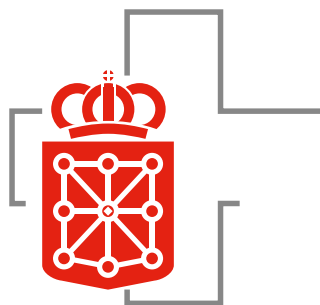




ANALES

DEL SISTEMA SANITARIO DE NAVARRA

SUMARIO

Editorial

¿Salud para quién? Interseccionalidad y sesgos de la inteligencia artificial para el diagnóstico clínico

Sua Amaya-Santos, Jaime Jiménez-Pernett,
Clara Bermudez-Tamayo

Artículos originales

Efectividad del cribado de cáncer de cérvix mediante genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo. Estudio de cohortes multicéntrico en la China rural

Yan-Qin Yu, Ming-Yue Jiang, Xun Zhang, Qin-Jing Pan,
Le Dang, Rui-Mei Feng, Nasra Mohamoud Ali,
Wen Chen, You-Lin Qiao

Exposición doméstica al ruido, problemas emocionales y trastorno de déficit de atención e hiperactividad en escolares de 9 años

Irene Alfajarín Monfort, Marisa Rebagliato,
Marisa Estarlich, Amparo Cases, Ferran Ballester,
Sabrina Llop, María-José López-Espinosa,
Llúcia González

Conocimiento y concienciación sobre las enfermedades transmitidas por vectores: ¿una asignatura pendiente para la sociedad española?

Moisés González, María del Mar Asensio,
Clara Muñoz-Hernández, Rocío Ruiz de Ybáñez

Biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación en lesión renal aguda postcontraste yodado

Elisabeth Stoll, Pablo Monedero,
Paloma L Martin-Moreno, Nuria Garcia-Fernandez

Capacidad de autocuidado de adultos con fibrosis quística en la transición/transferencia entre servicios

Amalia Coca Barbado, Ester Zamarrón de Lucas,
Rodolfo Álvarez-Sala Walther,
María Concepción Prados Sánchez

Estudio del patrón lesional de los traumas graves en Navarra (2010-2019)

Eider Arbizu Fernández, Arkaitz Galbete Jimenez,
Tomás Belzunegui Otano, Mariano Fortún Moral,
Alfredo Echarri Sucunza

La expresión aumentada de microRNA-221 y disminuida de microRNA-451 se relaciona con mal pronóstico en pacientes con carcinoma papilar de tiroides

Jiawei Wu, Weimin Sun, Jingyao Shen, Liping Hu

Artículos originales breves

Nueva técnica de cierre de la línea media sin suturas cutáneas: Resultados a largo plazo de la reparación primaria del seno pilonidal

Hüseyin Taş, Furkan Karahan

Notas clínicas

Quiste estromal primario de iris: a propósito de un caso

Ines Munuera, Jorge Sanchez-Monroy, Martin Puzo,
Antonio Mateo, Silvia Mendez-Martinez

Efectos de la fisioterapia en la mejora de la capacidad física y funcional de una paciente con gliomatosis cerebri

Elena Lozano-Cavero, Alfredo Lerín-Calvo,
Patricia Martín-Casas, Adrián Arranz-Escudero

Cartas al editor

Neumotórax catamenial: una afección inusual

Vitorino Modesto dos Santos,
Lister Arruda Modesto Modesto dos Santos

Veinte años de la apendicectomía transumbilical en Navarra: Acabamos de empezar

Julio César Moreno-Alfonso, Ada Molina-Caballero,
Alberto Pérez-Martínez



EDITORIAL

¿Salud para quién? Interseccionalidad y sesgos de la inteligencia artificial para el diagnóstico clínico

Health for whom? Intersectionality and biases in the use of artificial intelligence in clinical diagnosis

Sua Amaya-Santos^{1,2,3}, Jaime Jiménez-Pernett^{1,3}, Clara Bermúdez-Tamayo^{1,3,4,5}

Las tecnologías basadas en Inteligencia Artificial (IA) han experimentado en los últimos años un crecimiento significativo en el ámbito de la sanidad, con la promesa de mejorar tanto la atención médica como la salud pública¹. Así, el potencial evidenciado durante la pandemia por COVID-19 hace que se constituyan como elementos centrales en las estrategias para el desarrollo de sistemas de información sanitaria².

Las aplicaciones de la IA se extienden a todo el ciclo de atención al paciente, destacando su habilidad para apoyar el diagnóstico gracias a su capacidad para analizar imágenes médicas como radiografías, resonancias magnéticas y tomografías computarizadas, a través de la identificación de patrones y anomalías que incluso podrían escapar a la detección humana³.

El uso de estas tecnologías podría conllevar a diagnósticos más tempranos y precisos, así como a minimizar los errores, como han demostrado ya algunas investigaciones en radiología, patología y dermatología que han revelado una mayor precisión diagnóstica al comparar los resultados obtenidos mediante IA con los realizados por profesionales⁴. No obstante, el optimismo hacia los beneficios potenciales de la IA, o *tecno-optimismo*, podría obviar el riesgo de que se perpetúen, exacerben o profundicen los prejuicios y las disparidades en la atención

sanitaria por cuestiones de género, raciales o étnicas produciendo inferencias sesgadas. La salud está influida por vínculos complejos entre factores biológicos, socioeconómicos y contextuales, los cuales a menudo se encuentran rodeados de variables de confusión, como el estigma y los estereotipos, que pueden llevar a la representación errónea de los datos⁵, y a sesgos cognitivos⁶. Las investigaciones han revelado que los mecanismos de la IA pueden amplificar los comportamientos discriminatorios que son representativos de desigualdades arraigadas⁷.

Interseccionalidad en salud

La interseccionalidad constituye un marco esencial para analizar cómo factores como la raza, el género y otras identidades sociales se entrelazan y se combinan, generando manifestaciones de opresión y desigualdad. La idea subyacente es que la investigación científica y la práctica clínica se ha centrado en los miembros más privilegiados, *socavando* los esfuerzos por implementar iniciativas antidiscriminatorias⁸.

La evidencia indica que, ante características de las personas, el personal sanitario puede mostrar prejuicios inconscientes que influyen en su interpretación de los síntomas, los resultados de las

1. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada, España. 

2. Jagiellonian University of Krakow. Cracovia, Polonia. 

3. Universidad de Granada. Granada, España. 

4. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA. Granada, España. 

5. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). España. 

Correspondencia

Clara Bermúdez-Tamayo [clara.bermudez.easp@juntadeandalucia.es]

Citación:

Amaya-Santos S, Jiménez-Pernett J, Bermúdez-Tamayo C. ¿Salud para quién? Interseccionalidad y sesgos de la inteligencia artificial para el diagnóstico clínico. An Sist Sanit Navar 2024; 47(2): e1077. <https://doi.org/10.23938/ASSN.1077>





Figura 1. Estudio de sesgos para su mitigación con enfoque transdisciplinar.

pruebas diagnósticas y las recomendaciones de tratamiento⁸. Denominamos *sesgo interseccional* a la discriminación de manera sistemática e injusta contra ciertos individuos o grupos en beneficio de otros, y que puede manifestarse como un sesgo cognitivo, lo que afecta a los procesos de toma de decisiones y dar lugar a disparidades. Es decir, puede conducir a errores diagnósticos, tratamientos subóptimos y daños a los pacientes⁹. Este sesgo podría empeorar la marginación de las minorías y ampliar la brecha de las desigualdades en salud.

Las IA pueden reflejar y amplificar los sesgos presentes en los datos que utilizan, lo que podría perpetuar la discriminación. Este fenómeno se ha abordado desde diversas disciplinas para mitigarlo, dando lugar a diferentes propuestas de clasificación de sesgos. En la figura 1 se describen las disciplinas y los sesgos más frecuentes relacionados con la entrada de datos, algoritmos, evaluación y ajuste/salida^{10,11}.

Evidencias sobre el sesgo de interseccionalidad en la inteligencia artificial sanitaria

Algunas tecnologías de IA han demostrado ser discriminatorias en función de características como el sexo/género, siendo las mujeres generalmente las

más afectadas¹². Un estudio reciente describe cómo robots entrenados con grandes conjuntos de datos exhibían un comportamiento estereotipado y sesgado en términos de género y raza¹³. Otro estudio mostró sesgo de interseccionalidad del proveedor, documentando los síntomas de pacientes afroamericanos a partir de registros médicos de manera peyorativa¹⁴. Se ha demostrado que, a partir de imágenes radiológicas, las redes neuronales convolucionales (CNN) pueden subdiagnosticar erróneamente a grupos vulnerables (en particular, hispanos y pacientes con *Medicaid* en Estados Unidos) en una proporción mayor a los pacientes blancos¹⁵. También se ha evidenciado que un sistema de IA entrenado y validado únicamente en personas con fácil acceso a los servicios produce un sesgo en el diagnóstico a minorías con bajo acceso a la atención sanitaria¹⁴. Un último caso se refiere al desarrollo de calculadoras de evaluación del riesgo de fractura ósea. Estas calculadoras realizaron correcciones por país para tener en cuenta las diferentes incidencias de osteoporosis (por ejemplo, el riesgo se ajustó a la baja para las mujeres de raza negra con incidencia notificada), pero estas correcciones también generaron infra-diagnóstico que sería parte del conjunto de datos que se utilizan para el entrenamiento de IA¹⁶. Suele asumirse que un aumento en la diversidad cambiará la manera en que se entrenan las IA y, por ende, sus

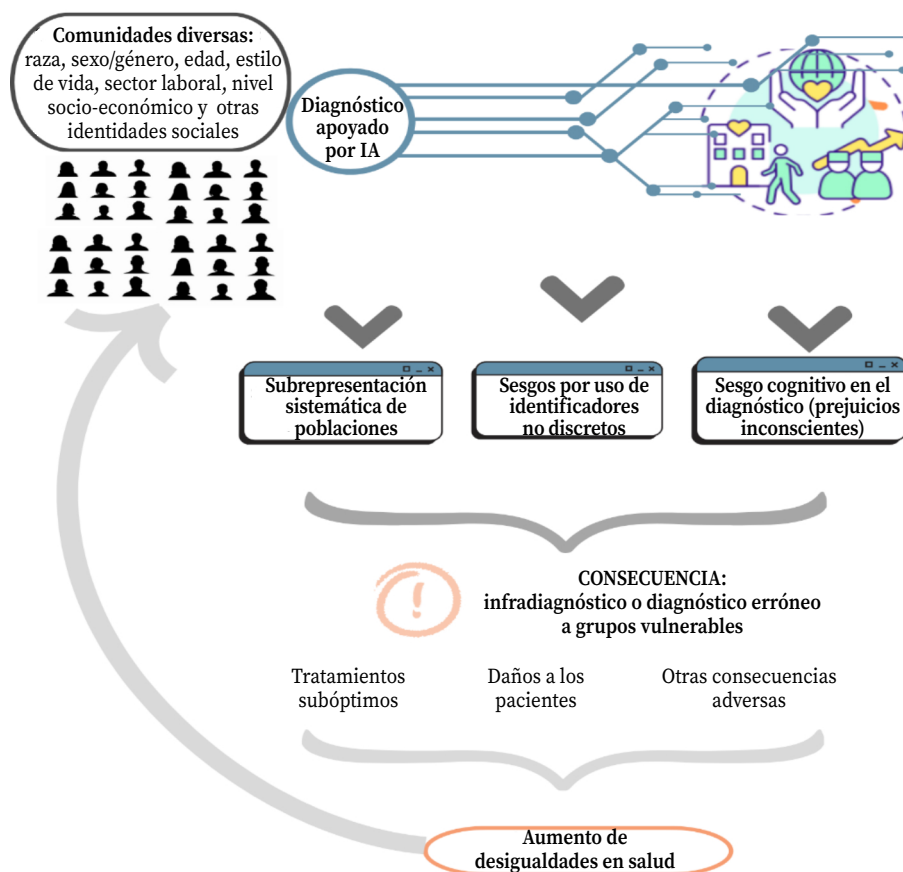


Figura 2. Sesgo de interseccionalidad en el diagnóstico apoyado por Inteligencia Artificial.

predicciones, haciéndola más inclusiva y reduciendo sus riesgos. Sin embargo, esta suposición aún no ha sido probada⁹, y lo cierto es que la minimización del sesgo requiere acciones más complejas.

En la figura 2 se esquematiza la interacción de los diferentes mecanismos, y cómo los sesgos de interseccionalidad pueden surgir en el contexto de la IA y sus implicaciones. En primer lugar, la falta de diversidad en los conjuntos de datos digitales usados por los algoritmos de IA puede amplificar la subrepresentación sistemática de ciertas poblaciones⁹. En segundo lugar, los marcadores de identidad pueden ocasionar malentendidos culturales por no recoger la complejidad de los fenómenos de la interseccionalidad (como sexo/género, edad, estilo de vida, o sector laboral) de manera conjunta) estatificándolas y clasificarlos de manera discreta¹⁷ y la asunción de un estatus de hecho imparcial erróneo. Finalmente, hay que considerar el sesgo cognitivo de los profesionales (relacionados con su percepción y razonamiento) implícito en los conjuntos de datos. La toma de decisiones clínicas parece ser el resultado de dos modos distintos de

procesamiento cognitivo¹⁸: el proceso consciente de evaluar opciones basadas en una combinación de utilidad, riesgo, capacidades y/o influencias sociales, o sistema tipo 2, y la cognición automática o sistema tipo 1, referente a los procesos en gran parte inconscientes que ocurren en respuesta a señales ambientales o emotivas y basados en heurísticos arraigados, previamente aprendidos^{11,19}.

El sesgo de interseccionalidad puede conllevar al infradiagnóstico o diagnóstico erróneo de grupos vulnerables, lo que a su vez podría conllevar a tratamientos subóptimos, daños a los pacientes, amplificar las disparidades de salud y perpetuar la marginalización de grupos desatendidos. Para reconocer y resolver estos problemas es crucial medir el sesgo, tanto en los modelos finales como en los conjuntos de datos, lo que ha llevado al desarrollo de métricas para la detección de sesgos en los últimos años. Así, un estudio empleó diferentes taxonomías de métricas de sesgo demográfico para detectar el sesgo representacional y estereotípico en bases de datos para el entrenamiento de una IA para el reconocimiento de expresiones faciales¹⁹.

Políticas, marcos y directrices en materia de IA

La normativa desempeña un papel central en el establecimiento de un marco defensivo frente a las amenazas percibidas, anticipadas y reales de la IA²¹. Los esfuerzos para abordar sus riesgos e implicaciones sociales y éticas han dado lugar a un *corpus* documental cada vez más extenso, dado que la mayoría de los instrumentos regulatorios existentes no fueron redactados teniendo en cuenta la magnitud de los cambios de la IA²². Distintos países avanzan en el abordaje de estas brechas. Por ejemplo, la Comisión Europea propuso en 2021 una Ley de Inteligencia Artificial, actualmente en desarrollo, aplicable a los sistemas de IA en salud, aunque por ahora no aborda suficientemente las especificidades de este campo²³.

Otras iniciativas se refieren a retos en materia de responsabilidad que requieren una atención política urgente, como derechos humanos, cuestiones sociales, económicas y medioambientales, y valores democráticos, integrados bajo el nombre de *Inteligencia artificial responsable* (IAR)²⁴ (Fig. 3). Iniciativas tales como los *Lineamientos para la Inteligencia Artificial Responsable* o la herramienta de evaluación *Responsabilidad de las soluciones digitales en salud* impulsadas recientemente por compañías de *Big Tech*, el mundo académico e institutos de investigación, junto con gobiernos y ONG. Desafortunadamente, hasta ahora ha tenido escaso impacto en la práctica real de la IA²⁵.

Desafíos para el futuro

Abordar la cuestión de *¿Salud para quién?* requiere ir más allá de directrices e intenciones, con normativas que prioricen el desarrollo y el uso responsable de la IA centrándose en el bienestar de todos los individuos, para que los responsables políticos refuercen su papel en un campo tan dinámico.

La confiabilidad de la IA es un cuello de botella crítico en su adopción. El fenómeno de la *caja negra* es una crítica a la mayoría de la IA actual, ya que carece de transparencia, de explicación, y sus resultados no pueden generalizarse²⁶. Una sugerencia general es aumentar la diversidad entre el personal investigador de distintas disciplinas que trabajan con macrodatos/IA y equidad. Los sesgos discriminatorios se pueden prevenir mediante la incorporación de una amplia gama de perspectivas, ya que esto puede reducir la probabilidad de generar sesgos basados en puntos de vista singulares²⁷.

Se necesita más investigación para determinar la mejor manera de detectar el sesgo relacionado con la interseccionalidad por el uso de identificadores no discretos¹⁶. Esto implica que las políticas nacionales, las instituciones y las comunidades de investigación tendrían que profundizar en el desarrollo de estándares armonizados en interseccionalidad e identidades sociales^{9,17}.

