente el diagnóstico<sup>4,6,7</sup>. Las pruebas de laboratorio y por la imagen suelen ser normales<sup>6</sup>. En nuestro caso, el resultado de la prueba de potenciales evocados somatosensoriales de los nervios de la pared abdominal reafirmó el diagnóstico.

Para el tratamiento del ACNES en la edad pediátrica se barajan dos estrategias:

- La utilización de inyecciones en el punto gatillo con un agente anestésico local. Se han utilizado las inyecciones subfasciales guiadas por ecogra-

fía con 40 mg de lidocaína al 1% y 4 mg de dexametasona, y las inyecciones con 50 mg de lidocaína al 1% utilizando la técnica de manos libres y agregando 40 mg de metilprednisolona si se necesita tratamiento adicional<sup>3,9</sup>. El éxito de este tratamiento (con un número de inyecciones por paciente entre uno y siete) oscila entre el 38 y el 87% con una duración de seguimiento de cuatro semanas a 39 meses, según las series<sup>3,5,9</sup>. En nuestro caso optamos como primera estrategia de tratamiento por la inyección subfascial guiada por ecografía con 40 mg de lidocaína al 1% y 4 mg de dexametasona. Al tratarse de un niño con poca grasa abdominal consideramos que la técnica guiada por ecografía podría facilitar la visualización de la aguja y aumentar la precisión durante el procedimiento.

- La neurectomía anterior<sup>8</sup>. Como primera estrategia de tratamiento, su éxito oscila entre el 78 y el 100% con una duración de seguimiento de cuatro semanas a 36 meses, según las series<sup>3,5,10-12</sup>. El alta se da el mismo día de la cirugía y no se han descrito complicaciones perioperatorias o postoperatorias<sup>10-12</sup>. La tasa de recurrencia de ACNES en niños después de una neurectomía anterior oscila del 8 al 42% con una duración de seguimiento medio de 3 a 19 meses, según las series<sup>3,12</sup>.

En conclusión, consideramos que debería tenerse en cuenta el dolor abdominal por ACNES como diagnóstico diferencial del DAC a fin de evitar la realización de numerosas pruebas complementarias antes de establecer un diagnóstico preciso y el retraso de su tratamiento. Basándonos en los datos disponibles, creemos es preciso considerar que para el tratamiento del ACNES en la población pediátrica se debe aplicar una estrategia escalonada comenzando con inyecciones de lidocaína y dexametasona en el punto gatillo, reservando la neurectomía anterior para aquellos casos con efecto limitado de estas inyecciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. CHITKARA DK, RAWAT DJ, TALLEY NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1868-1875. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41893.x>
2. AKHNIKH S, DE KORTE N, DE WINTER P. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES): the forgotten diagnosis. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 445-449. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2140-2>
3. KIFER T, MIŠAK Z, JADREŠIN O, HOJSAK I. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in children: a prospective observational study. *Clin J Pain* 2018; 34: 670-673. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000573>
4. SCHELTINGA MR, ROUMEN RM. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES). *Hernia* 2018; 22: 507-516. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1710-z>
5. SIAWASH M, DE JAGER-KIEVIT JWA, TEN WTA, ROUMEN RM, SCHELTINGA MR. Prevalence of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in a pediatric population with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 399-402. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000966>
6. SIAWASH M, ROUMEN R, TEN WTA, VAN HEURN E, SCHELTINGA M. Diagnostic characteristics of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in childhood. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 835-839. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3125-y>
7. BOELENS OBA, SCHELTINGA MR, HOUTERMAN S, ROUMEN RM. Randomized clinical trial of trigger point infiltration with lidocaine to diagnose anterior cutaneous nerve entrapment syndrome. *Br J Surg* 2013; 100: 217-221. <https://doi.org/10.1002/bjs.8958>
8. MARKUS J, SIBBING IC, KET JCF, DE JONG JR, DE BEER SA, GORTER RR. Treatment strategies for anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in children: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2021; 56: 605-613. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.05.014>
9. SIAWASH M, MOL F, TJON-A-TEN W, PERQUIN C, VAN EERTEN P, VAN HEURN E et al. Anterior rectus sheath blocks in children with abdominal wall pain due to anterior cutaneous nerve entrapment syndrome: a prospective case series of 85 children. *Paediatr Anaesth* 2017; 27: 545-550. <https://doi.org/10.1111/pan.13084>
10. SCHELTINGA MR, BOELENS OB, TJON A TEN WE, ROUMEN RM. Surgery for refractory anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES) in children. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 699-703. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.08.054>
11. SIAWASH M, MAATMAN R, TJON A TEN W, VAN HEURN E, ROUMEN R, SCHELTINGA M. Anterior neurectomy in children with a recalcitrant anterior cutaneous nerve entrapment syndrome is safe and successful. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 478-480. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.08.020>
12. ARMSTRONG LB, DINAKAR P, MOONEY DP. Neurectomy for anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in children. *J Pediatr Surg* 2018; 53: 1547-1549. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.11.062>



## Retirada de medicación antiepiléptica

### *Withdrawal of antiepileptic drugs*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0966>

L. Pulido Fuentes, M. Pulido Fuentes

#### Sr. Editor:

La epilepsia supone una de las patologías neurológicas crónicas más prevalentes, fundamentándose su tratamiento en el empleo de fármacos antiepilépticos. Cuándo comenzar con estos tratamientos esta aceptablemente consensuado; sin embargo, no existe el mismo consenso en cuanto a la retirada de los fármacos antiepilépticos. En términos generales, hasta el 70% de los pacientes epilépticos presentan una remisión completa de las crisis tras el uso de fármacos antiepilépticos<sup>1</sup>, pero no está resuelto si esta respuesta es debida a la acción de los fármacos antiepilépticos o a una verdadera remisión de la epilepsia. Por tanto, sigue existiendo mucha controversia sobre la seguridad de la retirada de los fármacos antiepilépticos, dado que se desconoce con certeza la probabilidad de que las crisis recurran. Los datos de los que disponemos para tratar de llegar a conocer este riesgo de recurrencia provienen de estudios observacionales.

De un metaanálisis<sup>2</sup> de estudios observacionales con 10.000 pacientes, se obtuvo

que las crisis recurrían hasta en un 30% de los pacientes a los que se les retiraba los fármacos antiepilépticos. Sin embargo, existen determinadas cuestiones por las que resulta importante plantearse la retirada de estos fármacos, destacando la sensación de sentirse *curado* de la epilepsia, la minimización del riesgo de efectos secundarios cognitivos-conductuales de los fármacos y los aspectos económicos.

En un metaanálisis de 10 artículos con datos de 1.769 pacientes se determinaron los factores predictores de recurrencia de las crisis. Los más importantes son: duración de la epilepsia antes de la remisión de crisis (a mayor duración, mayor riesgo), intervalo libre de crisis antes de la retirada de los fármacos (a menor intervalo, mayor riesgo), edad al inicio de la epilepsia (inicio en adultos, mayor riesgo), historia de crisis febriles, más de 10 crisis antes de la remisión, ausencia de un síndrome epiléptico bien determinado, y anomalías en el electroencefalograma previo a la retirada de los fármacos<sup>3</sup>.

Dentro de los síndromes epilépticos clásicamente considerados como muy sensi-

*An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (2): 309-310*

Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

#### Correspondencia:

Laura Pulido Fuentes  
Servicio de Neurología  
Complejo Hospitalario de Navarra  
C/ Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona (Navarra)  
España  
E-mail: [laura.pulido.fuentes@navarra.es](mailto:laura.pulido.fuentes@navarra.es)

Recepción: 19/07/2021  
Aceptación definitiva: 27/07/2021

bles a los fármacos antiepilépticos, y con alta probabilidad de recurrencia de crisis tras su retirada, se encuentra la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)<sup>4</sup>. Por ello, habitualmente estos pacientes se mantienen con tratamientos crónicos.

Sin embargo, tras leer el artículo de Viloría Alebesque y col<sup>5</sup> vemos que es posible la retirada de fármacos antiepilépticos en paciente con EMJ. Es un estudio descriptivo de 20 paciente con EMJ, de los que el 60% presentaba un periodo libre de crisis de más de cinco años. En cuatro de ellos se llevó a cabo la retirada de fármacos antiepilépticos y dos pacientes se mantuvieron libres de crisis tras la retirada de medicación, aquellos que mostraban mayor tiempo libre de crisis con tratamiento antiepiléptico previo a la retirada y, en consecuencia, mayor edad media en el momento de la retirada. Por tanto, sugieren que en los pacientes con EMJ se tenga presente, previamente a la retirada de los fármacos antiepilépticos, la edad de suspensión y la existencia previa de un tiempo prolongado de libertad de crisis.