Los marcos legales existentes tienden a poner un énfasis en la seguridad física y la privacidad, descuidando factores igualmente importantes como

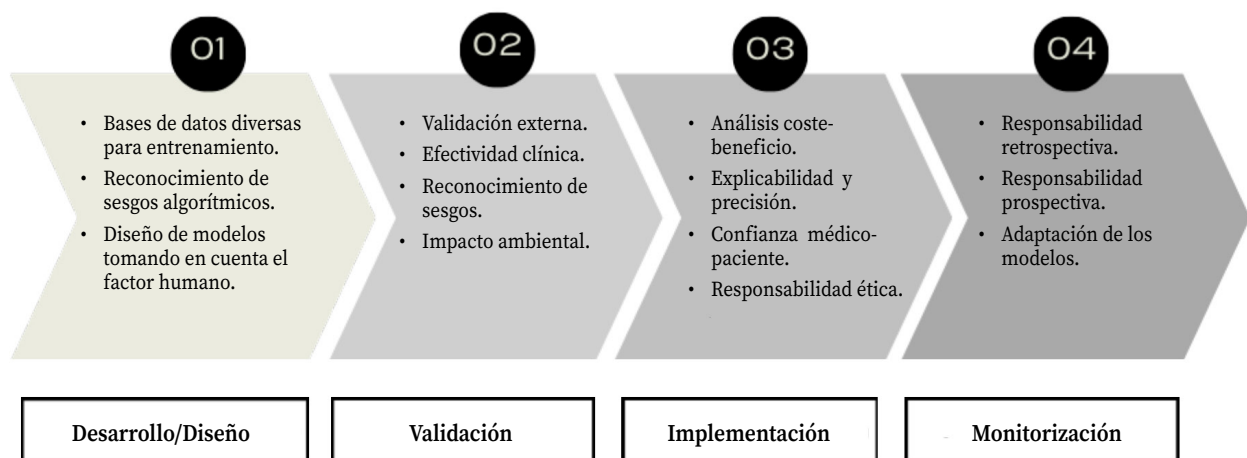


Figura 3. Proceso para una Inteligencia Artificial responsable en salud. Elaboración propia a partir de Suján y col 2023²⁹.

la diversidad, la subrepresentación sistemática de poblaciones y la influencia del sesgo cognitivo implícito en los datos²⁸. Es necesario, además, considerar tanto la responsabilidad retrospectiva como la responsabilidad prospectiva. La primera implica rendir cuentas y/o la necesidad de poder comprender y explicar las decisiones de dichos sistemas. Por otra parte, la responsabilidad prospectiva exige que todas las partes interesadas asuman el deber de garantizar un despliegue ético de la IA²⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- BERMUDEZ-TAMAYO C, JIMENEZ-PERNETT J. Inteligencia artificial para el avance de los sistemas de salud. Posibles aportes y retos. *Revista de Derecho de la Seguridad Social Laborum* 2022; 4(especial): 401-414. <https://revista.laborum.es/index.php/revsegsoc/article/view/641/735>
- PEIRÓ, S. El futuro de la salud pública tras la pandemia. Una ventana de oportunidad. *An Sist Sanit Navar* 2023; 46(2): e1045. <https://doi.org/10.23938/ASSN.1045>
- MURPHY K, DI RUGGIERO E, UPSHUR R, WILLISON D, MALHOTRA R, CAI J. Artificial intelligence for good health: a scoping review of the ethics literature. *BMC Med Ethics* 2021; 22(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12910-021-00577-8>
- MILLER, D, BROWN E. Artificial intelligence in medical practice: The question to the answer? *Am J Med* 2018; 131(2): 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.10.035>
- CIRILLO D, CATUARA-SOLARZ S, MOREY C, GUNEEY E, SUBIRATS L, MELLINO S et al. Sex and gender differences and biases in artificial intelligence for biomedicine and healthcare. *NPJ Digit Med* 2020; 3: 81. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0288-5>
- MILLER T. Explanation in artificial intelligence: Insights from the social sciences. *Artif Intell* 2019; 267: 1-38. <https://doi.org/10.1016/j.artint.2018.07.007>
- PALACIOS BAREA MA, BOEREN D, FERREIRA GONCALVES JF. At the intersection of humanity and technology: a technofeminist intersectional critical discourse analysis of gender and race biases in the natural language processing model GPT-3. *AI & Soc* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00146-023-01804-z>
- WILSON Y, WHITE A, JEFFERSON A, DANIS M. Intersectionality in clinical medicine: The need for a conceptual framework. *Am J Bioeth* 2019; 19(2): 8-19. <https://doi.org/10.1080/15265161.2018.1557275>
- NASIR S, KHAN RA, BAI S. Ethical framework for harnessing the power of AI in healthcare and beyond. *IEEE Access* 2023; 12: 31014-31035. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2024.3369912>
- ASHOKAN A, HAAS C. Fairness metrics and bias mitigation strategies for rating predictions. *Information Processing & Management* 2021; 58(5): 102646. <https://doi.org/10.1016/j.ipm.2021.102646>
- GARCÍA MOCHÓN L, OLY DE LABRY LIMA A, BERMUDEZ TAMAYO C. Prioritization of non-recommended clinical activities in Primary Care. *An Sist Sanit Navar* 2017; 40(3): 401-412. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0120>
- CISTON S. Intersectional artificial intelligence is essential: Polyvocal, multimodal, experimental methods to save AI. *J Sci Technol Arts* 2019; 11(2): 3-8. <https://doi.org/10.7559/citarj.v11i2.665>
- O'CONNOR S, LIU H. Gender bias perpetuation and mitigation in AI technologies: challenges and opportunities. *AI & Soc* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00146-023-01675-4>
- BUSLÓN N, CORTÉS A, CATUARA-SOLARZ S, CIRILLO D, REMENTERIA MJ. Raising awareness of sex and gender bias in artificial intelligence and health. *Front Glob Womens Health* 2023; 4: 970312. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2023.970312>
- ABRÀMOFF MD, TARVER ME, LOYO-BERRIOS N, TRUJILLO S, CHAR D, OBERMEYER Z et al. Considerations for addressing bias in artificial intelligence for health equity. *NPJ Digit Med* 2023; 6: 170. <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00913-9>
- SEYYED-KALANTARI L, ZHANG H, MCDERMOTT MBA, CHEN IY, GHASSEMI M. Underdiagnosis bias of artificial intelligence algorithms applied to chest radiographs in under-served patient populations. *Nat Med* 2021; 27(12): 2176-2182. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01595-0>
- LEWIECKI EM, WRIGHT NC, SINGER AJ. Racial disparities, FRAX, and the care of patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2020; 31, 2069-2071. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05655-y>
- KAHNEMAN D. *Thinking, Fast and Slow*. New York: Farrar, Straus and Giroux, 2011.
- DOMINGUEZ-CATENA I, PATERNAIN D, GALAR M. Metrics for dataset demographic bias: A case study on facial expression recognition. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 2024; 1-18. <https://doi.org/10.1109/TPAMI.2024.3361979>
- BERMÚDEZ-TAMAYO C, OLY DE LABRY-LIMA A, GARCÍA-MOCHÓN L. No hacer: de las recomendaciones a la acción. *An Sist Sanit Navar* 2019; 42(1): 105-108. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0380>
- THOMASIAN NM, EICKHOFF C, ADASHI EY. Advancing health equity with artificial intelligence. *J Public Health Pol* 2021; 42(4): 602-611. <https://doi.org/10.1057/s41271-021-00319-5>
- ROCHE C, WALL PJ, LEWIS D. Ethics and diversity in artificial intelligence policies, strategies and initiatives. *AI Ethics* 2022; 3: 1095-1115. <https://doi.org/10.1007/s43681-022-00218-9>
- MEZGÁR I, VÁNCZA J. From ethics to standards: A path via responsible AI to cyber-physical production systems. *An Rev Control* 2022; 53: 391-404. <https://doi.org/10.1016/j.arcontrol.2022.04.002>

24. LEHOUX P, RIVARD L, DE OLIVEIRA RR, MÖRCH CM, ALAMI H. Tools to foster responsibility in digital solutions that operate with or without artificial intelligence: A scoping review for health and innovation policy-makers. *Int J Med Inform* 2023; 170: 104933. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2022.104933>
25. Organization for Economic Co-operation and Development. The state of implementation of the OECD AI Principles four years on. OECD Artificial Intelligence Papers No. 3. Paris: OECD Publishing, 2023. <https://doi.org/10.1787/dee339a8-en>
26. MOLLURA DJ, CULP MP, POLLACK E, BATTINO G, SCHEL JR, MANGO VL et al. artificial intelligence in low-and middle-income countries: Innovating global health radiology. *Radiology* 2020; 297(3): 513-520. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201434>
27. WESSON P, HSWEN Y, VALDES G, STOJONOWSKI K, HANDLEY MA. Risks and opportunities to ensure equity in the application of big data research in public health. *Annu Rev Public Health* 2022; 43: 59-78. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-051920-110928>
28. OBASA AE, PALK AC. Responsible application of artificial intelligence in health care. *South African Journal of Science* 2023; 119(5-6): 1-3.
29. SUJAN M, SMITH-FRAZER C, MALAMATENIOU C, CONNOR J, GARDNER A, UNSWORTH H et al. Validation framework for the use of AI in healthcare: overview of the new British standard BS30440. *BMJ Health Care Inform* 2023; 30(1): e100749. <https://doi.org/10.1136/bmjhci-2023-100749>

ORIGINAL ARTICLES

Effectiveness of high-risk human papillomavirus genotyping for cervical cancer screening. A multicentre screening cohort study in rural China

Efectividad del cribado de cáncer de cervix mediante genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo. Estudio de cohortes multicéntrico en la China rural

Yan-Qin Yu^{1,2}, Ming-Yue Jiang², Xun Zhang², Qin-Jing Pan², Le Dang², Rui-Mei Feng², Nasra Mohamoud Ali³, Wen Chen¹, You-Lin Qiao^{2,4}

ABSTRACT

Background. This study aimed to assess the effectiveness of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) primary testing for cervical cancer screening in China's rural areas.

Methods. Women aged 21-64 years were recruited. Cervical cytology was diagnosed following the Bethesda 2001 classification system, HPV infection (HR-HPV, HPV-16, HPV-18, and other 12 genotypes) identified by Cobas-4800, and colposcopy and biopsy performed when required. Primary outcomes were defined as the cumulative incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3/higher (CIN2/3+) and its relative risk at baseline and at the 36-month follow-up.

Results. The study included 9,218 women; mean age was 45.15 years (SD: 8.74); 81% completed the follow-up. The most frequent type of cytological lesions (12.4%) were ASCUS (8.4%) and LSIL (2.2%). HR-HPV infection (16.3%) was more prevalent in HPV-16 than in HPV-18 (3 vs 1.5%); a positive relationship with the severity of the lesions, from 29.8% in ASCUS to 89.6% in HSIL was found. At baseline, 3.5% of the patients underwent colposcopy; 20% had a positive diagnosis. At the 36-month follow-up, the cumulative incidences of CIN2+ and CIN3+ were higher in women with HR-HPV infection (16.9 vs 0.5% and 8.2 vs 0.2%). The relative risk of CIN2/3+ was lower in HR-HPV-negative women compared to those with a negative cytology at baseline (0.4; 95%CI: 0.3-0.4).

Conclusions. High-risk HPV-based screening may significantly reduce the risk of CIN2/3+ compared with cytology testing. This may be a new resource for public health demands in China's rural areas.

Keywords. Papillomavirus Infections. Uterine Cervical Neoplasms. Mass Screening. Rural Areas. China.

RESUMEN

Fundamento. El objetivo es evaluar la viabilidad del cribado de cáncer de cérvix mediante determinación del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo (AR) en China rural.

Métodos. Se reclutaron mujeres de 21 a 64 años. La citología cervical se informó siguiendo la nomenclatura Bethesda 2001. La infección por VPH (VPH-AR, VPH-16, VPH-18 y otros 12 genotipos) se identificó mediante Cobas-4800. Algunos resultados exigieron la realización de colposcopia y biopsia. Los resultados primarios fueron la incidencia acumulada de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2/3/superior (CIN2/3+) y su riesgo relativo (RR) al inicio y a los 36 meses de seguimiento.

Resultados. El estudio incluyó 9.218 mujeres; la edad media fue 45,15 años (DE: 8,74) y el 81% completó el seguimiento. Las lesiones citológicas (12,4%) más frecuentes fueron ASCUS (8,4%) y LSIL (2,2%). La infección por VPH-AR (16,3%) fue más prevalente por VPH-16 que por VPH-18 (3 vs 1,5%) y aumentó con la gravedad de las lesiones (ASCUS 29,8% vs HSIL 89,6%). Al inicio se realizaron 3,5% colposcopias, el 20% patológicas. A los 36 meses de seguimiento, la incidencia acumulada de CIN2+ y CIN3+ fue mayor en mujeres con VPH-AR positivo (16,9 vs 0,5% y 8,2 vs 0,2%). El RR de CIN2/3+ fue menor en mujeres con VPH-AR negativo que con citología negativa al inicio del estudio (0,4; IC95%: 0,3-0,4).

Conclusiones. El cribado de cáncer de cérvix mediante VPH-AR parece reducir significativamente el riesgo de CIN2/3+ respecto a la citología, por lo que podría ser un nuevo recurso de salud pública en China rural.

Palabras clave. Infección por Virus del Papiloma Humano. Cáncer de cuello uterino. Cribado. Zonas Rurales. China.

1. Baotou Medical College/Clinical Epidemiology Research Centre of The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College. Department of Public Health and Preventive Medicine. Baotou. China
2. National Cancer Centre /National Clinical Research Centre for Cancer/Cancer Hospital. Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College. Department of Cancer Epidemiology. Beijing. China
3. First Affiliated Hospital of Dalian Medical University. Department of Oncology. Dalian. China
4. School of Population Medicine and Public Health. Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College. Beijing. China

Corresponding author:

You-Lin Qiao [qiaoy@cicams.ac.cn]

Yan-Qin Yu [yanqin0324@126.com]

Cite as:

Yu YQ, Jiang MY, Zhang X, Pan QJ, Dang L, Feng RM et al. Effectiveness of high-risk human papillomavirus genotyping for cervical cancer screening. A multicentre screening cohort study in rural China. An Sist Sanit Navar 2024; 47(2): e1065
<https://doi.org/10.23938/ASSN.1065>

Received: September 22, 2023 • Revised: November 11, 2023 • Accepted: December 26, 2023



© 2024 Government of Navarre. Open Access article distributed under Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International.
Published by the Department of Health of the Government of Navarre. 

INTRODUCTION

Cervical cancer is a serious public health problem for women worldwide, with around 604,000 new cases and 342,000 deaths globally in 2020¹. In China, 119,300 new cases and 37,200 deaths were registered in 2022². Therefore, cervical cancer prevention and control is a major public health challenge in China.

Cervical cancer screening to detect and treat precancerous lesions before they progress to invasive cancer^{3,4} is an effective strategy to reduce its incidence and mortality when screening coverage is over 70% of the target population⁵. Due to the extensive development of cervical cancer screening, the incidence of cervical cancer in the USA has dropped by over 50% in the past 30 years¹. However, its incidence in developing countries has not been effectively reduced due to the lack of standardisation and insufficient coverage⁶. Although close to 80 million women have been screened in China's rural areas in the past decade, this represents less than 30% of the female population in this country⁷, far from the screening target of 70% proposed by the WHO.

Conventional cervical cancer screening methods include cytology testing (Pap smear), visual inspection with acetic acid (VIA), or Lugol's iodine (VILI)⁸, among others. Rural areas in China have a large population base, shortage of health resources and cytopathologists, and low economic base and financial strength. In some areas, examinations by cytopathologists have been abandoned, and VIA/VILI have been reintroduced as the primary screening methods. Cervical cancer naked eye visual screening can solve the above problems allowing to identify some cases, but with a low detection rate⁹. This has prevented the achievement of high-quality cervical cancer screening⁶. Therefore, there is an urgent need for new screening methods to ensure a high-quality cervical screening in women aged 20-64 years and extend the time interval for cervical cancer screening.

One of the promising screening methods is human papillomavirus (HPV) genotyping, which can identify the specific types of HPV associated with a higher risk of cervical cancer, such as genotypes 16 (HPV 16) and 18 (HPV 18)⁹. HPV genotyping has several advantages: higher sensitivity, longer screening interval, and better triage of women with abnormal cytology or HPV-positive results,

compared with other screening methods¹⁰⁻¹³; thus, HPV testing has replaced cytology as the leading cervical cancer screening technique worldwide¹⁴⁻¹⁶.

A multicentre open-label randomised clinical trial¹⁷ reported that high-risk human papillomavirus (hrHPV) testing in a national program in China was superior to cytology and VIA/VILI as the initial test in routine screening in primary care centres. However, although the national programme has facilitated the development of primary health centres by improving infrastructures and increasing the personnel, the number of qualified cytologists and gynaecologists is still low in rural China¹⁸ and HPV genotyping is not widely used for cervical cancer screening in this country. Moreover, there is a lack of data on the performance and feasibility of HPV genotyping as a primary screening method in rural China, where the epidemiology and risk factors of cervical cancer may differ from urban areas.

Positive rates in HPV screening with a colposcopy biopsy for CIN2+ detection are higher than with Pap smears, thin-layer cytology, or DNA ploidy detection, reducing the omission of cervical lesions, providing a reference basis for the early clinical diagnosis and treatment, and minimising unnecessary colposcopy procedures¹⁹. Although the positive predictive value is low (23.96%) and the cost of short-term screening high, the cost of long-term screening is the lowest; therefore, it is more practical in some less economically developed areas^{20,21}. Therefore, new cervical cancer screening strategies and methods are needed for these areas.

This study aimed to evaluate the utility of HPV genotyping as the primary screening method for cervical cancer in rural China and compare the outcomes with cytological results. The primary outcomes of this study were to assess the cumulative incidence and relative risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or higher and grade 3 or higher (CIN2/3+) among women with different HPV genotypes and cytological results at baseline and at 36 months of follow-up.

SUBJECTS AND METHODS

Multicentre, open-label, observational cohort study. Three rural areas - Ordos in Inner Mongolia (Hangjin Banner and Yi Jinholo Banner), the Shanxi Province (Xiangyuan County), and the Zhe-

jiang Province (Jinyun County and Jingning County) - were selected as the study areas. The study was conducted between January 2016 and January 2019.

Inclusion criteria: female participants 1) aged 21-64 years, 2) without a history of cervical cancer, hysterectomy, or pelvic radiotherapy (e.g., for the treatment of cervical cancer), and 3) who were not pregnant during the study period. Exclusion criteria: women 1) with severe autoimmune diseases or uraemia, 2) who had received or planned to receive HPV vaccination, or 3) who did not complete the questionnaires on demographic and clinical information or refused gynaecological examinations.

The rural areas were selected based on the following criteria: 1) high incidence of cervical cancer according to China's National Cancer Registry data, 2) low coverage of cervical cancer screening according to the statistics of China's National Health Commission, and 3) representative distribution of ethnic minority groups, such as Mongolian. The aim of selecting these rural areas was to evaluate the utility of HPV genotyping in a high-risk, low-resource diverse population.

All the participants signed a written informed consent before being included in the study. They agreed to voluntarily undergo the required gynaecological examinations and to the publication of the results. This study was approved by the Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (Ref. #: 16-013/1092) and by all the institutional review boards of the participating hospitals.

Trained local physicians performed the necessary procedures. The authors asked for the collaboration of doctors of the local hospitals from the study areas to perform the screenings and assessment by a superior department was allowed.

The interviews to gather demographic information and perform a gynaecological examination were made face-to-face and individually.

The following demographic data were collected: age (years), categorized by 5-year age groups from 21 to 65; marital status: unmarried, married, widowed, separated, divorced, other; education: none, primary school, junior high school, high school, university and above. All patient information was de-identified and known only to the authors and the screening physicians.