Como conclusión, el artículo de Viloría Alebesque y col<sup>5</sup> resulta interesante como punto de partida para sucesivos estudios que nos permitan identificar perfiles de pacientes con epilepsia a los que se les pueda retirar los fármacos antiepilépticos con el mínimo riesgo de recaída.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SHORVON SD, GOODRIDGE DM. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. *Brain* 2013; 136: 3497-510. <https://doi.org/10.1093/brain/awt223>
2. LAMBERINK HJ, OTTE WM, GELEJNS K, BRAUN KP. Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors. *Epileptic Disord* 2015; 17: 211-228. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0764>
3. LAMBERINK HJ, OTTE WM, GEERTS AT, PAVLOVIC M, RAMOS-LIZANA J, MARSON AG et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017; 16: 523-531. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30114-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30114-x)
4. MARTÍNEZ-JUÁREZ IE, ALONSO ME, MEDINA MT, DURÓN RM, BAILEY JN, LÓPEZ-RUIZ M et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006; 129: 1269-1280. <https://doi.org/10.1093/brain/awl048>
5. VILORIA ALEBESQUE A, BELLOSTA DIAGO E, SANTOS LASSAOSA S, MAURI LLERDA JA. Epilepsia mioclónica juvenil: pronóstico a largo plazo y retirada de tratamiento. *An Sist Sanit Navar* 2020; 43: 43-49. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0756>

## Síndrome de Wunderlich: a propósito de un caso

### *Wunderlich syndrome: a case report*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0967>

D. Barberá Pérez<sup>1</sup>, N. Frías Aznar<sup>2</sup>, L. Pérez Laencina<sup>3</sup>

#### Sr. Editor:

El síndrome de Wunderlich se caracteriza por la aparición de una hemorragia renal espontánea no traumática en el espacio subcapsular y perirrenal. Es considerado una entidad poco frecuente, del cual se han descrito alrededor de 550 casos en los últimos 90 años y cuya última revisión sistemática fue publicada por Thomas Ahn y col en 2016<sup>1</sup>. La ausencia de grandes series de casos o estudios prospectivos limita la evidencia, si bien parece certero afirmar que el síndrome de Wunderlich es más frecuente en mujeres, como se deduce de la mencionada revisión de Ahn y col (61,8% mujeres). La causa más frecuente son los tumores renales (56,9%), destacando el angiomiolipoma (74,1%), tumoración benigna más habitual en el sexo femenino (ratio mujer:hombre 4:1) en el rango de edad 50-60 años<sup>2</sup>. Por detrás del angiomiolipoma, responsable del 42,2% del total de casos, destacan otras causas menos comunes como el carcinoma de células renales (7% de los casos, siendo este tumor maligno más frecuente en varones), la poliarteritis nodosa (12%), otras formas de vasculitis, malformaciones vasculares como el aneu-

risma de arteria renal, la pielonefritis o las litiasis renales<sup>1</sup>.

Clínicamente puede presentarse de formas variadas: desde una lumbalgia inespecífica hasta un cuadro de abdomen agudo. La típica triada de Lenk solo se presenta en el 20% de los casos e incluye dolor intenso lumbar o en flanco, shock hipovolémico y tumoración retroperitoneal palpable<sup>2</sup>.

Se presenta el caso de una paciente atendida en el servicio de urgencias de nuestro hospital que fue diagnosticada de síndrome de Wunderlich, ya que creemos que es interesante recordar los posibles síntomas de un cuadro clínico tan poco frecuente.

La paciente refería dolor en fosa renal izquierda irradiado a región inguinal ipsilateral de cinco horas de evolución, con náuseas y vómitos acompañantes. No presentaba antecedentes de interés, salvo un cólico renal hace más de diez años. Inicialmente fue valorada por su médico de atención primaria, quien le pautó analgesia ante la sospecha de cólico nefrítico, pero al incrementarse el dolor a lo largo del día finalmente acudió al hospital.

A su llegada, la paciente se encontraba postrada por el dolor pero hemodinámicamente estable y afebril; a la exploración se

*An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (2): 311-313*

1. Centro de Salud. Sabiñán. Zaragoza. España.
2. Centro de Salud Miralbueno. Zaragoza. España.
3. Centro de Salud Delicias Norte. Zaragoza. España.

Recepción: 29/12/2020

Aceptación definitiva: 27/04/2021

#### Correspondencia:

Laura Pérez Laencina

C/ Monte Perdido, 21

50015 Zaragoza

España

E-mail: lauraplaencina@hotmail.com

objetivaba taquicardia, puñopercusión izquierda positiva y un abdomen sin signos de peritonismo. Se pautó analgesia intravenosa y se solicitó analítica, donde únicamente destacaba discreta leucocitosis con neutrofilia; no había anemia, la urea y coagulación eran normales y en el análisis de orina solo aparecían escasos hematíes y leucocitos. En la radiografía de abdomen no se observaban imágenes litiásicas

Dado que el dolor era refractario al tratamiento inicial, se intensificó la analgesia y se solicitó una ecografía de abdomen, que mostró una masa renal en hipocondrio izquierdo y líquido libre, por lo que se amplió el estudio mediante tomografía axial computarizada (TAC). En ella se observó una extensa hemorragia retroperitoneal en los espacios perirrenal y pararrenal anterior y posterior izquierdos. El sangrado procedía de una masa renal izquierda, con componente intrarrenal de 13 mm (donde se observaba hemorragia activa con extravasación de contraste) y extrarrenal de 8,5 cm; ambas áreas presentaban zonas de hipoatenuación grasa, sugestivas de un síndrome de Wunderlich (Fig. 1).



**Figura 1.** Tomografía axial computarizada (corte transversal). Hemorragia retroperitoneal en espacio perirrenal, pararrenal anterior y posterior de riñón izquierdo (flechas blancas). Este sangrado se origina de una masa dependiente de la cara anterosuperior del riñón izquierdo (flecha negra), que presenta un foco de hemorragia activa (círculo negro) con extravasación de contraste en la proximidad del componente intrarrenal del tumor, compatible con el síndrome de Wunderlinch.

La paciente pasó a la zona de pacientes críticos en Urgencias para su monitorización, permaneciendo hemodinámicamente estable en todo momento. Se inició fluidoterapia y se realizaron pruebas cruzadas. Se realizó arteriografía urgente, sin llegar a observar sangrado activo de la lesión, por lo que se decidió su ingreso en planta de Urología para control evolutivo. A las 24 horas del episodio se realizó una nueva analítica, en la cual se observaba un descenso de la hemoglobina hasta 8,9 g/dL, por lo que se transfundieron dos concentrados de hematíes. A los cinco días se repitió la TAC, sin foco de sangrado activo y con ligera disminución del tamaño del hematoma retroperitoneal. Finalmente, dada la buena evolución, fue dada de alta con seguimiento por parte de Urología y Radiología Intervencionista, con controles periódicos de la lesión mediante TAC abdominal. Se derivó también a Medicina Interna, que descartó criterios clínicos o familiares de esclerosis tuberosa.

Es importante tener en cuenta este síndrome en el diagnóstico diferencial ante un cólico nefrítico, ya que un retraso en el diagnóstico y tratamiento puede derivar en un elevado riesgo de mortalidad<sup>2</sup>. La complicación más temida de este síndrome es el shock hemorrágico, siendo esta la principal causa de morbimortalidad que puede aparecer como signo de presentación en el 11-35% de las ocasiones<sup>1,3</sup>. En nuestro caso, se manejó inicialmente como un cólico nefrítico izquierdo debido a los antecedentes y la exploración compatibles; sin embargo, fue la persistencia y la intensidad del dolor la que condujo a la realización de otras pruebas de imagen.