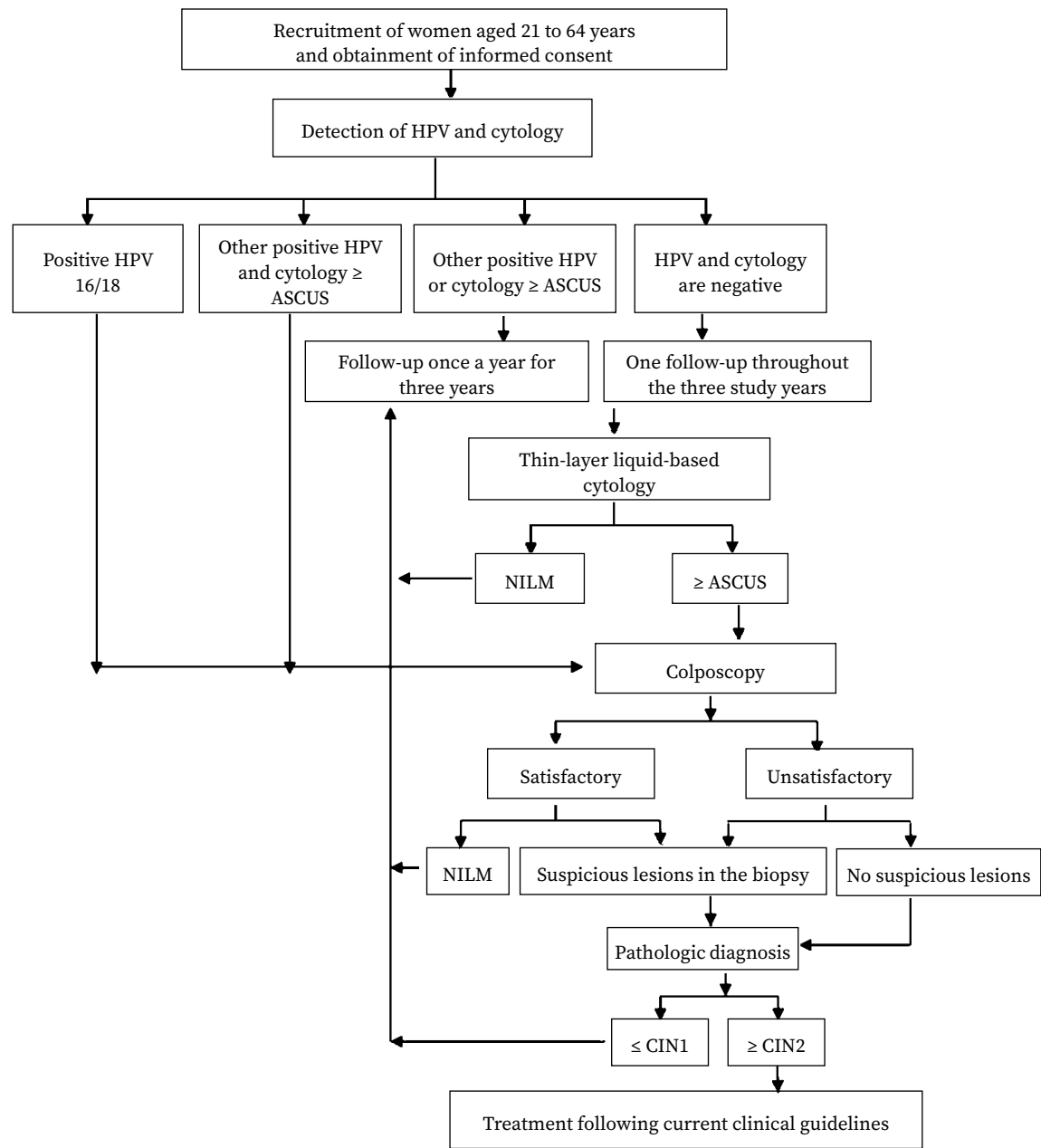
Cervical cytology. Exfoliated cervical cells were obtained using ThinPrep® medium (Hologic™ Inc., San Diego, USA). The cytological results were reported using the 2001 Bethesda system^{22,23}: ASCUS:

atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-H: high-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion, or AGCs: atypical glandular cells. If the results of the cytology were ASCUS or higher, colposcopy and biopsy of the suspicious lesions were ordered. Participants who tested negative for intraepithelial lesions or malignancy (NILM) were deemed to have screened negative. Unsatisfactory smears were those for which the diagnosis of epithelial abnormalities was uncertain.

Human papillomavirus screening strategy. The exfoliated cervical cells obtained using ThinPrep® medium were also tested for hrHPV using a polymerase chain-reaction-based Cobas 4800 test (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The Cobas results were negative/positive for HPV 16 individually, HPV 18 individually, and for a pool of other 12 HPV genotypes (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68)^{24,25}. Women with one or more HPV screening results positive for HPV 16 or HPV 18 were classified as HPV 16/18 positive.

HPV 16/18-positive or HPV positive women with a cytological diagnostic of ASCUS and above were directly examined by colposcopy and a biopsy was taken from women with an abnormal colposcopy. Women diagnosed at least of atypical squamous cells (ASYCs, a cytological category that includes ASCUS and atypical squamous cells that cannot exclude an ASC-H) or who were HPV-positive underwent further tests (Fig. 1).

Colposcopy and biopsy sampling were performed when required, as described earlier²⁶. To carry out the procedure, the physician had to make sure the patient was in the lithotomy position fully exposing the cervicovaginal area and then wipe the cervical secretion with a sterile cotton ball, adjust the eyepiece refraction of the colposcope, and focus the colposcope to the optimal state. Furthermore, the physician had to fully expose the transformation zone, epithelium and blood vessels, and capture an original image of the cervix. Next, 3% acetic acid cotton balls were rubbed on the cervical surface for approximately 30 seconds and images captured at 1 and 3 minutes. A compound iodine solution was then evenly applied to the cervical surface and additional images taken at 1 and 3 minutes. Cervical tissue was taken from negative iodine test areas or suspicious lesion areas, fixed with 10% formaldehyde solution, and promptly sent for pathological



HPV: human papillomavirus; ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance; TCT: thin-layer liquid-based cytology; NILM: intraepithelial lesions or malignancy; ≤ CIN1: mild dysplasia or normal result; ≥ CIN2: moderate or severe dysplasia or cervical cancer.

Figure 1. Flowchart of cervical cancer screening among women aged 21 to 64 years.

examination. If colposcopy revealed no significant abnormalities, a four-quadrant biopsy with cervical curettage was performed and sent for pathological examination.

Pathological examination. Biopsies were assessed by two senior pathologists and a diagnosis made following the CIN nomenclature system as follows: NILM (negative for intraepithelial lesion malignancy), CIN1 (mild dysplasia), CIN2 (moderate dysplasia), CIN3 (severe dysplasia), and cervical cancer plus vulvar intraepithelial neoplasia. Patients with lesions diagnosed with at least CIN2 (CIN2+) or at least CIN3 (CIN3+) each year, positive primary screening results for HPV, and positive cytology, were also scheduled for intervention-free follow-up visits. During follow-up visits, colposcopies were performed on all participants who had a positive cytology in the same manner as the initial baseline cervical cancer screening.

Statistical analysis. A database was created using Microsoft Access 2007. Statistical analyses were performed with SPSS version 25.0. Qualitative and quantitative variables are presented as frequency / percentage (%) and mean / standard deviation (SD), respectively. The Chi-squared (χ^2) test was used to compare the characteristics of participants and the cumulative incidence rates of hrHPV, HPV 16, HPV 18, HPV 16/18, and the other 12 high-risk types and cytology. The risk ratio (RR) of hrHPV, HPV 16, HPV 18, HPV 16/18, and the other 12 high-risk types and cytology were calculated together with 95% confidence intervals (CI) using the Newcombe-Wilson method. All tests were two-tailed and the level of significance was set at $p < 0.05$ or CI of the ratios below or above 1.

RESULTS

Nine thousand five hundred women aged 21-64 years living in villages or sub-districts were invited to participate in the study; all signed the written informed consent. After applying the selection criteria, 282 women were excluded; 9,218 eligible women were interviewed and underwent gynaecological examinations / laboratory tests. Participation and eligibility rates were 100% and 97%, respectively.

Mean age was 45.15 years (SD: 8.74), the age group 41 to 55 years included the larger number of women ($n=1,860$; 57.2%). Almost all women were

married (98%) and 40.2% of all participants had undergone formal education until junior high school (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics of the women enrolled in the study ($n=9,218$)

Variable	n	%
Age group (years)		
21-25	45	0.5
26-30	482	5.2
31-35	922	10.0
36-40	1,327	14.4
41-45	1,845	20.0
46-50	1,860	20.2
51-55	1,570	17.0
56-60	862	9.4
61-65	305	3.3
Marital status		
Unmarried	10	0.1
Married	9,034	98.0
Widowed	126	1.4
Separated	12	0.1
Divorced	32	0.4
Others	4	0.04
Education level		
None	641	7.0
Primary school	1,885	20.4
Junior high school	3,707	40.2
High school	1,398	15.2
University or above	1,587	17.2

Distribution of cytology results based on human papillomavirus status at baseline

An abnormal cytology was found in 1,152 women (12.4%) at baseline, ASCUS (8.4%) and LSIL (2.2%) being the most frequently diagnosed lesions. Eight cases of cervical cancer (0.1%) were identified. Unsatisfactory smears were obtained in less than 1% of the cases (Table 2).

Overall, prevalence of hrHPV infection was 16.3%, prevalence of HPV 16 doubled that of HPV 18 (3 vs 1.5%, respectively), and prevalence of the other 12 high-risk genotypes was 16.3%. Coinfection by different HPV genotypes was observed. Prevalence of hrHPV positively associated to the severity of cytology lesions was 29.8% in ASCUS and 89.6% in HSIL. In women with squamous cell

carcinoma, hrHPV infection was found in 34.8% of the cases. Infection with HPV 16, HPV 18, or HPV 16/18 was associated with higher severity of cytological lesions ($\chi^2 = 0.738$, $p = 0.037$), whereas no changes were seen for the infection rates of the

other 12 hrHPV genotypes. Prevalence of hrHPV in NILM was 12.1%, while in women with $\geq$ ASCUS it was 55.25% ($n=625$). hrHPV-negative women comprised 0.6% of all LSIL participants versus 55.3% in $\geq$ LSIL (Table 2).

Table 2. Frequency of cytology results based on HPV status at baseline

Cytology	Positive HPV					Negative HPV n (%)	Global n (%)
	HR n (%)	16 n (%)	18 n (%)	16/18 n (%)	Other HR n (%)		
NILM	969 (12.1)	152 (1.9)	90 (1.1)	234 (2.9)	812 (10.1)	7,037 (87.9)	8,006 (86.9)
ASCUS	230 (29.8)	40 (5.2)	17 (2.2)	56 (7.3)	197 (25.6)	541 (70.2)	771 (8.4)
LSIL	153 (73.9)	25 (12.1)	11 (5.3)	35 (16.9)	133 (64.3)	54 (26.1)	207 (2.2)
ASC-H	57 (86.4)	22 (33.3)	5 (7.6)	25 (37.9)	43 (65.2)	9 (13.6)	66 (0.7)
HSIL	69 (89.6)	31 (40.3)	8 (10.4)	37 (48.1)	50 (64.9)	8 (10.4)	77 (0.8)
SCC	8 (34.8)	5 (21.7)	1 (4.3)	6 (26.1)	4 (17.4)	0	23 (0.2)
AGC	10 (43.5)	1 (4.3)	3 (13.1)	4 (17.4)	8 (34.8)	13 (56.5)	23 (0.2)
Unsatisfactory	8 (13.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (5.0)	6 (10.0)	52 (86.7)	60 (0.7)
Global	1504 (16.3)	278 (3.0)	136 (1.5)	400 (4.3)	1,253 (13.6)	7,714 (83.7)	9,218

HPV: human papillomavirus; HR: high-risk genotypes; HSIL+: high-grade squamous intraepithelial lesion or worse; LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion; ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance; NILM: negative for intraepithelial lesions or malignancy; ASC-H: high-grade squamous intraepithelial lesion; AGC: atypical glandular cell; SCC: squamous cell carcinoma; Other: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68 high-risk HPV genotypes.

Cumulative incidence rate of cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3+ based on hrHPV screening at baseline

Considering the cytology results at baseline, 1,249 women had to undergo a colposcopy (13.5%). Two hundred forty-eight women (19.9%) obtained a pathological diagnosis post-colposcopy at baseline: 108 (8.6%) cases of CIN1, 66 (5.3%) cases of CIN2, 68 (5.4%) cases of CIN3, three cases (0.24%) of cervical cancer, and three cases (0.24%) of vulvar intraepithelial neoplasia (0.24%) were identified.

Almost half of the cases were hrHPV-positive ($n=527$; 42.2%), mostly HPV 16 ($n=124$; 9.9%) and the other 12 hrHPV genotypes ($n=435$; 34.8%). As shown in Table 3, all CIN2+ and CIN3+ lesions were positive for hrHPV, with a trend similar to that of hrHPV.

Women with HPV infection showed higher risk of CIN2+ when infected with hrHPV, HPV 16, HPV 18, HPV 16/18, or the other 12 hrHPV types; the same results were seen for the RR of CIN3+. On the other hand, women with an abnormal cytology showed lower risk of CIN2+ and CIN3+ when infected with HPV 16, and higher RR of CIN2+ for the other hrHPV group (Table 3).

Table 3. Cumulative incidence rate of colposcopy outcomes at baseline based on hrHPV testing and cytology

HPV	CP n (%)	CIN2+			CIN3+		
		n (%)	RR (95%CI)		n (%)	RR (95%CI)	
			HPV testing	Cytology		HPV testing	Cytology
HR	527 (5.7)	66 (100)	9.3 (7.8-11.1)	1.2 (1.0-1.4)	68 (100)	4.8 (4.0-5.7)	1.1 (0.9-1.3)
16	124 (1.3)	39 (59.1)	64.1 (53.2-76.5)	0.8 (0.7-0.9)	43 (63.2)	68.0 (57.1-80.2)	0.8 (0.7-0.9)
18	45 (0.5)	5 (7.6)	6.1 (2.5-14.6)	0.8 (0.3-2.1)	4 (5.9)	4.0 (1.2-13.3)	1.1 (0.3-4.0)
16/18	163 (1.8)	43 (65.2)	52.7 (42.1-65.9)	0.8 (0.6-1.0)	47 (69.4)	57.1 (46.0-70.8)	0.8 (0.6-1.0)
Other	435 (4.7)	42 (63.6)	11.9 (9.5-14.9)	1.5 (1.2-1.8)	38 (55.9)	8.2 (6.5-10.4)	1.3 (1.0-1.7)

CIN2+: at least moderate dysplasia; CIN3: at least severe dysplasia; CP: colposcopy; RR: relative risk; CI: confidence interval; HPV: human papillomavirus infection; HPV testing: human papillomavirus positive vs negative; Cytology: abnormal vs normal; HR: high risk HPV; 16/18: positive for HPV-16 and/or HPV-18; Other: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 hrHPV genotypes.

Cumulative incidence rate of cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3+ based on hrHPV screening at Month 36 of the follow-up

After 36 months, 7,516 women (81.5%) had completed the follow-up treatment post-cervical cancer screening.

Women with HPV infection at Month 36 showed higher incidence rate of CIN2+ when infected

with any genotype of hrHPV (16, 18, 16/18, or other); lower but similar results were observed for CIR of CIN3+. The risk for CIN2+ in HPV 16- and HPV 18-positive women at Month 36 were 8.5 and 3.3 times higher, respectively, than those of the HPV-negative group. Moreover, women with negative baseline HPV tests showed lower risk of CIN2+ and CIN3+ (Table 4).

Table 4. Cumulative incidence rate of colposcopy outcomes at 36-month follow-up based on hrHPV testing and cytology

HPV	CP n (%)	CIN2+			CIN3+		
		n (%)	RR (95%CI)		n (%)	RR (95%CI)	
			HPV testing	Cytology		HPV testing	Cytology
HR	782 (10.4)	132 (16.9)	33.8 (27.2-42.1)	0.3 (0.2-0.5)	64 (8.2)	38.9 (30.5-49.6)	0.2 (0.1-0.4)
16	586 (7.8)	251 (42.9)	85.4 (72.3-100.8)	0.3 (0.2-0.5)	140 (23.9)	113.8 (95.1-135.9)	0.4 (0.2-0.7)
18	849 (11.3)	148 (17.4)	34.7 (25.8-46.5)	0.05 (0.01-0.2)	52 (6.1)	28.9 (20.2-41.5)	0.01 (0.001-0.05)
16/18	661 (8.8)	230 (34.8)	69.4 (55.9-86.2)	0.4 (0.3-0.6)	123 (18.6)	88.3 (70.1-111.7)	0.5 (0.3-0.8)
Other	834 (11.1)	118 (14.2)	28.4 (22.5-35.9)	0.7 (0.5-1.0)	52 (6.2)	29.6 (22.0-39.8)	0.5 (0.3-0.8)
Negative	436 (5.8)	2 (0.5)	-	0.4 (0.3-0.6)	1 (0.2)	-	0.4 (0.2-0.7)

CIN2+: at least moderate dysplasia; CIN3: at least severe dysplasia; CP: colposcopy; RR: relative risk; CI: confidence interval; HPV: human papillomavirus infection; HPV testing: human papillomavirus positive vs negative; Cytology: abnormal vs normal; HR: high risk HPV; 16/18: positive for HPV-16 and/or HPV-18; Other: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 hrHPV genotypes.

As for the cytological results, women with an abnormal cytology showed lower risk of CIN2+ when infected with hrHPV, HPV 16, HPV 18, or HPV 16/18.

Cumulative incidence rate of cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3+ with cytology and human papillomavirus screening at Month 36 of the follow-up

After 36 months of follow-up, cumulative incidences of CIN2/3+ increased alongside the ma-

lignancy grade diagnosed in the cervical cytology (Table 5).

Combining the cytology and HPV screening data, the cumulative incidence rate of CIN2/3+ was higher in women with a positive cytology for hrHPV in comparison to HPV-negative ones; e.g., the cumulative incidence of CIN3+ in HSIL cytology increased from 28.6% if HPV was negative to 56.1% in hrHPV-positive women. The highest cumulative incidence rate of CIN2/3+ was observed for HPV 16 (Table 5).

Table 5. Cumulative incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3/higher combined with cytology and HPV screening

		NILM	ASCUS	LSIL	HSIL	AGC	ASC-H	SCC
CIN2+ cumulative incidence	HPV	1.2	6.7	15.2	80.8	20.0	48.3	75.0
	HR	77 (7.9)	38 (16.5)	30 (19.4)	57 (83.3)	4 (44.4)	29 (50)	6 (75.0)
	Negative	14 (0.2)	12 (2.2)	2 (4.1)	5 (57.1)	0	3 (37.5)	0
	16	36 (23.8)	18 (45.2)	11 (45.8)	28 (90.3)	1 (100.0)	14 (63.2)	5 (100.0)
	18	10 (10.8)	4 (12.5)	2 (18.2)	8 (100)	2 (50.0)	0	0
	16/18	44 (18.9)	19 (34.8)	13 (38.2)	34 (91.7)	3 (75.0)	14 (57.1)	3 (57.1)
	Other	46 (5.7)	32 (16.0)	21 (15.5)	42 (83.3)	4 (55.6)	20 (47.5)	2 (47.5)
	Global	112 (1.2)	72 (6.7)	62 (15.2)	164 (80.8)	8 (20.0)	4 (48.3)	18 (75.0)
CIN3+ cumulative incidence	HPV	0.6	1.5	5.6	53.4	15.0	26.7	37.5
	HR	35 (3.6)	10 (4.4)	9 (6.2)	39 (56.1)	3 (33.3)	16 (28.8)	3 (37.5)
	Negative	7 (0.1)	1 (0.2)	2 (4.1)	2 (28.6)	0	1 (12.5)	0
	16	20 (13.1)	5 (12.9)	3 (12.5)	23 (74.2)	1 (100.0)	7 (31.6)	3 (60.0)
	18	1 (1.4)	1 (6.3)	1 (9.1)	3 (42.8)	2 (50.0)	0	0
	16/18	22 (9.2)	6 (10.9)	4 (11.7)	26 (69.4)	3 (75.0)	7 (28.6)	2 (28.6)
	Other	18 (2.2)	9 (4.4)	7 (5.5)	23 (45.8)	4 (44.4)	12 (27.5)	1 (27.5)
	Global	56 (0.6)	16 (1.5)	23 (5.6)	108 (53.4)	6 (15.0)	2 (26.7)	9 (37.5)

CIN2+: at least moderate dysplasia; CIN+: at least severe dysplasia; NILM: negative for intraepithelial lesions or malignancy; ASC-H: high-grade squamous intraepithelial lesion; AGC: atypical glandular cell; SCC: squamous cell carcinoma; HPV: human papillomavirus infection; hrHPV: high-risk human papillomavirus; 16/18: positive for HPV-16 and/or HPV-18; Other: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68 hrHPV genotypes; HSIL+: high-grade squamous intraepithelial lesion or worse; LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion; ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance

DISCUSSION

This study presents the results of cervical cancer screening by cytology and HPV-related to CIN2/3+ detection at baseline and 36 months after the initial screening. To the best of our knowledge, this is the first cohort study with a large population and a multicentre design in which HPV genotype testing is used for cervical cancer screening in minority populations or rural areas of mainland China. The study confirms good primary results in rural are-

as. Furthermore, the follow-up was 36 months and women who screened positive for HPV received further interventions.

A meta-analysis that included 24 guidelines for the treatment of cervical pre-cancerous lesions and 14 guidelines for the treatment of cervical cancer in China and overseas, covering Asia, Europe, North America, South America, and Oceania, revealed that the guidelines recommend a long-term follow-up plan to monitor disease recurrence after treatment, including HPV testing and/or cytology

or colposcopy²⁷. Therefore, a cohort study was chosen for follow-up observations.

In this study, the overall prevalence of hrHPV infection is almost two-fold greater than the 9.91% HPV positive rate detected by Zhao Yanxia et al. with Chinese women in rural areas between 2009 and 2018²¹. These authors also reported 153.88 cervical precancerous lesions/100,000 women and 21.58 cervical cancer/100,000 women, with a 91.24% early cervical cancer diagnosis. Prevalence of HPV 16, HPV 18, and HPV 16/18 are close to that reported by another study²⁸, despite the different prevalence of other hrHPV types. Our results show that HPV 16 and HPV 16/18 are the dominant types found in the cytological diagnosis of cervical lesions among women in rural China; therefore, HPV 16 and HPV 16/18 infection have an important role in the prevention and treatment of cervical cancer in rural China.

Consistent with the results of other studies²⁹⁻³¹, the cytological diagnosis of patients with hrHPV, HPV 16, HPV 18, or HPV 16/18 genotypes are significantly more severe than those of HPV-negative patients. The difference between our positive hrHPV rates in cytological lesions and those found in the literature²⁸ may be due to the low sensitivity of the cytological diagnosis and the lack of determination of the degree of cervical lesions using histopathological results. Because of the geographical environment and sample selection criteria, the infection rates of HPV are different from those with different cytologies³². Therefore, the management of patients with abnormal cytological hrHPV infections in cervical cancer screening should be strengthened.

The frequency of hrHPV-negative women in LSIL is lower than that in the ARTISTIC study (1.14%)³³; this difference in prevalence may be due to age differences among the participants. The prevalence of hrHPV-negative participants in women with $\geq$ LSIL is 55.25%; thus, the number of hrHPV- $\geq$ LSIL lesions overlooked by the primary HPV test is extremely low.

The detection rates of CIN2/3+ are higher than the detection rate of pre-cancerous lesions in the two national cancer screening programmes^{33,34}. The detection rates of CIN2/3+ in cervical cancer screening in rural areas may be different from those in other geographical locations due to the used screening tools, characteristics of the participants, study design, methods (including the clas-

sifications used in cytology and pathology), and the principles of biopsy sampling⁶. The prevalence of cervical lesions among the population with a higher screening level is lower than that among the population with lower screening level³⁵.

Consistent with the results of other studies^{25,36}, higher infection rates of hrHPV, HPV 16 and HPV 16/18 associate to higher levels of histological diagnosis among the whole population. Their infection rates in CIN2/3+ and cervical cancer are found to be similar to those in the ATHENA study conducted in the USA³⁷ in study areas with high incidence of cervical cancer and certain population characteristics such as ethnic minority groups, specific age ranges, and poor healthcare awareness. While HPV 16 is the main dominant type, HPV 18 positivity is low among Chinese women and the infection rate of HPV 18 in CIN2/3+ differs from that reported by Stoler et al.³⁸ This may be due to differences in race, population characteristics, and age range, leading to varying HPV 18 infection rates in different cervical lesions.

Some reports indicate that hrHPV-positive women at baseline and follow-up visits have a higher risk of developing CIN2/3+ than with other types of infection at different time points, with the cumulative incidence of CIN2/3+ increasing with longer follow-up times^{39,40}. However, our RRs for CIN2+ for positivity to other 12 hrHPV types are lower than those in other domestic and foreign reports^{25,41}.

Previous findings⁴² are consistent with CIN2/CIN3+ cumulative incidences in women who screened positive for different genotypes of hrHPV at the follow-up on Month 36, despite being higher than in CIN2+ HPV-positive women in rural China. Any hrHPV positivity increased the risk of CIN2/3+ compared with HPV negativity after the follow-up on Month 36. The CIN2/3+ cumulative incidences for HPV 16 positivity are the highest and for HPV negativity the lowest, which shows the importance of focusing on the management of hrHPV, particularly on the HPV 16 group, for the prevention and treatment of cervical cancer in China. A first cytology positive for HPV 16 increases the immediate risk of a CIN3+ diagnosis, even if the cytology shows NILM; thus, it is sufficient for ordering a colposcopy and indicating the preferred treatment for advanced squamous intraepithelial lesions⁴³. However, according to the ASCCP guidelines⁴³, colposcopy is also recommended for HPV 18 and HPV

31/33/52/58, considered to have a risk for CIN3+ close to that of HPV 18⁴³. As the referral colposcopy threshold was not reached and the cancer risk of HPV 31/33/52/58 is significantly inferior to that of HPV 18, they were uniformly managed by cytological shunts⁴³. However, the risk of CIN3+ increases less clearly with HPV 18 infection⁴⁴.

Consistent with previously findings⁴⁰, the cumulative incidence rate of CIN2/3+ for any positive hrHPV is significantly lower compared to that of cytology, which confirms that the sensitivity of HPV screening is higher than cytological screening.

It is worth noting that CIN2/3+ cumulative incidences for women who screened negative for HPV were 0.5% and 0.2%, respectively, similar to the results obtained in the ATHENA study³⁷. Although research shows HPV positivity has an important role in cervical cancer screening, the health of HPV-negative women also requires monitoring.

The present study shows that the cumulative incidence of CIN2/3+ increases alongside the severity of cervical cytology at Month 36 and is lower in lesions $\geq$ ASCUS negative to HPV than for HPV positivity with ASCUS or NILM, similar to the findings of a previous research⁴⁵ with a longer follow-up (5 and 9 years). Another study, after a 36-month follow-up⁴⁶, reported CIN3+ cumulative incidences for NILM with positivity against HPV, HPV 16, and other hrHPV types of 4.6%, 10.6%, and 2.4%, respectively, which differs from our findings (3.6%, 13.1%, and 9.2%). Therefore, the higher cumulative risk for CIN2/3+ possibly relates to HPV positivity: the cumulative incidence rates of CIN2/3+ in cytological lesions with hrHPV positivity are higher than those in normal cytology with hrHPV positivity (particularly HPV 16 and HPV 16/18). Moreover, CIN2/3+ cumulative incidences for NILM with HPV negativity are 0.2% and 0.1%, respectively, that is, lower than those found in the ATHENA study (0.3%)³⁷. Hence, the screening interval of cervical cancer in the population with normal cytology and HPV negativity should be appropriately extended to five or more years. Moreover, this may imply that women in rural China have low awareness of health issues and safety.

There are some limitations to this study. First, women who tested positive at baseline did not undergo colposcopies due to the need for additional visits to the clinic, which may have resulted in misdiagnosed cases. Second, following cervical cancer screening guidelines and ethical requirements,

patients who screened negative for HPV and ASCUS did not immediately undergo a colposcopy nor required follow-ups, and some patients may have been omitted. Third, we chose rural women who were young and had low literacy levels regarding cervical cancer screening; follow-ups were also a challenge for this population, e.g., some could not attend the scheduled appointments. Another limitation of our study is the high proportion of ASCUS and other cytological abnormalities (above the national average) among the participants. This may be linked to a low quality of the cytology specimens (inaccurate smears), lack of standardised training and quality control for the cytologists, and the high prevalence of other infections or inflammation. Therefore, future studies should improve the quality control of the cytology testing and consider the use of other biomarkers, e.g., p16/Ki-67 dual staining, to improve the specificity and accuracy of the cytology diagnosis.

In conclusion, hrHPV testing, including hrHPV, HPV 16, HPV 18, HPV 16/18, and the other 12 hrHPV types, significantly reduce the risk of CIN2/3+ compared with cytology alone. Therefore, hrHPV testing is an effective primary method for cervical cancer screening that fits public health demands and health resources in China's rural areas, reducing the risk of the lesions progressing to cancer in these women.

Conflicts of interests

The authors have no conflicts of interest to declare. The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding

The study was funded by implementation research around the pilots of cervical cancer elimination investment (ID INV-031449) and a Baotou Medical College Fund (byjj-hx10 and byjj-hx11). The funders had no role in the design of the study, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Acknowledgments

We are grateful to the patients, their families, researches, and Roche for their involvement in the study.

Authors' contribution

All authors participated in the design of the study, data analysis, visualization, validation of the whole work, and manuscript preparation. Dr Qiao and Dr Chen reported the grants from the Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China during the conduct of the study and the personal fees and nonfinancial support from Roche. Yan Qin Yu and Mingyue Jiang took part in the data collection, supervision and treatment of the data. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Ethical statement

All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). An independent review board of the Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (No. 16-013/1092), approved the study and informed consent was obtained from all participants.

REFERENCES

- SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, LAVERANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- XIA C, DONG X, LI H, CAO M, SUN D, HE S et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl)* 2022; 135(5): 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- TERASAWA T, HOSONO S, SASAKI S, HOSHI K, HAMASHIMA Y, KATAYAMA T et al. Comparative accuracy of cervical cancer screening strategies in healthy asymptomatic women: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12(1): 94. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04201-y>
- BONDE JH, SANDRI MT, GARY DS, ANDREWS JC. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24(1): 1-13. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000494>
- BUCCHI L, BALDACCHINI F, MANCINI S, RAVAIOLI A, GIULIANI O, VATTIATO R et al. Estimating the impact of an organised screening programme on cervical cancer incidence: a 26-year study from northern Italy. *Int J Cancer*. 2019; 144(5): 1017-1026. <https://doi.org/10.1002/ijc.31806>
- BAOHL, FANGLW, WANG LH. Current situation and strategic thinking of establishing cervical cancer prevention and control system in the world. *Chinese Journal of Preventive Medicine* 2017; 51 (1): 96-100.
- ZHAO YQ, DAI Y, DANG L, KONG LH, ZHANG Y, FENG RM et al. [Real-world research on cervical cancer screening program and effect evaluation for Chinese population]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2018; 40(10): 764-771. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.10.008>
- CHUA BWB, MA VY, ALCÁNTAR-FERNÁNDEZ J, WEE HL. Is it time to genotype beyond HPV16 and HPV18 for cervical cancer screening? *Int J Public Health* 2022; 67: 1604621. <https://doi.org/10.3389/ijph.2022.1604621>
- CASTLE PE, STOLER MH, WRIGHT TC JR, SHARMA A, WRIGHT TL, BEHRENS CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011; 12(9): 880-890. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70188-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70188-7)
- ZHAO YX, MA L, REN WH, SONG B, WANG LH, DI JL, WU JL. [Analysis of the reported data of national cervical cancer screening program in rural areas in China from 2009 to 2018]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2021; 101: 1863-1868. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20210111-00075>
- OGILVIE GS, VAN NIEKERK D, KRAJEN M, SMITH LW, COOK D, GONDARA L et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320(1): 43-52. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7464>
- SMITH MA, SHERRAH M, SULTANA F, CASTLE PE, ARBYN M, GERTIG D et al. National experience in the first two years of primary human papillomavirus (HPV) cervical screening in an HPV vaccinated population in Australia: observational study. *BMJ* 2022; 376: e068582. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068582>
- DEL MISTRO A, ADCOCK R, CAROZZI F, GILLIO-TOS A, DE MARCO L, GIRLANDO S et al. Human papilloma virus genotyping for the cross-sectional and longitudinal probability of developing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more. *Int J Cancer* 2018; 143(2): 333-342. <https://doi.org/10.1002/ijc.31326>
- KUROKAWA T, YOSHIDA Y, IWANARI O, OISHI T, KASAI T, HAMADA M et al. Implementation of primary HPV testing in Japan. *Mol Clin Oncol* 2020; 13(4): 22. <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2092>
- ELFSTRÖM KM, EKLUND C, LAMIN H, ÖHMAN D, HORTLUND M, ELFGREN K et al. Organized primary human papillomavirus-based cervical screening: A randomized healthcare policy trial. *PLoS Med* 2021; 18(8): e1003748. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003748>
- BEDELL SL, GOLDSTEIN LS, GOLDSTEIN AR, GOLDSTEIN AT. Cervical cancer screening: past, present, and future. *Sex Med Rev* 2020; 8(1): 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>
- ZHANG J, ZHAO Y, DAI Y, DANG L, MA L, YANG C et al. Effectiveness of high-risk human papillomavirus testing

- for cervical cancer screening in China: a multicenter, open-label, randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(2): 263-270. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6575>
18. WANG H L, YANG X, LI Y B, YU H, FEI XD. Application of standardized patients in job training of rural obstetrician and gynecologists. *China Health Industry* 2011; 8(34): 129-130. <https://doi.org/10.16659/j.cnki.1672-5654.2011.34.016>
 19. ZHU T. The clinical value of TCT and HPV examination combined with colposcopy for cervical cancer screening. *Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* 2020; 30(17): 72-73. <https://doi.org/10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.17.036>
 20. ZHAO J. [The results of cervical cancer screening among 16408 rural women in Gujiao city were analyzed by different detection methods]. *Chinese Drug and Clinical* 2021; 21(09): 1596-1598. <https://doi.org/10.11655/zgywylc2021.09.068>
 21. WANG Y, WANG D, YEERJIANG KAYM, TALEHATI DDE, CHI Y, LIU L et al. Screening effect of self-sampling HPV detection as an alternative to cervical cancer screening in areas lacking health resources in Xinjiang. *Advances in Modern Obstetrics and Gynecology* 2023; 32(02): 90-94.
 22. LIAN W, SU X. Effect of positive fluid-based cytology on screening for cervical lesions. *Journal of Chronic Diseases* 2023; 24(01): 65-67. <https://doi.org/10.16440/J.CNKI.1674-8166.2023.01.17>
 23. CANFELL K, SAVILLE M, CARUANA M, GEBSKI V, DARLINGTON-BROWN J, BROTHERTON J et al. Protocol for compass: a randomised controlled trial of primary HPV testing versus cytology screening for cervical cancer in HPV-unvaccinated and vaccinated women aged 25-69 years living in Australia. *BMJ Open* 2018; 8(1): e016700. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016700>
 24. XUE P, GAO LL, YIN J, HAN LL, ZHAO J, LI L et al. A direct comparison of four high-risk human papillomavirus tests versus the cobas test: detecting CIN2+ in low-resource settings. *J Med Virol* 2019; 91(7): 1342-1350. <https://doi.org/10.1002/jmv.25451>
 25. CHRYSOSTOMOU AC, KOSTRIKIS LG. Methodologies of primary HPV testing currently applied for cervical cancer screening. *Life (Basel)* 2020; 10(11): 290. <https://doi.org/10.3390/life10110290>
 26. YANG L, LIU D, WANG F. Application of fluid-based cytology combined with colposcopy in cervical cancer screening. *Journal of North Sichuan Medical College* 2023; 38(02): 262-264.
 27. ZHAO S, CHEN H, ZHAO FH. [Global guidelines for cervical cancer and precancerous lesions treatment: a systematic review]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2022; 102(22): 1666-1676. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20211106-02466>
 28. KOMBEKOMBEAJ, LI B, ZAHIDA, MENGISTHM, BOUNDAGA et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health* 2021; 8: 552028. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>
 29. LIU L, WANG D, DONG H, JIN C, JIANG L, SONG H et al. Characteristics of carcinogenic HPV genotypes in north China plain and the association with cervical lesions. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(37): e17087. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017087>
 30. GILHAM C, SARGENT A, KITCHENER HC, PETO J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health Technol Assess* 2019; 23(28): 1-44. <https://doi.org/10.3310/hta23280>
 31. ŞAHİN D, KOÇ N, AKBAŞ M. Effects of an additional liquid based cytology prepat on cytological diagnosis in high-risk HPV positive, PaP Test Negative Cases. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2019; 53(4): 361-365. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.23434>
 32. ZHONG G, WANG Y, XIE Q, LIN R, YAO T. HPV-specific risk assessment of cervical cytological abnormalities. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 949. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08703-w>
 33. YANG H, LI SP, CHEN Q, MORGAN C. Barriers to cervical cancer screening among rural women in eastern China: a qualitative study. *BMJ Open* 2019; 9(3): e026413. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026413>
 34. ZHAO Y, ZHAO F, HU S, CHEN W, CHEN F, CUI J et al. [Multi-center cross-sectional study on type-specific human papillomavirus infection among Chinese women]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2015; 36(12): 1351-1356.
 35. ZHANG J, CHENG K, WANG Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 302(6): 1329-1337. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05787-w>
 36. YAN X, HUANG Y, ZHANG M, HU X, LI K, JING M. Prevalence of human papillomavirus infection and type distribution among Uyghur females in Xinjiang, northwest China. *Oncol Lett* 2020; 20(4): 25. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11886>
 37. PETRY KU, COXJT, JOHNSON K, QUINT W, RIDDER R, SIDERI M et al. Evaluating HPV-negative CIN2+ in the ATHENA trial. *Int J Cancer* 2016; 138(12): 2932-2939. <https://doi.org/10.1002/ijc.30032>
 38. STOLER MH, WRIGHT TC JR, PARVU V, VAUGHAN L, YANSON K, ECKERT K et al. The onclarity human papillomavirus trial: design, methods, and baseline results. *Gynecol Oncol* 2018; 149(3): 498-505. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.04.007>
 39. WANG Z, LI Z, LI J, WANG C, WANG W, HAO M et al. Prevalence and distribution of HPV genotypes in 1387 women with cervical intraepithelial neoplasia 2/3 in Shanxi province, China. *J Cancer* 2018; 9(16): 2802-2806. <https://doi.org/10.7150/jca.25614>
 40. FENG RM, WANG M, SMITH JS, DONG L, CHEN F, PAN QJ et al. Risk of high-risk human papillomavirus infection and cervical precancerous lesions with past or current trichomonas infection: a pooled analysis of 25,054 women in rural China. *J Clin Virol* 2018; 99-100: 84-90. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.12.015>
 41. ST-MARTING, THAMSBORGLH, ANDERSEN B, CHRISTENSEN J, EJERSBO D, JOCHUMSEN K et al. Management of low-grade cervical cytology in young women. Cohort study