Aunque la ecografía abdominal suele ser la primera prueba de imagen que se solicita, la TAC con contraste es la técnica de elección debido a su elevada sensibilidad<sup>4</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico, las opciones terapéuticas son la cirugía o la embolización terapéutica<sup>5</sup>; sin embargo, en los casos en los que no se detectan signos de malignidad en la TAC ni sangrado activo en la arteriografía, podría realizarse un manejo conservador con pruebas de imagen cada tres meses. Algunos estudios indican que no

hay una clara correlación entre un tamaño por encima de 4 centímetros de diámetro y un mayor riesgo de sangrado, por lo que en estos supuestos también podría realizarse vigilancia activa<sup>3,6</sup>. En nuestro caso, a pesar del tamaño de la lesión, se optó por esta opción dado que no se encontró punto de sangrado en la arteriografía, con buena evolución en los seguimientos posteriores. En los casos en los que es posible, un manejo conservador puede evitarle al paciente una cirugía agresiva, como una nefrectomía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. AHN T, ROBERTS MJ, NAVARATNAM A, CHUNG E, WOOD S. Changing etiology and management patterns for spontaneous renal hemorrhage: a systematic review of contemporary series. *Int Urol Nephrol* 2017; 49: 1897-1905. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1694-8>
2. AHMAD M, ARORA M, REDDU R, RIZVI I. Wunderlich's syndrome (spontaneous renal haemorrhage). *BMJ Case Rep* 2012; 2012: bcr2012006280. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006280>
3. BHATT JR, RICHARD PO, KIM NS, FINELLI A, MANICKAVACHAGAM K, LEGERE L et al. Natural history of renal angiomyolipoma (AML): most patients with large AMLs >4 cm can be offered active surveillance as an initial management strategy. *Eur Urol* 2016; 70: 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.01.048>
4. SIMKINS A, MAITI A, CHERIAN SV. Wunderlich syndrome. *Am. J. Med* 2017; 130: 217-218. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.11.031>
5. FERNÁNDEZ-PELLO S, HORA M, KUUSK T, TAHBAZ R, DABESTANI S, ABU-GHANEM Y et al. Management of sporadic renal angiomyolipomas: a systematic review of available evidence to guide recommendations from the European Association of Urology Renal Cell Carcinoma Guidelines Panel. *Eur Urol Oncol* 2020; 3: 57-72. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.04.005>
6. SWÄRD J, HENRIKSON O, LYRDAL D, PEEKER R, LUNDS-TAM S. Renal angiomyolipoma-patient characteristics and treatment with focus on active surveillance. *Scand J Urol* 2020; 54: 141-146. <https://doi.org/10.1080/21681805.2020.1716066>



## NORMAS DE PUBLICACIÓN

Anales del Sistema Sanitario de Navarra es una revista científica de carácter general que se creó por Orden Foral 5/1997, de 14 de enero, del Consejero de Salud del Gobierno de Navarra con la finalidad de servir de cauce de expresión de la realidad científica, técnica y de administración y gestión de la Sanidad de Navarra.

Está indexada en Science Citation Index Expanded, Medline/PubMed, Embase/Excerpta Medica, Índice Médico Español (IME), Ibeccs y Scielo.

El Consejo de Redacción pone un gran interés en la rápida y eficaz evaluación de los manuscritos a fin de garantizar la publicación de una revista de calidad científica contrastada.

La revista comprende las siguientes secciones:

- Editorial
- Colaboración especial
- Artículos originales
- Artículos originales breves
- Revisiones
- Cartas al Editor
- Notas clínicas
- Notas informativas

– **Editorial.** Son trabajos escritos por encargo del Consejo de Redacción. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en esta sección deberán consultarlo con el editor de la revista. La extensión máxima será de tres páginas con 30 líneas. El número máximo de autores será de dos.

– **Colaboración especial.** Se trata de trabajos escritos por encargo del Consejo de Redacción sobre temas novedosos o de debate científico donde los autores puedan aportar su toque personal por su experiencia y dedicación al tema tratado. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en esta sección deberán consultarlo con el editor de la revista. El texto tendrá una extensión máxima de 12 páginas de 30 líneas. Opcionalmente el trabajo podrá incluir hasta 3 tablas y 3 figuras que no entran en el cómputo de las 12 páginas.

– **Artículos originales.** La extensión máxima recomendada de texto es de 12 páginas de 30 líneas, admitiéndose un máximo de tres tablas y tres figuras, que no entran en el cómputo de las 12 páginas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis. Se incluirán 30 referencias bibliográficas como máximo.