- from Denmark. *Acta Oncol* 2021; 60(4): 444-451. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1831061>
42. WOODMAN CB, COLLINS S, WINTER H, BAILEY A, ELLIS J, PRIOR P et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357(9271): 1831-1836. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04956-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04956-4)
 43. CHEUNG LC, EGEMEN D, CHEN X, KATKI HA, DEMARCO M, WISER AL et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24(2): 90-101. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000528>
 44. DEMARCO M, EGEMEN D, RAINE-BENNETT TR, CHEUNG LC, BEFANO B, POITRAS NE et al. A study of partial human papillomavirus genotyping in support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24(2): 144-147. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000530>
 45. SHI JF, BELINSON JL, ZHAO FH, PRETORIUS RG, LI J, MA JF et al. Human papillomavirus testing for cervical cancer screening: results from a 6-year prospective study in rural China. *Am J Epidemiol* 2009; 170(6): 708-716. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp188>
 46. SCHIFFMAN M, KINNEY WK, CHEUNG LC, GAGE JC, FETTERMAN B, POITRAS NE et al. Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110(5): 501-508. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx225>

ARTÍCULOS ORIGINALES

Exposición doméstica al ruido, problemas emocionales y trastorno de déficit de atención e hiperactividad en escolares de 9 años

Exposure to noise at home, emotional behaviour, and attention deficit hyperactivity disorder in 9-year-old children

Irene Alfánjarín¹, Marisa Rebagliato^{1,2,3}, Marisa Estarlich^{2,3,4}, Amparo Cases⁵, Ferran Ballester^{2,3,4}, Sabrina Llop^{3,4}, Maria-Jose Lopez-Espinosa^{2,3,4,6}, Llúcia González^{2,3}

RESUMEN

Fundamento. Analizar la relación entre exposición al ruido en casa, problemas de sueño y riesgo de desarrollar problemas de neurodesarrollo en escolares de 9 años.

Material y métodos. La exposición –frecuencia de molestia (baja, media, alta) por ruido de distintas fuentes percibida por 430 escolares de 9 años de la cohorte INMA-Valencia– fue informada por sus madres. El riesgo de desarrollar trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), problemas internalizantes y problemas externalizantes se evaluó mediante el *Child Behavior Checklist*.

Resultados. Las prevalencias de riesgo de problemas internalizantes (18%) y externalizantes (11,7%) fueron mayores que de TDAH (1,4%), y en niños mayores que en niñas. Las exposiciones más habituales y molestas se generaban en el propio hogar (50,8-55,3%) y por vecinos (24,5%). El riesgo de problemas de neurodesarrollo se asoció con problemas de sueño, especialmente para TDAH (16,1 vs 4%; $p < 0,001$), sin diferencias por sexo. Los problemas de sueño fueron significativamente más frecuentes en escolares expuestos a ruido por otras actividades en el hogar o por vecinos. Altos niveles de exposición a tráfico en la calle y a vecinos predijeron riesgo de TDAH, mientras que a otros niños en casa predijo riesgo de problemas internalizantes y externalizantes; estos efectos no variaron al ajustar por problemas de sueño.

Conclusiones. Altos niveles de molestia por ruido de distintas fuentes percibido en el hogar se relacionan de forma variable con el riesgo de distintos problemas en el neurodesarrollo de niños y niñas de 9 años, sin que los problemas de sueño afecten dicha relación.

Palabras clave. Efectos del Ruido. Trastornos del Neurodesarrollo. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Niños. Trastornos del Sueño.

ABSTRACT

Background. The purpose of this study was to assess the relationship between noise disturbance at home, sleep disturbance, and neurodevelopmental problems in 9-year-old children.

Material and methods. Noise exposure (frequency) perceived by 430 9-year-old children from the INMA cohort in Valencia, Spain, were reported by their mothers. The risk of developing attention deficit hyperactivity disorder, as well as internalizing and externalizing problems, were assessed using the Child Behaviour Checklist.

Results. The risk of internalizing (18%) and externalizing problems (11.7%) was higher compared to the risk of developing attention deficit hyperactivity disorder (1.4%) and were more prevalent in boys than in girls. The most common and bothersome noise exposures were generated at home (50.8-55.3%) and by neighbours (24.5%). The risk of neurodevelopmental problems was associated with sleep disturbances, particularly in relation with attention deficit hyperactivity disorder (16.1 vs 4%; $p < 0.001$), with no differences observed between sex. Sleep disturbances were significantly more common in children exposed to noise from household or neighbours. High levels of noise exposure from street traffic and neighbours were linked to an increased risk of attention deficit hyperactivity disorder, while noise from other children at home was associated with a higher risk of internalizing and externalizing problems. These effects remained consistent even after adjusting for sleep disturbances.

Conclusions. High levels of noise annoyance from various sources perceived at home are differently associated with the risks of different neurodevelopmental problems in 9-year-old boys and girls, with sleep disturbances not influencing this relationship.

Keywords. Noise Effects. Neurodevelopmental Disorders. Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. Child. Sleep Disorders.

1. Universitat Jaume I. Unitat Predepartamental de Medicina. Castelló de la Plana. Comunidad Valenciana. España. 
2. Instituto de Salud Carlos III. Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid. España. 
3. Universitat de València-Universitat Jaume I. Unidad Mixta de Investigación en Epidemiología, Ambiente y Salud de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO). Valencia. España.
4. Universitat de València. Facultat d'Infermeria i Podologia. Valencia. España. 
5. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanidad. Centro de Salud Pública de Castellón. Castelló de la Plana. Comunidad Valenciana. España. 
6. Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO). Valencia. España. 

Correspondencia:

Llúcia González Safont [llucia.gonzalez@fisabio.es]

Citación:

Alfánjarín I, Rebagliato M, Estarlich M, Cases A, Ballester F, Llop S, Lopez-Espinosa MJ, González L. Exposición doméstica al ruido, problemas emocionales y trastorno de déficit de atención e hiperactividad en escolares de 9 años. An Sist Sanit Navar 2024; 47(2): e1079 <https://doi.org/10.23938/ASSN.1079>

Recibido: 12/03/2024 • Revisado: 28/04/2024 • Aceptado: 29/05/2024



© 2024 Gobierno de Navarra. Artículo Open Access distribuido bajo Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual 4.0 Internacional. Publicado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. 

INTRODUCCIÓN

Según la Agencia Europea de Mediambiente (EEA, *European Environment Agency*)¹, 113 millones de personas en la Unión Europea, y aproximadamente el 29% de la población española, estaban en 2017 expuestas al ruido del tráfico con niveles superiores a los recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (máximo 55 decibelios de día y 50 de noche)². El 29% de la población española está expuesta a niveles de ruido por tráfico que superan ese límite¹. El ruido del transporte o la industria tienen un impacto menor en la población general, pero son una fuente importante de contaminación acústica a nivel local². Dicha contaminación supone, por tanto, un problema a causa del cual se pierden cada año en Europa Occidental entre 1 y 1,6 millones de años de vida, calculados según años de vida ajustados por discapacidad¹.

Existe evidencia cada vez más consistente de las consecuencias sobre la salud por exposición al ruido ambiental, el cual se ha relacionado con ansiedad, depresión, y enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares en personas adultas^{3,4}. Tanto en la etapa adulta como en la infantil se asume que la exposición al ruido estimula repetidamente los sistemas endocrino y nervioso autónomo, desencadenando un estado de hiperexcitabilidad fisiológica^{1,5-11}. La etapa infantil presenta ciertas vulnerabilidades porque durante ella se carece de habilidades de anticipación y afrontamiento ante factores estresantes^{4,11} y coincide con el periodo de máxima plasticidad neuronal, por lo que cualquier efecto puede modular el neurodesarrollo^{4,8,9,11}.

El impacto del ruido en la salud y desarrollo infantil está menos estudiado, predominando las investigaciones centradas en la exposición al ruido del tráfico en el entorno escolar respecto a otras fuentes o en el hogar, con resultados heterogéneos¹²⁻¹⁴. Aunque los niveles de ruido del tráfico en la escuela y en los hogares pueden estar correlacionados, se han observado más asociaciones significativas en el hogar que en el colegio entre la exposición al ruido con hiperactividad y con problemas de falta de atención¹⁵, porque durante la niñez se pasa más tiempo en casa que en la escuela y, además, la exposición nocturna al ruido del tráfico se ha asociado con alteraciones del sueño, tanto en calidad como en cantidad¹⁵.

Existe evidencia de que el sueño es una tercera variable que puede mediar en la asociación entre el ruido y el neurodesarrollo infantil^{16,17} ya que las

alteraciones del sueño debidas al ruido nocturno causarían hipotimia, cansancio y peor desempeño de tareas escolar¹⁶.

Entre los problemas neuropsicológicos asociados al ruido durante la infancia se encuentra el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)⁶, con una prevalencia de 3,4-5,3% y caracterizado por la inatención, hiperactividad o impulsividad manifestadas en dos o más ambientes y durante seis o más meses⁶. Otros problemas como los internalizantes (experimentados como una angustia interna) y externalizantes (caracterizados por la irritabilidad, agresividad y ruptura de normas) podrían estar relacionados con la exposición al ruido, aunque los resultados no son concluyentes^{3,15,16}; su prevalencia en la infancia es de 7,9-11,2%⁷ y 8,7-14,7%^{3,7}, respectivamente.

El presente estudio forma parte del Proyecto INMA (Infancia y Medio Ambiente)^{18,19} cuyo objetivo principal es investigar la potencial influencia de los contaminantes ambientales en el embarazo y durante los primeros años de la vida, así como evaluar sus efectos sobre el crecimiento, salud y desarrollo infantil.

Teniendo en cuenta el incremento de la contaminación acústica, la prevalencia de los trastornos del neurodesarrollo y los costes sociales y económicos que de ellos se derivan, es interesante alcanzar una comprensión más profunda del potencial papel de la percepción del ruido ambiental como factor de riesgo, para así poder actuar en la prevención de estos trastornos y alteraciones.

Por todo lo expuesto, el presente estudio tiene como objetivos: 1) describir el grado de molestia de las diferentes fuentes de ruido presentes en los hogares de familias de la cohorte INMA-Valencia, 2) describir el riesgo de problemas internalizantes, externalizantes y TDAH en población infantil de 9 años de la cohorte INMA-Valencia, y 3) estudiar la relación entre el grado de molestia acústica en el domicilio y el riesgo de presentar TDAH y problemas internalizantes y externalizantes en dicha población, considerando otros factores potencialmente influyentes, como los problemas de sueño.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal enmarcado en el Proyecto INMA (Infancia y Medio Ambiente), estudio multicéntrico de cohortes localizadas en diferentes áreas de la geografía española: Asturias, Granada,

Gipuzkoa, Menorca, Ribera de l'Ebre, Sabadell y Valencia. Cada cohorte tiene diferentes periodos y tiempos de reclutamiento. El seguimiento ha experimentado ligeras variaciones entre cohortes, pero todas han llevado a cabo los seguimientos principales durante el embarazo, al parto, al año y a los cuatro o cinco años, siete años y nueve años^{18,19}.

Este estudio utiliza información de la cohorte de la provincia de Valencia (España), iniciada en 2003 y constituida por población infantil de zonas urbanas, metropolitanas, semiurbanas y rurales correspondientes a los antiguos departamentos de salud 6 y 7. El reclutamiento de mujeres embarazadas se llevó a cabo en el Hospital La Fe (Valencia, España), durante la visita prenatal del primer trimestre para la realización del cribado poblacional de malformaciones congénitas.

Se ofreció participar en el proyecto a todas las embarazadas que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: tener al menos 16 años, embarazo no gemelar ni múltiple, estar entre la semana 10 y la 13 de gestación, no haber seguido procedimientos de fertilización asistida, y tener intención de dar a luz en el Hospital La Fe. De 855 mujeres embarazadas incluidas al inicio, tras los diferentes seguimientos se produjeron 31 abortos, 4 muertes fetales, 5 fallecimientos, 226 abandonos, 100 pérdidas de seguimiento y 58 pérdidas por otras causas, dejando 431 niños y niñas participantes a los 9 años.

El estudio fue aprobado en su inicio por el Comité de Ética del Hospital La Fe de Valencia, donde se llevó a cabo en reclutamiento de las mujeres embarazadas. La visita de seguimiento de los 9 años fue aprobada por el Comité de Ética de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana, y respeta los principios de la Declaración de Helsinki. Los progenitores de los participantes seleccionados, tras recibir información del estudio por escrito y de forma oral, firmaron un consentimiento informado.

Variable de exposición

El grado de molestia que siente el niño o niña a causa del ruido se evaluó mediante un cuestionario *ad hoc* de tipo Likert respondido por las madres (material suplementario, S1). Se consideraron ocho fuentes de ruido: 1) presencia de otros niños en casa, 2) realización de otras actividades en casa (televisión, radio, presencia de adultos), 3) gente en la calle, 4) tráfico en la calle, 5) vecinos, 6) locales de ocio (bares, pubs, discotecas), 7) talleres o industrias, 8)

obras (públicas en la calle o privadas en hogar/inmueble). De cada fuente se detalló si era habitual percibirlas y su frecuencia: a= muy a menudo, b= bastante, c= a veces, d= casi nunca, e= nunca, agrupadas en exposición alta (a/b), media (c) y baja (d/e).

Variables de efecto

Los tres resultados de salud estudiados fueron el TDAH y los problemas internalizantes y externalizantes, cuya presencia fue evaluada mediante el cuestionario *Child Behavior Checklist* (CBCL), aplicable de 6 a 18 años de edad^{20,21}. Este cuestionario pertenece al sistema de evaluación multiaxial ASEBA (*Achenbach System of Empirically Based Assessment*) para valorar psicopatología^{20,21} y es respondido por los progenitores. Está constituido por dos partes diferenciadas; la primera trata sobre las actividades del niño y la segunda valora su comportamiento. En esta investigación solo se utilizó la segunda, formada por 113 ítems que describen la conducta del niño en los últimos seis meses con tres opciones de respuesta (0= nunca o casi nunca, 1= a veces, 2= muy a menudo o bastante a menudo). Los ítems se agrupan en ocho escalas sindrómicas: 1) ansiedad/depresión, 2) retraimiento/depresión, 3) quejas somáticas, 4) problemas sociales, 5) problemas de pensamiento, 6) problemas de atención, 7) conducta disruptiva y 8) conducta agresiva. Sin embargo, los creadores del CBCL, también permiten la recombinação de los ítems en las siguientes escalas DSM, equiparables a los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*²⁰⁻²³: a) problemas afectivos, b) problemas de ansiedad, c) problemas somáticos, d) TDAH, e) trastorno de oposición y f) problemas de conducta. Tanto para las escalas sindrómicas como para las escalas DSM se trasladaron las puntuaciones crudas obtenidas a un baremo para obtener las puntuaciones típicas y los percentiles. Se ha utilizado la escala d (DSM) de TDAH y las escalas de problemas internalizantes y externalizantes, que son agrupaciones de las escalas sindrómicas. Las tres tienen un rango de 0 a 100 y se utilizaron los puntos de corte utilizados por el manual, que toman como referencia los percentiles:

- TDAH (escala d DSM): según el percentil alcanzado, se clasificó a los participantes en riesgo bajo (P0-P92), medio (P93-P97) o alto (P≥98)²⁴.
- El riesgo de problemas internalizantes se calculó considerando las escalas sindrómicas 1 (ansiedad/depresión), 2 (retraimiento/

depresión) y 3 (quejas somáticas), y el riesgo de problemas externalizantes considerando las escalas sindrómicas 7 (conducta disruptiva) y 8 (conducta agresiva). Se clasificó a los participantes en riesgo bajo (P0-P83), medio (P84-P90) o alto (P≥91)²⁴. Estas tres categorías se recodificaron en la variable binaria riesgo: bajo (P0-P83) y medio-alto (P≥84).

Variables de control

- Sociodemográficas de los progenitores:
 - edad (en años): <25, 25-29, 30-34, ≥35;
 - nivel de estudios: primarios/ESO, secundarios, universitarios;
 - lugar de residencia: urbano, metropolitano, semiurbano, rural, fuera del área;
 - clase social basada en la ocupación codificada mediante la adaptación del sistema nacional de ocupaciones (CNO-94)²⁵: alta: I/II, media: III, baja: IV/V;
 - situación laboral: empleada/baja médica, desempleada, otros;
 - país de origen: España, otro (extranjero);
 - percepción subjetiva de la economía familiar: cómoda, bien, tirando, difícil, muy difícil, no sabe/no contesta.
- Psicológicas de los progenitores: la inteligencia y la salud mental se evaluaron con dos cuestionarios que cuentan con buenas propiedades psicométricas y son utilizados a menudo en estudios epidemiológicos:
 - inteligencia: medida mediante el test de semejanzas de la *Wechsler Adult Intelligence Scale III* (WAIS-III)²⁶, test que valora la comprensión y formación verbal de conceptos, el razonamiento abstracto y lógico, el pensamiento asociativo, la habilidad de separar detalles esenciales y no esenciales y la memoria; puntúa de 0 a 35;
 - salud mental: evaluada mediante el *Symptom Checklist-90-Revised* (SCL-90-R)²⁷ que valora la presencia de 90 síntomas, estableciendo su intensidad en una escala que va desde la ausencia total hasta la máxima intensidad (rango de puntuaciones típicas: 0-100; punto de corte para riesgo: ≥65).
- Estilo de vida de la madre durante el embarazo: consumo de tabaco (sí, no) y consumo de alcohol (sí, no).
- Características del entorno familiar:
 - otros convivientes del niño menores de 16 años (número);

- el padre convive con la madre y descendientes (sí, no).
- Características del niño:
 - sexo: femenino, masculino;
 - edad (años),
 - bajo peso al nacer (<2.500 g): sí, no;
 - pretérmino (<semana 37): sí, no;
 - pequeño para la edad gestacional: sí, no;
 - semanas de lactancia: 0, 1-16, 17-24, ≥25;
 - problemas de sueño: se calculó una puntuación (rango 0-5) a partir de los ítems 76 (dormir menos), 77 (dormir más), 92 (somnolencia o sonambulismo), y 100 (no dormir bien) del CBCL, que en estudios anteriores presentaba correlación con otras escalas validadas específicas para evaluar los trastornos de sueño en la infancia²⁸. La puntuación se dicotomizó en 0= sin problemas y 1-5= con problemas.

Las variables categóricas se describieron mediante porcentajes y se compararon con la prueba Chi-cuadrado (χ^2), mientras las continuas se describieron con medianas y rangos intercuartílicos (RIC) y se compararon entre varios grupos con Kruskal-Wallis; la edad se describió con media y desviación estándar (DE).

La relación entre la molestia por ruido y el riesgo binario de trastornos (TDAH, problemas internalizantes y problemas externalizantes) se analizó mediante regresión logística múltiple. Se incluyeron en cada modelo inicial todas las variables asociadas al riesgo de estos trastornos en el análisis univariante ($p < 0,05$) y se aplicó el procedimiento por pasos hacia atrás (*step backwards*) con criterio de salida $p > 0,20$ según el test de la razón de verosimilitud (LR). A continuación, se incluyeron aquellas variables de ruido presentes en al menos el 10% de los trastornos y con $p < 0,10$ en el análisis univariante. Ante el posible efecto mediador de los problemas de sueño en la relación ruido-trastornos, esta variable no se incluyó inicialmente en los modelos principales sino que, primeramente, se valoró si actuaba como una variable de confusión (relacionada tanto con las distintas fuentes de ruido como con el riesgo de trastornos) y, en segundo lugar, como análisis de sensibilidad, se incluyó en los modelos multivariantes para ver cómo afectaba a los estimadores de las diferentes variables de ruido. Los modelos finales muestran la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%) como estimador de cada variable ajustado por el resto de variables.

El análisis se realizó con *SPSS Statistics*, versión 27. Las figuras fueron creadas con *Datawrapper*, R

y *RStudio* versiones 4.1.3 y 2022.02.3+492, respectivamente, y con el paquete ggplot2.

RESULTADOS

La muestra inicial estaba compuesta por 431 unidades familiares con hijos de 9 años. Una madre que asistió a la visita de seguimiento pero dejó el cuestionario incompleto, por lo que la muestra con datos completos sobre la variable de exposición

contó con 430 participantes. Además, en tres casos los progenitores no cumplimentaron el cuestionario para evaluar los problemas internalizantes, externalizantes y el TDAH (CBCL), por lo que solo se pudo evaluar en 427 participantes.

En la tabla 1 se presentan las variables estudiadas en la muestra. La mayoría de madres y padres participantes pertenecía a la clase social más baja, tenía entre 30 y 34 años, era de origen español, y estaban empleados. Predominó el nivel de estudios secundarios en madres y prima-

Tabla 1. Características de la muestra de la cohorte INMA-Valencia en estudio

	Madre n (%)	Padre n (%)		n (%)
Características de progenitores desagregadas por sexo			Características de la familia y del niño participante	
Características socioeconómicas			Características socioeconómicas de la familia	
Clase social	n=430	n=429	Clase social familiar, n=430	
I+II (alta)	82 (19,0)	71 (16,6)	I+II (alta)	118 (27,4)
III (media)	117 (27,3)	81 (18,9)	III (media)	116 (27,0)
IV+V (baja)	231 (53,7)	277 (64,6)	IV+V (baja)	196 (45,6)
Edad (en años)	n=430	n=430	Lugar de residencia, n=417	
< 25	30 (7,0)	27 (6,3)	Urbano	36 (8,6)
25-29	144 (33,5)	125 (29,1)	Metropolitano	174 (41,6)
30-34	185 (43,0)	173 (40,2)	Semiurbano	149 (35,7)
≥35	71 (16,5)	105 (24,4)	Rural	29 (7,0)
País de origen	n=430	n=430	Fuera del área	29 (7,0)
España	405 (94,2)	387 (90,0)	Percepción de la economía familiar, n=428	
Extranjero	25 (5,8)	43 (10,0)	Cómoda	56 (13,1)
Estudios	n=430	n=428	Bien	149 (34,8)
Primarios/ESO	116 (27,0)	184 (43,0)	Va tirando	155 (36,2)
Secundarios	189 (44,0)	169 (39,5)	Difícil	41 (9,6)
Universitarios	125 (29,0)	75 (17,5)	Muy difícil	23 (5,4)
Situación laboral	n=429	n=427	Ns/Nc	4 (0,9)
Empleada / baja	292 (68,1)	348 (81,5)	Características del entorno familiar, n=430	
Otros	49 (11,4)	11 (2,6)	El padre vive con madre e hijos (sí)	355 (82,6)
Desempleada	88 (20,5)	68 (15,9)	Convivientes del niño <16 años	
Características psicológicas			0	151 (35,1)
Salud mental (SCL-90-R)	n=413	n=319	1	246 (57,2)
Con riesgo	27 (6,5)	25 (7,2)	>1	33 (7,7)
Inteligencia (WAIS-III)	n=415	n=126	Características del niño, n= 429	
mediana (RIC)	9,76 (8,29-11,97)	9,13 (7,35-11,52)	Sexo (femenino)	
Estilo de vida materno durante el embarazo, n=430			Pretérmino (sí)	23 (5,4)
Tabaco			Pequeño para la edad gestacional (sí)	52 (12,1)
s.12 (sí)	91 (21,2)		Bajo peso al nacer (sí)	24 (5,6)
s.32 (sí)	84 (19,5)		Semanas de lactancia, n= 430	
Alcohol			0	68 (15,8)
s.12 (sí)	75 (17,6)		1-16	96 (22,3)
s.32 (sí)	76 (17,7)		17-24	68 (15,8)
			≥25	198 (46,0)
			Problemas de sueño (sí), n=423	174 (41,1)

RIC: rango intercuartílico; SCL-90-R: *Symptom Checklist-90-Revised*; WAIS: *Wechsler Adult Intelligence Scale*.

rios en padres. Solo un 15% percibía su economía familiar como difícil o muy difícil, y más del 70% indicaron vivir en el área metropolitana o semiurbana. Menos del 8%, tanto de madres como de padres, tuvo problemas de salud mental, y más del 17% de mujeres consumieron tabaco o alcohol durante el embarazo. Respecto a los niños participantes (49,4% niñas), su edad promedio era 9,13 años (DE= 0,24; RIC= 8,94-9,26) y la mayoría convivían con su padre y con algún hermano o hermana menor de 16 años. Solo un 5% habían nacido pretérmino o con bajo peso, y casi la mitad lactó

durante más de 24 semanas. El 41% presentaban problemas de sueño.

Los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes fueron los problemas internalizantes, seguidos de los problemas externalizantes y del TDAH. Las prevalencias para riesgo alto de TDAH, y externalizantes fueron 1,4%, 18,0%, y 11,7%, respectivamente (Tabla 2). Cuando se consideraron las tres categorías de riesgo, los niños presentaron significativamente mayores prevalencias de riesgo que las niñas, especialmente de TDAH (2,3 vs. 0,5%) pero también de problemas internalizantes.

Tabla 2. Prevalencia de trastornos de neurodesarrollo en la muestra, global y por sexo

Riesgo de	Global n (%)	Niños n (%)	Niñas n (%)	p (χ^2)
TDAH				0,048
Bajo	390 (91,1)	201 (92,6)	189 (89,6)	
Medio	32 (7,5)	11 (5,1)	21 (10,0)	
Alto	6 (1,4)	5 (2,3)	1 (0,5)	
Problemas internalizantes				0,004
Bajo	303 (70,8)	138 (63,3)	165 (78,2)	
Medio	48 (11,2)	31 (14,3)	17 (8,1)	
Alto	77 (18,0)	48 (22,1)	29 (13,7)	
Problemas externalizantes				0,152
Bajo	337 (78,7)	163 (75,1)	174 (82,5)	
Medio	41 (9,6)	23 (10,6)	18 (8,5)	
Alto	50 (11,7)	31 (14,3)	19 (9,0)	

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

Las fuentes de ruido más habituales referidas por las madres se generaban en la mitad de los casos en el propio domicilio (55,3% por presencia de otros niños y 50,8% por realización de actividades) y en el 24,5% en el inmueble (vecinos). Estas eran

las mismas fuentes que las madres identificaron como aquellas que podían causar un alto grado de molestia a sus hijos con mayor frecuencia (14,2%, 7,9% y 3,5%, respectivamente) (Tabla 3).

Tabla 3. Presencia de fuentes de ruido y grado de molestia para los hijos percibido por las madres

Fuentes de ruido	Presencia habitual n (%)	Grado de molestia*		
		Alto n (%)	Medio n (%)	Bajo n (%)
Otros niños en la casa	238 (55,3)	61 (14,2)	99 (23,0)	270 (62,8)
Otras actividades en la casa	218 (50,8)	34 (7,9)	94 (21,9)	302 (70,2)
Gente en la calle	69 (16,1)	5 (1,2)	30 (7,0)	395 (91,9)
Tráfico en la calle	83 (19,3)	7 (1,6)	15 (3,5)	408 (94,9)
Vecinos	105 (24,5)	15 (3,5)	36 (8,4)	379 (88,1)
Bares, pubs, discotecas	30 (7,0)	6 (1,4)	12 (2,8)	412 (95,8)
Talleres, industrias	14 (3,3)	2 (0,5)	1 (0,2)	426 (99,3)
Obras (públicas o privadas)	10 (2,3)	1 (0,2)	12 (2,8)	417 (97,0)

*: Alto: bastante o muy a menudo, Medio: a veces, Bajo: nunca o casi nunca.

Los problemas de neurodesarrollo se asociaron a los problemas de sueño, tanto globalmente como en niños y en niñas, de forma significativa excepto para los problemas externalizantes en niños. La frecuencia de riesgo medio/alto de TDAH se cuatuplicó en los participantes con problemas de sueño respecto a los que no los tenían (16,1 vs 4%) y la de problemas internalizantes se duplicó (19,8% vs. 42,0%), mientras que la de externalizantes se multiplicó por 1,6 (Tabla 4A). No hubo diferencias por sexo, si bien el aumento de problemas internalizantes y externalizantes fue más acusado en niñas que en niños.

Los problemas de sueño se presentaban con mayor frecuencia en aquellos participantes con percepción de molestia alta en cada una de las fuentes de ruido, aunque la diferencia solo fue estadísticamente significativa para el ruido causado por otras actividades en la casa o por los vecinos (Tabla 4B). El ruido en casa ocasionado por la presencia de otros niños y por actividades se asoció con el riesgo de los tres problemas de neurodesarrollo; el TDAH se asoció también al ruido del tráfico y de vecinos, y los problemas internalizantes al ruido de la gente en la calle. El ruido ocasionado por otras actividades en la casa y por vecinos se vinculó a los problemas de sueño (Tabla 4B).

Tabla 4A. Asociación entre el riesgo (medio/alto frente a bajo) de desarrollar problemas de neurodesarrollo y la presencia de problemas de sueño

	Problemas de sueño	TDAH			Problemas internalizantes			Problemas externalizantes		
		n	(%)	p (χ^2)	n	(%)	p (χ^2)	n	(%)	p (χ^2)
Global	No	10	(4,0)	<0,001	49	(19,8)	<0,001	42	(16,9)	0,009
	Sí	28	(16,1)		73	(42,0)		48	(27,6)	
Niños	No	4	(3,1)	0,003	36	(28,3)	0,004	27	(21,3)	0,137
	Sí	12	(14,0)		41	(47,7)		26	(30,2)	
Niñas	No	6	(4,9)	0,002	13	(10,7)	<0,001	15	(12,4)	0,017
	Sí	16	(18,2)		32	(36,4)		22	(25,0)	

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

Tabla 4B. Asociación del grado de molestia ocasionada por cada una de las fuentes de ruido con la frecuencia de problemas de sueño y del neurodesarrollo

Grado de exposición al ruido	Problemas de sueño		TDAH		Problemas internalizantes		Problemas externalizantes	
	n (%)	p (χ^2)	n (%)	p (χ^2)	n (%)	p (χ^2)	n (%)	p (χ^2)
Niños y niñas en la casa		0,423		0,001		<0,001		<0,001
Media-baja	146 (40,4)		26 (7,1)		92 (25,1)		64 (17,5)	
Alta	28 (45,9)		12 (19,7)		33 (54,1)		27 (44,3)	
Actividades en la casa		0,030		0,002		<0,001		0,012
Media-baja	154 (39,7)		30 (7,6)		103 (26,2)		78 (19,8)	
Alta	20 (58,8)		8 (23,5)		22 (64,7)		13 (38,2)	
Gente en la calle		0,391		0,381		0,012		0,034
Media-baja	171 (41,0)		37 (8,8)		121 (28,7)		88 (20,9)	
Alta	3 (60,0)		1 (20,0)		4 (80,0)		3 (60,0)	
Tráfico en la calle		0,102		0,001		0,967		0,160
Media-baja	169 (40,7)		35 (8,3)		123 (29,3)		88 (21,0)	
Alta	5 (71,4)		3 (42,9)		2 (28,6)		3 (42,9)	
Vecinos		0,010		<0,001		0,725		0,606
Media-baja	163 (40,1)		32 (7,8)		120 (29,1)		87 (21,1)	
Alta	11 (73,3)		6 (40,0)		5 (33,3)		4 (26,7)	

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

La tabla 5 muestra las covariables que se asociaron significativamente con el riesgo de presentar problemas de neurodesarrollo (en la tabla S2 del material suplementario se muestran el resto de variables consideradas que no alcanzaron significación estadística). Se observó una relación entre mayor riesgo (medio/alto) de los problemas de neurodesarrollo estudiados y menor clase social, estudios maternos y paternos más bajos y tener pa-

dres desempleados. Se observó un gradiente donde los riesgos aumentaban con la mala percepción de la economía familiar, y correlacionaban positivamente con la mala salud mental de la madre. Para problemas internalizantes, se observó más riesgo en padres con mala salud mental y con menor puntuación en el test de inteligencia. El sexo masculino se asoció a más problemas internalizantes, y no haber tenido bajo peso al nacer, a los externalizantes.

Tabla 5. Covariables relacionadas con riesgo medio/alto frente a bajo de TDAH, problemas internalizantes y externalizantes

	TDAH	P (χ2)	Problemas internalizantes	P (χ2)	Problemas externalizantes	P (χ2)
Características socioeconómicas						
Clase social madre						
I+II (alta)	2,5	0,011	16,0	0,011	16,0	0,178
III (media)	6,1		29,6		18,3	
IV+V (baja)	12,5		33,6		24,6	
Clase social padre						
I+II (alta)	2,8	0,004	18,3	0,032	9,9	0,027
III (media)	2,5		24,7		19,8	
IV+V (baja)	12,0		33,1		24,4	
Clase social conjunta						
I+II (alta)	3,4	0,004	18,8	0,011	16,2	0,224
III (media)	6,1		30,4		20,9	
IV+V (baja)	13,8		34,7		24,5	
Nivel educativo madre						
Primarios/ESO	20,5	<0,001	41,0	<0,001	30,8	<0,001
Secundarios	5,3		29,4		23,0	
Universitarios	3,2		17,7		9,7	
Nivel educativo padre						
Primarios/ESO	12,6	0,012	33,9	0,003	29,0	<0,001
Secundarios	7,7		31,0		19,0	
Universitarios	1,3		13,3		6,7	
Situación laboral del padre						
Empleado + baja	6,6	0,003	27,1	0,153	18,4	0,034
Otros	10,0		30,0		40,0	
Desempleado	19,4		38,8		29,9	
Percepción subjetiva de la economía familiar						
Cómodamente	5,4	0,003	26,8	0,027	16,1	0,014
Va bien	4,1		23,0		14,2	
Va tirando	10,5		30,7		23,5	
Bastante difícil	17,1		34,1		34,1	
Muy difícil	26,1		56,6		39,1	
Ns/Nc	0,0		50,0		25,0	

	TDAH	P (χ2)	Problemas internalizantes	P (χ2)	Problemas externalizantes	P (χ2)
Características psicológicas de los progenitores						
Salud mental madre (SCL-90-R)						
Sin riesgo	7,5	<0,001	27,0	<0,001	19,0	<0,001
Con riesgo	33,3		70,4		59,3	
Salud mental padre (SCL-90-R)						
Sin riesgo	8,6	0,617	27,2	0,004	18,8	0,596
Con riesgo	11,5		53,8		23,1	
Inteligencia del padre (WAIS-III)* (n=126)						
mediana (RIC)	7,05 (2,14-11,96)	0,086	8,54 (6,16-11,22)	0,032	8,84 (6,00-11,07)	0,100
Características del niño						
Sexo						
Femenino	10,4	0,267	21,8	0,001	17,5	0,063
Masculino	7,4		36,4		24,9	
Bajo peso al nacer						
No	8,9	0,975	30,1	0,080	22,2	0,042
Sí	8,7		13,0		4,3	

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; SCL-90-R: *Symptom Checklist-90-Revised*; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; Ns/Nc: no sabe/no contesta; *: comparadas con Kruskal-Wallis.

Los modelos finales de regresión logística múltiple para la probabilidad de riesgo medio/alto de desarrollar cada problema de neurodesarrollo están ajustados por el nivel de exposición alto (frente a molestia baja/media) de las fuentes de ruido y por otras covariables (Tabla 6). Respecto del análisis univariante mostrado en la tabla 4B, la alta exposición a las fuentes de ruido que retuvieron la significación estadística en el modelo ajustado para TDH fueron el tráfico en la calle y los vecinos, para los problemas internalizantes fueron otros niños en la casa y actividades en la casa, mientras

que solo el ruido producido por otros niños en la casa fue predictor independiente para problemas externalizantes. Al incluir los problemas de sueño en el modelo final se observó que los estimadores se mantuvieron en rangos equivalentes al análisis principal, incrementándose ligeramente en el caso de niños en la casa y gente en la calle, y reduciéndose para el resto de las fuentes de ruido.