– **Artículos originales breves.** En esta sección se considerarán los trabajos de investigación que por sus características especiales (series con número reducido de observaciones, trabajos de investigación con objetivo y resultados muy concretos, estudios epidemiológicos descriptivos entre otros) pueden ser publicados de forma más abreviada y rápida. Estos trabajos deberán tener una extensión máxima de 6 páginas, con un máximo de 15 referencias y no más de tres ilustraciones. El número máximo de firmantes será de seis. Cada trabajo deberá estructurarse como un artículo original.

– **Revisión.** En esta sección se incluyen revisiones actualizadas de temas relevantes presentadas espontáneamente por los autores o realizadas por encargo del Consejo Editorial. El número máximo de autores será de seis. El texto tendrá una extensión máxima de 12 páginas

de 30 líneas. Opcionalmente el trabajo podrá incluir hasta 3 tablas y 3 figuras.

– **Cartas al Editor.** Tendrán preferencia en esta sección aquellas cartas que hagan referencia a trabajos publicados en el último número y aquellas que aporten opiniones, observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto. Deberán tener una extensión máxima de 6 hojas. La extensión máxima será de 30 líneas, y se admitirán una figura y una tabla y 10 referencias bibliográficas como máximo. El número de firmantes no debe exceder de cuatro.

– **Notas clínicas.** Descripción de uno o más casos que supongan una aportación importante al conocimiento de la fisiopatología o de otros aspectos del proceso y contribuyan a la mejora de los aspectos docentes o de formación de los profesionales. En este sentido es fundamental que se destaque el proceso diagnóstico y el diagnóstico diferencial del caso, además de los aspectos pronósticos y terapéuticos.

Puesto que en los casos clínicos es inevitable que haya un riesgo de que se rompa la privacidad del paciente, se considera necesaria la presentación del consentimiento informado por escrito en el que se indique claramente la conformidad dada a la publicación de su caso.

La extensión máxima de las notas clínicas será de seis páginas de 30 líneas y se admitirán hasta un máximo de dos figuras y dos tablas que no se computan entre las seis páginas. Se recomienda que el número de citas no sobrepase las 15. El número máximo de firmantes será de 6.

– **Notas informativas.** En esta sección el Editor incluirá los resúmenes de proyectos de investigación concedidos por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra, gestionados desde la Sección de Investigación Biomédica y aquellos trabajos que sean de información general para la comunidad de lectores, pero no correspondan a ninguno de las secciones anteriores.

### PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

Todos los originales aceptados quedarán como propiedad permanente de la revista **ANALES DEL SISTEMA SANITARIO DE NAVARRA** y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin el permiso de la misma. El autor cede, en el supuesto de la publicación de su trabajo, de forma exclusiva al Gobierno de Navarra (Departamento de Salud) los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo.

Los autores deben describir cualquier relación financiera que tengan y que pudiera dar lugar a conflicto de intereses en relación con el artículo publicado.

Cuando se presenten trabajos con seres humanos debe indicarse que se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975 con la revisión de octubre del 2000, disponible en <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm> No se aceptarán trabajos publicados o presentados al mismo tiempo a otra revista.

El trabajo deberá presentarse escrito a interlineado 1,5 (30 líneas). Las hojas irán numeradas correlativamente en la parte inferior central. Cada parte del manuscrito empezará una página en el siguiente orden:

**1. En la primera página** se indicarán, en el orden que aquí se citan, los siguientes datos:

Título del artículo (en castellano y en inglés)

Nombre completo, uno o dos apellidos y filiación completa incluyendo el correo electrónico de todos los autores.

Nombre y dirección completa del responsable del trabajo o del primer autor, incluyendo número de teléfono y correo electrónico, en su caso (para correspondencia).

Becas o ayudas obtenidas como subvención del trabajo y otras especificaciones, cuando se considere necesario.

En el caso de autor corporativo, se aconseja que figure un mínimo de un firmante y un máximo de seis. El resto de participantes figurarán en un addendum.