La asociación individual y ajustada de la exposición alta a cada fuente de ruido con los problemas de neurodesarrollo se muestra en las figuras S3 y S4 del material suplementario.

Tabla 6. Asociación entre el alto nivel de exposición a distintas fuentes de ruido y el riesgo medio/alto de desarrollar trastornos del neurodesarrollo

Grado de molestia alto por ruido	TDAH		Problemas internalizantes		Problemas externalizantes	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Modelos principales						
Niños en la casa	2,37 (0,90-6,26)	0,081	4,21 (2,06-8,63)	<0,001	3,85 (1,95-7,61)	<0,001
Actividades en la casa	3,16 (0,99-10,06)	0,052	3,64 (1,53-8,66)	0,004	1,45 (0,58-3,64)	0,432
Gente en la calle			2,69 (0,24-30,72)	0,426	4,33 (0,46-40,50)	0,199
Tráfico en la calle	13,12 (1,82-94,55)	0,011	-		-	
Vecinos	5,04 (1,12-22,61)	0,035	-		-	
Modelos añadiendo problemas de sueño						
Niños en la casa	2,60 (0,93-7,26)	0,068	4,70 (2,25-9,83)	<0,001	3,98 (2,00-7,92)	<0,001
Actividades en la casa	2,33 (0,69-7,85)	0,171	3,28 (1,34-8,04)	0,009	1,32 (0,52-3,38)	0,564
Gente en la calle			2,68 (0,24-30,43)	0,426	4,47 (0,46-43,47)	0,197
Tráfico en la calle	10,39 (1,52-71,26)	0,017	-		-	
Vecinos	4,64 (1,10-19,59)	0,037	-		-	
Variables de ajuste	Situación laboral padre, economía familiar, tipo de familia		Nivel de estudios padre, bajo peso al nacer, nº convivientes <16		Nivel de estudios padre, situación laboral madre, clase social familiar, economía familiar, bajo peso al nacer	

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

La prevalencias de riesgo alto de TDAH en los participantes de este estudio (1,4%) fue inferior a la estimada en la infancia y adolescencia por un metaanálisis⁶ (3,40-5,29%); la diferencia puede deberse, además de a la diferencia de rango de edad, a que utilizamos datos de un cuestionario mientras que el metaanálisis también incluyó diagnósticos clínicos. Si agregamos las categorías de riesgo medio y alto, la prevalencia (9,1%) se acerca más a la estimada por la OMS para esta edad (5-8%)³.

En cuanto a la prevalencia para problemas internalizantes y externalizantes, un estudio europeo realizado en población de 6-12 años²⁹, reportó

porcentajes de problemas internalizantes y externalizantes del 18,4%, y 7,8%, muy similares a los obtenidos en este estudio. Otro trabajo europeo³⁰ realizado en niños y niñas de 6-11 años obtuvo porcentajes inferiores (3,8% en internalizantes y 8,4% en externalizantes); las diferencias podrían deberse a que las prevalencias se determinaron con un instrumento distinto al empleado en nuestro estudio y a que predominó la participación de población de Europa del Este respecto de la Occidental, lo que podría suponer una diferencia en cuanto a poblaciones estudiadas.

En este trabajo se observó que los hogares ruidosos tenían mayor riesgo de presentar estos trastornos del neurodesarrollo. El ruido de tráfico se

relacionó con un aumento de riesgo de desarrollar TDAH, coincidiendo con la mayoría de los estudios de un metaanálisis de 2019¹², aunque se suelen centrar en el entorno escolar. No obstante, se ha comprobado que esta asociación es más significativa cuando la exposición es a nivel domiciliario¹², debido a que implica un mayor tiempo de exposición y a que la exposición nocturna puede conllevar alteraciones en el sueño^{12,16,17}.

Las molestias por el ruido generado por la presencia de otros niños en la casa mostraron una relación fuerte con los problemas internalizantes y externalizantes, y las producidas por el ruido causado por otras actividades en la casa con los problemas internalizantes. Parte del efecto atribuido al ruido causado por otros niños en el domicilio podría relacionarse con otros factores, y al ruido producido por actividades en la casa podrían contribuir los hermanos del participantea^{28,31}. El número de niños o de actividades más ruidosas en la casa podría ser un indicador indirecto de un bajo nivel socioeconómico, y son precisamente estos los hogares con mayor número de hijos^{32,33}. Estos hogares se ubican, con frecuencia, en domicilios peor aislados acústicamente y situados en zonas más ruidosas³²⁻³⁴, aunque en este estudio no observamos relación significativa entre el lugar de residencia y el riesgo de desarrollar trastornos del neurodesarrollo.

También la presencia de cierta sintomatología por parte de los niños podría estar relacionada con un mayor nivel de estrés de los progenitores³⁵ y, por tanto, estilos de crianza menos democráticos^{30,32}. La relación entre presencia de otros niños en el hogar y los problemas de neurodesarrollos podría vincularse al trato diferencial de los progenitores hacia su descendencia³¹, hipótesis que indicaría que los problemas de neurodesarrollo son menos frecuentes cuando el trato parental es más equitativo³¹, cuya explicación más plausible reside en la teoría de la comparación social, según la cual los niños tienden a compararse con los demás, derivando su autoestima de esta comparación³⁶. Por tanto, la comparación entre hermanos puede causar sentimientos de injusticia, inseguridad y ansiedad^{36,37}. El estrés parental no pudo incluirse en este análisis porque lo recogimos en una visita de seguimiento posterior, pero sí se ajustó por el nivel socioeconómico, ya que se ha relacionado la posición socioeconómica con el neurodesarrollo

infantil³⁵. Los problemas internalizantes también podrían estar influidos por la mala relación entre hermanos³¹, aspecto que no ha podido ser valorado en esta investigación.

Los problemas del sueño son un posible mecanismo mediador en la asociación ruido-neurodesarrollo^{12,16,17}. Al incluir esta variable en nuestro análisis, los estimadores apenas variaron. La literatura describe que el TDAH es el trastorno más relacionado con problemas de sueño, pero esta relación es compleja, multidireccional y multicausal³⁷. Un trabajo reciente que incluye mayor muestra del Proyecto INMA, cuya fortaleza reside en que los problemas de sueño fueron medidos temporalmente antes que los relacionados con el TDAH y que, como análisis de sensibilidad, fueron excluidos los participantes con síntomas previos o concurrentes a los problemas de sueño, encontró que los problemas de sueño a los 8-9 años de edad se relacionaban con una mayor puntuación en TDAH a los 10-11 años³⁸.

El presente trabajo tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el nivel de molestia causada por el ruido se midió subjetivamente (percepción); no obstante, se considera que el ruido percibido es un buen indicador de la exposición al mismo³⁶. En segundo lugar, los baremos del instrumento y puntos de corte recomendados, a pesar de aplicarse según el manual, podrían estar desfasados o no ajustarse a la población española. En tercer lugar, las molestias por ruido de otros niños fueron informados por las madres, por lo que sus factores psicológicos podrían estar sesgando la información proporcionada³⁷. Además, su diseño transversal no permite detectar inferencia causal, solo asociación. Asimismo, es preciso señalar los problemas de representatividad por atrición de la nuestra; las pérdidas de seguimiento podrían estar afectando a los resultados: aquellas familias con posición social más baja abandonaron el estudio con mayor frecuencia, y son precisamente estas cuyos hijos presentaron más problemas de neurodesarrollo. Por este motivo, el impacto del ruido en el neurodesarrollo infantil podría ser incluso mayor en la población general³⁹. Aunque se ha considerado el gradiente socioeconómico, no se han podido obtener indicadores urbanos o de barrio, que suelen implicar un factor de desigualdad adicional³⁹. Finalmente, no ha sido posible realizar una estratificación generalizada por sexo, ya que el tamaño de la muestra no

es lo suficientemente grande para realizar inferencias sólidas o generalizaciones precisas.

Como fortalezas, cabría destacar el elevado número de variables por las que se han ajustado los resultados y que este estudio, a diferencia de la mayoría, consideró diferentes fuentes de ruido e incluyó la molestia de ruido en el hogar, que está menos estudiada que en el ámbito escolar¹⁶.

En conclusión, los hallazgos sugieren una asociación entre la molestia por ruido y el riesgo de problemas en el neurodesarrollo de niños y niñas de 9 años de la cohorte INMA-Valencia que, además, varía según la fuente de ruido. Altos niveles de exposición a tráfico en la calle y a vecinos predijeron riesgo de TDAH, mientras que a otros niños en casa y a y actividades en la casa predijeron riesgo de problemas internalizantes y a otros niños en casa predijeron riesgo de problemas externalizantes; estos efectos no variaron al ajustar por problemas de sueño.

Se necesitan más investigaciones que apoyaran estas evidencias, utilizando como variables principales tanto la exposición al ruido evaluada objetivamente como las molestias que de este se desprenden. Estos resultados refuerzan el papel perjudicial de la contaminación acústica sobre la salud infantil, lo que indica la necesidad de actuar en pro de la prevención de trastornos del neurodesarrollo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Este estudio fue financiado por fondos de la Unión Europea (FP7-ENV-2011 cod 282957, HEALTH.2010.2.4.5-1 y EU 2020 No 874583 – the ATHLETE project), de España: ISCIII (Red INMA G03/176, CB06/02/0041; FIS-FEDER: PI03/1615, PI04/1509, PI04/1112, PI04/1931, PI05/1079, PI05/1052, PI06/1213, PI07/0314, PI09/02647, PI11/01007, PI11/02591, PI11/02038, PI13/1944, PI13/2032, PI14/00891, PI14/01687, PI16/1288, PI17/00663 y PI19/1338; Miguel Servet-FEDER CP11/00178, CP15/00025, CPII16/00051 y CP20/0006), CIBERESP, de la Generalitat Valenciana: FISABIO (UGP 15-230, UGP-15-244, UGP-15-249 y CIAICO/2021/132), y de la Fundación Alicia Koplowitz 2017.

Agradecimientos

No aplica.

Declaración de contribución de autoría

Conceptualización: LG, FB, MR

Curación de datos: LG, ME, AC

Análisis formal: IA, LG, MR

Adquisición de fondos: FB, SL, MJLE, MR

Investigación: IA, LG, AC, MR

Metodología: LG, ME, MR

Administración del proyecto: FB, SL, MJLE, MR

Recursos: FB

Software: LG

Supervisión: LG, MR

Visualización: LG, MR

Redacción – borrador original: IA

Redacción – revisión y edición: LG, ME, AC, FB, SL, MJLE, MR

Todos/as los/as autores/as revisaron críticamente el contenido intelectual de este trabajo y aprobaron la versión que se presenta.

Declaración de la IA Generativa y las tecnologías asistidas por IA en el proceso de escritura

Durante la preparación de este trabajo el(los) autor(es) NO utilizaron ninguna tecnología que utilizara IA Generativa.

Disponibilidad de datos

Datos no disponibles.

Declaración ética

El estudio fue aprobado en su inicio por el Comité de Ética del Hospital La Fe de Valencia, donde se llevó a cabo en reclutamiento de las mujeres embarazadas. La visita de seguimiento de los 9 años fue aprobada por el Comité de Ética de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (octubre de 2013), y respeta los principios de la Declaración de Helsinki. Los progenitores de los participantes seleccionados, tras recibir información del estudio por escrito y de forma oral, firmaron un consentimiento informado.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Environment Agency. Environmental noise in Europe: 2020 (Informe 22/2019). https://www.eea.europa.eu/publications/environmental-noise-in-europe/at_download/file
2. World Health Organization. Regional Office for Europe. Environmental noise guidelines for the European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2018. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/279952/9789289053563-eng.pdf?sequence=1>

3. World Health Organization. Regional Office for Europe. Burden of disease from environmental noise: Quantification of healthy life years lost in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2011. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/326424/9789289002295-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. ZARE SAKHVIDI F, ZARE SAKHVIDI MJ, MEHRPARVAR AH, DZHAMBOV AM. Environmental noise exposure and neurodevelopmental and mental health problems in children: A systematic review. *Curr Environ Health Rep* 2018; 5(3): 365-374. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0208-x>
5. GUPTA A, GUPTA A, JAIN K, GUPTA S. Noise Pollution and impact on children health. *Indian J Pediatr* 2018; 85(4): 300-306. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2579-7>
6. POLANCZYK GV, SALUM GA, SUGAYA LS, CAYE A, ROHDE LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatr* 2015; 56(3): 345-365. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12381>
7. DANIELSON ML, BITSKO RH, HOLBROOK JR, CHARANIA SN, CLAUSSEN AH, MCKEOWN RE et al. Community-based prevalence of externalizing and internalizing disorders among school-aged children and adolescents in four geographically dispersed school districts in the United States. *Child Psychiatry Hum Dev* 2021; 52(3): 500-514. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01027-z>
8. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Encuesta Nacional de Salud de España 2017. <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
9. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de desarrollo sostenible. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
10. PERIS E, FENECH B. Associations and effect modification between transportation noise, self-reported response to noise and the wider determinants of health: A narrative synthesis of the literature. *Sci Total Environ* 2020; 748: 141040. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141040>
11. CLARK C, PAUNOVIC K. WHO environmental noise guidelines for the European region: A systematic review on environmental noise and cognition. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(2): 285. <https://doi.org/10.3390/ijerph15020285>
12. SCHUBERT M, HEGEWALD J, FREIBERG A, STARKE KR, AUGUSTIN F, RIEDEL-HELLER SG et al. Behavioral and emotional disorders and transportation noise among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(18): 3336. <https://doi.org/10.3390/ijerph16183336>
13. ESSERS E, PÉREZ-CRESPO L, FORASTER M, AMBRÓS A, TIEMEIER H, GUXENS M. Environmental noise exposure and emotional, aggressive, and attention-deficit/hyperactivity disorder-related symptoms in children from two European birth cohorts. *Environ Int* 2022; 158: 106946. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106946>
14. ZIJLEMA WL, DE KLUIZENAAR Y, VAN KAMP I, HARTMAN CA. Associations between road traffic noise exposure at home and school and ADHD in school-aged children: The TRAILS study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2021; 30(1): 155-167. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01521-8>
15. EYSEL-GOSEPATH K, DAUT T, PINGER A, LEHMACHER W, ERREN T. Effects of noise in primary schools on health facets in German teachers. *Noise Health* 2012; 14(58): 129-134. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.97258>
16. TIESLER CMT, BIRK M, THIERING E, KOHLBÖCK G, KOLETZKO S, BAUER CP et al. Exposure to road traffic noise and children's behavioural problems and sleep disturbance: Results from the GINIplus and LISAplus studies. *Environ Res* 2013; 123: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.01.009>
17. BASNER M, MCGUIRE S. WHO environmental noise guidelines for the European region: A systematic review on environmental noise and effects on sleep. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(3): 519. <https://doi.org/10.3390/ijerph15030519>
18. GUXENS M, BALLESTER F, ESPADA M, FERNÁNDEZ MF, GRIMALT JO, IBARLUZEA J et al. Cohort Profile: The INMA-INfancia y Medio Ambiente (Environment and Childhood) Project. *Int J Epidemiol* 2012; 41(4): 930-940. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr054>
19. Proyecto INMA - Infancia y Medio Ambiente. <https://www.proyectoinma.org/>
20. DERKS EM, HUDZIAK JJ, DOLAN CV, FERDINAND RF, BOOMSMA DI. The relations between DISC-IV DSM diagnoses of ADHD and multi-informant CBCL-AP syndrome scores. *Compr Psychiatry* 2006; 47(2): 116-122. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2005.05.006>
21. KROL NPCM, DE BRUYN EEJ, VAN AARLE EJM, VAN DEN BERCKEN JHL. Computerized screening for DSM classifications using CBCL/YSR extended checklists: A clinical try-out. *Comput Human Behav* 2001; 17(3): 315-337. [https://doi.org/10.1016/S0747-5632\(01\)00003-6](https://doi.org/10.1016/S0747-5632(01)00003-6)
22. KROL NPCM, DE BRUYN EEJ, COOLEN JC, VAN AARLE EJM. From CBCL to DSM: A comparison of two methods to screen for DSM-IV diagnoses using CBCL data. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2006; 35(1): 127-135. https://doi.org/10.1207/s15374424jccp3501_11
23. SPATOLA CAM, FAGNANI C, PESENTI-GRITTI P, OGLIARI A, STAZI MA, BATTAGLIA M. A general population twin study of the CBCL/6-18 DSM-oriented scales. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(5): 619-27. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3180335b12>
24. ACHENBACH TM, RESCORLA LA. Manual for the ASEBA school-age forms and profiles. An integrated system of multi-informant assessment. Burlington: ASEBA, 2001.
25. DOMINGO-SALVANY A, REGIDOR E, ALONSO J, ALVAREZ-DARDET C. Una propuesta de medida de la clase social. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. *Aten Primaria* 2000; 25(5): 350-363.