**2. Texto.** Se recomienda la redacción del texto en impersonal. Conviene dividir los trabajos en apartados y es de desear que el esquema general sea el siguiente:

2.1. Originales: Introducción, Material (sujetos, pacientes) y Métodos, Resultados y Discusión. Resumen en castellano y en inglés (Abstract).

2.2. Notas clínicas: Introducción, Observación o caso clínico, Discusión. Resumen y Abstract.

a) *Introducción.* Será breve y deberá proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. No debe contener tablas ni figuras. Debe contener un último párrafo en el que exponga de forma clara los objetivos del trabajo.

b) *Material y Métodos.* En este apartado se indican el centro donde se ha realizado la investigación, el período de duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información. Se han de describir con detalle los métodos estadísticos.

c) *Resultados.* Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el método empleado. Estos datos se expondrán en el texto con la ayuda de tablas y figuras.

d) *Discusión.* Los autores tienen que exponer sus propias opiniones sobre el tema. Destacan aquí: 1/ el significado y la aplicación clínica de los resultados; 2/ las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; 3/ la relación con publicaciones similares y comparación entre áreas de acuerdo y desacuerdo. 4/ las indicaciones y directrices para futuras investigaciones. Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo.

e) *Agradecimientos.* Cuando se considere necesario se citará a las personas, centros o entidades que hayan apoyado la realización del trabajo.

f) *Resumen/Abstract.* Debe adjuntarse en español y en inglés (El autor puede delegar en el Consejo de Redacción de la revista la traducción al inglés).

El resumen/abstract de la Revisión debe tener una extensión de 150 palabras aproximadamente, sin estructurarse. La extensión del resumen/abstract para los Originales debe ser como máximo de 250 palabras, y para los Originales breves y Notas clínicas de 150 palabras aproximadamente. Su contenido debe estar estructurado y se divide en cuatro apartados: Fundamento –incluyendo el objetivo–, Material y Métodos, Resultados y Conclusiones. En cada uno de ellos se han de escribir, respectivamente, el problema motivo de la investigación, la manera de llevarla a cabo, los resultados más destacados y las conclusiones que derivan de los resultados.

Al final del resumen deben figurar un máximo de 5 palabras clave de acuerdo con las incluidas en el Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus/Medline, en inglés disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh> y traducirlas al castellano.

**3. Referencias bibliográficas.** Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado, según los "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas" elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (Med Clin (Barc) 1997;109:756-63) también disponible en: <http://www.icmje.org/>

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus/Medline: "List of Journals Indexed" que se incluye todos los años en el número de enero del Index Medicus, también disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals> Se evitará, en lo posible, la inclusión como referencias bibliográficas de libros de texto y actas de reuniones. No pueden emplearse "observaciones no publicadas" ni "comunicación personal", pero si pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Las referencias bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando siempre las páginas inicial y final de la cita. A continuación se dan algunos ejemplos de formatos de citas bibliográficas:

**Revistas**

1/ *Artículo estándar de revista*

Relacionar todos los autores si son seis o menos; si el número es superior a seis, citar los seis primeros seguidos de la expresión et al. Barriuso L, de Miguel M, Sánchez M. Lactancia materna: factor de salud. Recuerdo histórico. An Sist Sanit Navar 2007; 3: 383-391

2/ *Autor corporativo*

The Royal Marsden Hospital Bone-marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bonemarrow graft without preconditioning post-hepatitis marrow aplasia. Lancet 1977; 2: 742-744

3/ *No se indica el nombre del autor*

Coffee drinking and cancer of the páncreas [editorial]. BMJ 1981; 283: 628

4/ *Suplemento de un número*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Paine SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol 1988; 8 (Suppl 4):31S-37S

5/ *Número sin volumen*

Baumeister AA. Origins and control of stereotyped movements. *Monogr AM Assoc Ment Defic* 1978; (3): 352-584.

6/ *Indicación del tipo de artículo*

Cárdenes M, Artiles J, Arkuch A, Suárez S. Hipotermia asociada a eritromicina [carta]. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 715-716.

7/ *Trabajo en prensa*

Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. *Science*. [En prensa]. *Med Clin (Barc)*.

**Libros y otras monografías**8/ *Autores personales*

Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd ed. London: S Paul, 1996.

9/ *Capítulo de libro*

Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. En: Sodeman W A Jr, Sodeman W A, editores. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Filadelfia: Saunders, 1974: 457-472.

**Material electrónico**10/ *Artículo de revista en formato electrónico*

Morse SS. Factors in the emergente of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [revista electrónica] 1995; 1(1) [consultado 05-06-1996]: Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

11/ *Monografías en formato electrónico*

CDI, clinical dermatology illustrated [monografía CD-ROM] Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

4. **Las fotografías** se seleccionarán cuidadosamente, procurando que sean de buena calidad y omitiendo las que no contribuyan a una mejor comprensión del texto. Las fotografías se remitirán en blanco y negro o color, cuando la demostración del hecho haga imprescindible esta presentación. Las fotografías deben presentarse en archivos fotográficos electrónico, con una resolución mínima de 300 puntos pulgada, formato jpg en tamaño 9x13 cm (1.535 x 1.063 píxeles). Se presentarán de manera que los cuerpos opacos (huesos, sustancias de contraste) aparezcan en blanco. Siempre que se considere necesario se utilizarán recursos gráficos (flechas, asteriscos) para destacar la parte esencial que se quiera mostrar. Se evitará la identificación de los enfermos. En el caso de que fuera imprescindible, se deberá disponer de su autorización por escrito.
5. **Las tablas** deben ser autoexplicativas y se presentarán en hoja aparte del texto, al final del artículo, incluyendo:
  - a) numeración de la tabla con números arábigos,
  - b) enunciado (título) correspondiente y
  - c) una sola tabla por hoja.

Se procurará que sean claras. Las siglas y abreviaturas se acompañarán siempre de una nota explicativa al pie. Si una tabla ocupa más de un folio se repetirán los encabezamientos en la hoja siguiente.

6. **Las gráficas** deberán ser de alta calidad. Se tendrán en cuenta las mismas normas del apartado 4 para las fotografías. Las fotografías y gráficas irán numeradas de manera correlativa y conjunta como figuras. Cada una deberá llevar una leyenda autoexplicativa. La relación de leyendas correspondientes a las figuras se presentará en una hoja independiente al final del artículo.

7. **El Consejo de Redacción** acusará recibo de los trabajos enviados a la revista e informará acerca de su aceptación. Todos los manuscritos se someterán a revisión a ciegas por pares de revisores. Excepcionalmente las Cartas al Editor pueden ser aceptadas directamente por el Consejo de Redacción. Siempre que el Consejo de Redacción sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán adjuntar, junto a la nueva versión del artículo, una nota en la que exponga de forma detallada las modificaciones realizadas, tanto las sugeridas por el propio Consejo de Redacción como las que figuran en los informes de expertos consultados.

8. **Espacio para autores.** Los documentos pueden remitirse vía web a través de:

<http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/index>. Si es la primera vez que envía un artículo mediante este sistema puede consultar las "Instrucciones para autores" disponibles en: <http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/viewFile/1849/1308>

Si ya ha utilizado este sistema en otras ocasiones, acceda a su área personal directamente. Este método le permitirá seguir el estado del artículo directamente a través de esta página web.

Si en el proceso de envío-revisión-publicación de su artículo necesita soporte técnico, puede consultar con Carmen Beorlegui Arteta en esta dirección de correo [cbeorlea@navarra.es](mailto:cbeorlea@navarra.es) o en el teléfono 848 428 914.

9. **La dirección de la revista** es la siguiente:

**Secretaría de coordinación:**

Olga Díaz de Rada Pardo  
Pabellón de Docencia  
(Recinto Hospital de Navarra)  
C/ Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona (Navarra) España  
Tfno: +34 848 422 653 Fax: +34 848 422 009  
E mail: [anales@cfnavarra.es](mailto:anales@cfnavarra.es)

El Consejo de Redacción se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no juzgue apropiados, así como el de introducir modificaciones de estilo comprometiéndose a respetar el contenido de original. La revista no acepta la responsabilidad de la información remitida por los autores. El Consejo de Redacción no se hace responsable del material rechazado, una vez comunicada esta decisión a los autores.

Una vez aceptado el trabajo, el autor recibirá notificación electrónica de la disponibilidad de las galeras para su corrección que deberá devolver a la Secretaría de Redacción de la revista en las 48 horas siguientes a su notificación.