26. WECHSLER D. WAIS-III: Test de inteligencia para adultos de Wechsler. 3ª ed. Buenos Aires: Paidós, 2002.
27. GONZÁLEZ DE RIVERA JL, DEROGATIS LR, DE LAS CUEVAS C, GRACIA MARCO R, RODRÍGUEZ-PULIDO F, HENRY-BENÍTEZ M et al. The Spanish version of the SCL-90-R. Normative data in the general population. Baltimore: Clinical Psychometric Research, 1989.
28. BECKER SP, RAMSEY RR, BYARS KC. Convergent validity of the child behavior checklist sleep items with validated sleep measures and sleep disorder diagnoses in children and adolescents referred to a sleep disorders center. *Sleep Med* 2015; 16(1): 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.09.008>
29. HUSKY MM, BOYD A, BITFOI A, CARTA MG, CHAN-CHEE C, GOELITZ D et al. Self-reported mental health in children ages 6-12 years across eight European countries. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018; 27(6): 785-795. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1073-0>
30. KOVESS-MAFETY V, HUSKY MM, KEYES K, HAMILTON A, PEZ O, BITFOI A et al. Comparing the prevalence of mental health problems in children 6-11 across Europe. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016; 51(8): 1093-103. <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1253-0>
31. FUENTES-BALDERRAMA J, DEL CASTILLO CC, GARCÍA AO, LOVING RD, PLAZA BT, CARDONA JRP. The effects of parenting styles on internalizing and externalizing behaviors: A mexican preadolescents study. *Int J Psychol Res (Medellin)* 2020; 13(1): 9-18. <https://doi.org/10.21500/20112084.4478>
32. Instituto Nacional de Estadística. Fenómenos demográficos. Mujeres de 18 a 55 años; relaciones de pareja. <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?tpx=31770&L=0>
33. NIEUWENHUIJSEN MJ, GASCON M, MARTINEZ D, PONJOAN A, BLANCH J, GARCIA-GIL MDM et al. Air pollution, noise, blue space, and green space and premature mortality in Barcelona: A mega cohort. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(11): 2405. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112405>
34. GONZÁLEZ L, ESTARLICH M, MURCIA M, BARRETO-ZARZA F, SANTA-MARINA L, SIMÓ S et al. Poverty, social exclusion, and mental health: the role of the family context in children aged 7-11 years INMA mother-and-child cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2021; 32: 235-248. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01848-w>
35. LINDHOUT IE, BOER F, MARKUS MT, HOOGENDIJK TH, MAINGAY R, BORST SR. Sibling relationships of anxiety disordered children: A research note. *J Anxiety Disord*. 2003; 17(5): 593-601. [https://doi.org/10.1016/s0887-6185\(02\)00230-x](https://doi.org/10.1016/s0887-6185(02)00230-x)
36. BOYLE MH, JENKINS JM, GEORGIADES K, CAIRNEY J, DUKU E, RACINE Y. Differential-maternal parenting behavior: estimating within- and between-family effects on children. *Child Development* 2004; 75: 1457-1476. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00751.x>
37. BEEBE DW. Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58(3): 649-665. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.03.002>
38. GONZÁLEZ L, REBAGLIATO M, ARREGI A, CARRASCO P, GUXENS M, VEGAS O et al. Sleep problems at age 8-9 and ADHD symptoms at age 10-11: Evidence in three cohorts from INMA Study. *Eur J Pediatr* 2023; 182: 5211-5222. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05145-3>
39. NOONAN K, BURNS R, VIOLATO M. Family income, maternal psychological distress and child socio-emotional behaviour: Longitudinal findings from the UK Millennium Cohort Study. *SSM Popul Health* 2018; 4: 280-290. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2018.03.002>

ARTICLE ORIGINAL

Knowledge and awareness on vector-borne diseases: a pending subject for the Spanish society?

Conocimiento y concienciación sobre las enfermedades transmitidas por vectores: ¿una asignatura pendiente para la sociedad española?

Moisés González^{1,2}, María del Mar Asensio¹, Clara Muñoz-Hernández^{1,3}, Rocío Ruiz de Ybáñez¹

ABSTRACT

Background. To evaluate the level of knowledge and risk perception regarding vector-borne diseases in the Spanish society and identify the risk factors associated with the level of understanding.

Methodology. An online survey was conducted between January and May 2021, targeting Spanish adults. The survey consisted of 11 questions assessing knowledge and risk perception related to vector-borne diseases. Sociodemographic variables predicting the outcome variable (objective level of knowledge, determined by correctly naming two vector-borne diseases) were analyzed using multiple logistic regression. The outcome variable was then compared with the self-reported knowledge declared by the participants (kappa coefficient, k).

Results. Out of the 1,646 respondents who completed the survey, 72.2% were female and 59.8% were >40 years old). Additionally, 87.3% showed a high risk perception and 61.7% understood what is a vector; however, only 36.3% had an objective level of knowledge ($k = 0.353$). The variables being >40 years ($p < 0.0001$), having a monthly income >1,500 € ($p < 0.0001$), and owning pets ($p = 0.0423$) were positively related with an objective level of knowledge on vector-borne diseases (adjusted effects).

Conclusions. Both knowledge and perception of the risk on vector-borne diseases need to be strengthened in Spain, especially in regions where vector-borne diseases are endemic, emerging, or re-emerging. These preliminary results underscore the necessity of enhancing institutional efforts to build a robust knowledge base within the Spanish society, extending beyond scientific forums.

Keywords. Vector Borne Diseases. Spain. Knowledge. Perception. Surveys and Questionnaires.

RESUMEN

Fundamento. Evaluar el nivel de conocimiento y percepción del riesgo de la sociedad española respecto a enfermedades transmitidas por vectores e identificar los factores de riesgo relacionados con su conocimiento.

Material y métodos. Encuesta online con once preguntas sobre el conocimiento y percepción del riesgo de las enfermedades transmitidas por vectores, enviada entre enero y mayo de 2021 a adultos españoles. Mediante regresión logística múltiple se analizaron las variables sociodemográficas predictoras de la variable de resultado (*tener un nivel objetivo de conocimiento*: haber nombrado correctamente dos enfermedades transmitidas por vectores), que se comparó con el conocimiento declarado por los participantes mediante el coeficiente kappa (k).

Resultados. De los 1.646 encuestados (72,2% mujeres, 59,8% con edad >40 años), el 87,3% mostraron elevada percepción de riesgo y el 61,7% declararon tener conocimiento sobre qué es un vector. Sin embargo, solamente el 36,3% demostraron tener un nivel objetivo de conocimiento ($k = 0,353$). Las variables edad >40 años ($p < 0,0001$), ingresos mensuales >1.500€ ($p < 0,0001$) y ser propietario de mascotas ($p = 0,0423$) se asociaron a tener un nivel objetivo de conocimiento sobre enfermedades transmitidas por vectores (efectos ajustados).

Conclusiones. Tanto el conocimiento como la percepción del riesgo de las enfermedades transmitidas por vectores deben reforzarse en España, especialmente en áreas endémicas, emergentes y re-emergentes de enfermedades transmitidas por vectores. Este resultado preliminar confirma la necesidad de mejorar los mecanismos institucionales para promover una sólida base de conocimientos en la sociedad española fuera de los foros científicos.

Palabras clave. Enfermedades Transmitidas por Vectores. España. Conocimiento. Percepción. Encuestas.

1. Universidad de Murcia Campus de Excelencia Internacional Regional "Campus Mare Nostrum". Facultad de Veterinaria. Departamento de Sanidad Animal. Murcia. Spain. 
2. Universidad de Córdoba. Departamento de Sanidad Animal, Grupo de Investigación en Sanidad Animal y Zoonosis (GISAZ). Córdoba. Spain. 
3. Instituto de Investigación en Recursos Cinegéticos IREC (CSIC-UCLM-JCCM). Grupo Sanidad y Biotecnología (SaBio). Ciudad Real. Spain. 

Corresponding author:

Clara Muñoz-Hernández. clara.munoz1@um.es

Citation:

González M, Asensio MM, Muñoz-Hernández C, Ruiz de Ybáñez R. Knowledge and awareness on vector-borne diseases: a pending subject for the Spanish society? An Sist Sanit Navar 2024; 47(2): e1080.

<https://doi.org/10.23938/ASSN.1080>

Received: November 8, 2023 • Reviewed: March 13, 2024 • Accepted: June 6, 2024



INTRODUCTION

Currently, vector-borne pathogens account for over 25% of all infectious diseases, causing millions of human deaths annually. Additionally, they have a significant impact on animal health and the global economy^{1,2}. Although tropical and subtropical regions traditionally support the highest burden of vector-borne diseases (VBDs)³, a multifactorial set of factors now influences the global distribution of vectors and, consequently, the pathogens they transmit. Among these factors, climatic change stands out as the primary abiotic factor driving the widespread distribution of VBDs, as it significantly affects the biological cycle of vectors⁴. However, other human-related factors, such as population growth, globalization, changes in land use, and human migration, also contribute to the large-scale spread of VBDs^{4,5}. This complex network of variables influencing exposure risk to vector-borne pathogens highlights the need for a broad, integrated approach to studying these diseases.

European countries bordering the Mediterranean Sea are significant hotspots for emerging and re-emerging VBDs⁶. The Mediterranean basin is particularly vulnerable to changes in VBD epidemiology due to potential variations in climatic conditions in the region⁷. For example, there has been an increase in VBDs in Spain, notably the West Nile and Crimean-Congo hemorrhagic fever viruses, among others^{8,9}. Not only have these pathogens caused infections in animals, but also led to human deaths in the region^{10,11}.

The significance of Spain as a hotspot for VBDs is enhanced by its strategic geographical location, which provides both a favorable climate for vector breeding and key stopover sites for migratory birds¹². Despite the epidemiological evidence indicating that Spain is a hotspot for VBD affecting animals and humans, a recent study revealed a significant lack of knowledge and awareness about Chagas disease among the Spanish population¹³.

Although social factors directly affect the epidemiology of VBDs, more in-depth studies are needed to assess knowledge and risk perception. This information is key for developing effective prevention and control programs for at-risk populations.

This study aimed to evaluate the level of knowledge and risk perception among the Spanish population on VBDs and identify risk factors that

influence the level of knowledge and awareness about these issues.

MATERIAL AND METHODS

A survey was conducted from January to May 2021 using an online questionnaire randomly distributed by a network of collaborators across all Spanish bioregions. The target population consisted of Spanish volunteers aged 18 and older; non-Spanish respondents were excluded. The questionnaire link was shared via social media, instant messaging apps, and e-mail distribution lists. All respondents were firstly informed about the study's purpose and asked for their explicit consent to participate voluntarily.

The questionnaire was designed to assess knowledge and risk perception regarding VBDs and their risk factors. It included questions on general knowledge about vectors, VBDs, and clinical cases in humans and/or animals, as well as opinions on the impact of VBDs on humans, domestic animals and wildlife, and the awareness of politicians, scientists, and the public.

1. Are you aware of what a vector is? Yes / No
2. Do you know that vectors can transmit diseases? Yes / No
3. Are you concerned about VBDs? Yes / No / I don't know
4. Do you know of any family member or a friend who has been affected by a VBD? Yes / No / I don't know
5. Do you know of any animal that has been affected by a VBD? Yes / No / I don't know
6. Do you believe that VBDs have a negative impact on domestic animals? Yes / No / I don't know
7. Do you believe that VBDs have a negative impact on wild animals? Yes / No / I don't know
8. Do you believe that VBDs have a negative impact on humans? Yes / No / I don't know
9. Do you believe scientists are concerned about VBDs? Yes / No / I don't know
10. Do you believe politicians are concerned about VBDs? Yes / No / I don't know
11. Do you believe the society is concerned about VBDs? Yes / No / I don't know

Those respondents who demonstrated some level of knowledge by correctly naming at least two VBDs were classified as having an objective level of knowledge (KN-VBD).

The questionnaire also requested the following information:

- Nationality
- Age (years), categorized as 18-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-65, or >65 years old
- Sex: Male / Female
- Province of residence, framed within the Spanish bioregions (B1-B6)¹⁴
- Population size of the area where the respondent lives: ≤50,000 / >50,000 inhabitants
- University studies: Yes / No
- Monthly income (in Euro, €), asked as <600 / 601-1,500 / 1,501-2,500 / 2,501-3,500 / 3,501-4,500 / >4,500; and re-categorized as ≤1,500 / 1,501-2,500 / >2,500
- Workplace: Indoor (inside a building) / Outdoors / Mixed / Other
- Owner of domestic animals: Yes / No

For all questions, the frequency and percentage (%) of responses in each category was calculated. The association between the response variable KN-VBD (Yes / No) and explanatory categorical variables (individual information) was initially assessed using Pearson's Chi-squared test or Fisher's exact test, as appropriate. Variables with p-values <0.10 were selected for inclusion in the multivariate analysis. Collinearity between variables was first assessed using the Cramer's V coefficient, selecting the variable with the highest biological plausibility; if a correlation coefficient >0.6 and a p-value <0.02 were obtained, the variable with the highest plausibility was selected. Finally, the influence of the selected explanatory variables on objective knowledge about VBDs (KN-VBD) was evaluated using logistic regression models, assuming a bino-

mial data distribution and treating "province" as a random effect. The Akaike Information Criterion was used to select the most accurate model, resulting in the inclusion of age, monthly income, and ownership of domestic animals in the final model. Additionally, to assess reliability between self-reported knowledge on VBDs and actual knowledge (KN-VBD), a Kappa coefficient (k) was calculated and interpreted as slight (0.00-0.20), fair (0.21-0.40), moderate (0.41-0.60), substantial (0.61-0.80), and almost perfect (>0.80)¹⁵. Statistical significance was set at $p < 0.05$, and all statistical analyses were conducted using the R software¹⁶.

Furthermore, to identify relationships among the most frequently reported VBDs by respondents, we used VOSviewer® (<http://www.vosviewer.com/>) to identify clusters of terms extracted from their answers. VOSviewer® is a free software for creating and visualizing semantic networks or term maps from scientific literature^{17,18}. The software employs text mining and clustering functions to analyze the co-occurrence of terms and construct the semantic network¹⁷ that is divided into thematic clusters, each represented by a different color. The diameter of the colored circles in the network corresponds to the frequency with which each term was cited in the reviewed publications.

RESULTS

A total of 1,646 responses were obtained from Spanish participants across all bioregions. The number of respondents ranged from 18 participants in B6 to 840 participants in B5 (Fig. 1).

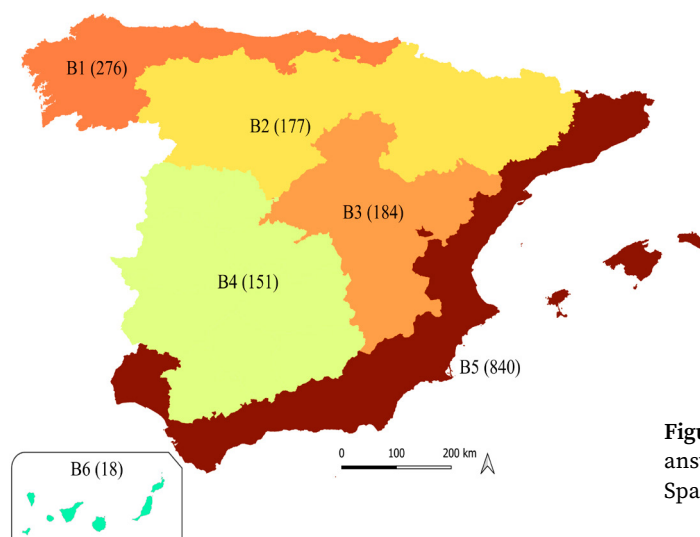


Figure 1. Distribution of respondents' answers across the six bioregions of Spain.

The response rate was higher among female participants (72.2%) and varied by age, ranging from 3.7% for responders aged 18-20 years to 29.4% for those aged 51-65 years. A larger number of responses was obtained from individuals aged >40 years (n=985; 59.8%). Additionally, 63.9% of the participants owned domestic animals and 85.7% had completed university studies (Table 1).

Table 1. Characteristics of the respondents

Variable	n (%) N=1,646
Age (years)	
18-20	61 (3.7)
21-30	350 (21.3)
31-40	250 (15.2)
41-50	439 (26.7)
51-65	484 (29.4)
>65	62 (3.7)
Sex	
Female	1,188 (72.2)
Bioregion	
B1	276 (16.7)
B2	177 (10.8)
B3	184 (11.2)
B4	151 (9.2)
B5	840 (51.0)
B6	18 (1.1)
Size of locality residence	
>50,000	835 (50.7)
Level of education	
University	1,410 (85.7)
Monthly income (€)	
<1,500	478 (29.0)
1,501-2,500	538 (32.7)
>2,500	630 (38.3)
Workplace	
Indoors	976 (59.3)
Outdoors	84 (5.1)
Mixed	316 (19.2)
Other	270 (16.4)
Owner of domestic animals	
Yes	1,051 (63.9)

Overall, 597 respondents (36.3%) demonstrated their knowledge by correctly naming at least two VBDs and were classified as KN-VBD. Among all participants, 87.3% expressed concern about VBDs, with 38.8% of them classified as KN-VBD. Similar patterns were observed among respondents who claimed to know what a vector is (61.7%) and the diseases they transmit (94.3%); however, a lower percentage of these respondents were classified as KN-VBD (49.4% and 37.9%, respectively). These discrepancies between the participants' self-reported knowledge and their actual understanding of VBDs (KN-VBD) were confirmed by a low kappa coefficient ($k = 0.353$), indicating a fair level of agreement.

Twenty-eight per cent respondents reported knowing a family member or friend affected by a VBD and 44.9% reported knowing of domestic animals with VBDs; 35.6% and 39.4% of these respondents were classified as KN-VBD, respectively. Approximately 80-90% of the participants believed that VBDs have negative health implications for domestic animals, wildlife, and humans, with 35-40% of them classified as KN-VBD. Regarding public opinion, the Spanish society perceived that scientists (66.1%) are the most concerned group about VBDs, followed by the general public (21.3%); only 3.6% of respondents considered VBDs a major issue for politicians (Table 2). Similarly, 33.1-42.2% of respondents who expressed concern about scientists, politicians, and general public were classified as KN-VBD. Additionally, participants who chose "I don't know", tended to have lower percentages of KN-VBD compared to those who answered "yes" or "no".

Table 2. Frequency of responses of vector-borne disease risk and objective knowledge (KN-VBD) in the Spanish population

Questions	Risk perception n (%)	KN-VBD n (%)	p-value (χ^2)
Are you aware of what a vector is?			<0.0001
Yes	1,016 (61.7)	502 (49.4)	
No	630 (38.3)	95 (15.1)	
Do you know that vectors can transmit diseases?			<0.0001
Yes	1,553 (94.3)	589 (37.9)	
No	93 (5.7)	8 (8.6)	
Are you concerned about VBDs?			<0.0001
Yes	1,437 (87.3)	558 (38.8)	
No	75 (4.6)	17 (22.7)	
I don't know	134 (8.1)	22 (16.4)	
Do you know of any family member or a friend who has been affected by a VBD?			0.015
Yes	461 (28)	164 (35.6)	
No	676 (41.1)	290 (42.9)	
I don't know	509 (30.9)	143 (28.1)	
Do you know of any animal that has been affected by a VBD?			0.0003
Yes	739 (44.9)	291 (39.4)	
No	510 (31)	195 (38.2)	
I don't know	397 (24.1)	111 (28.0)	
Do you believe that VBDs have a negative impact on domestic animals?			<0.0001
Yes	1,492 (90.6)	571 (38.3)	
No	27 (1.6)	7 (25.9)	
I don't know	127 (7.7)	19 (15.0)	
Do you believe that VBDs have a negative impact on wild animals?			<0.0001
Yes	1,377 (83.7)	556 (40.4)	
No	43 (2.6)	5 (11.6)	
I don't know	226 (13.7)	36 (15.9)	
Do you believe that VBDs have a negative impact on humans?			<0.0001
Yes	1,517 (92.2)	585 (38.6)	
No	32 (1.9)	4 (12.5)	
I don't know	97 (5.6)	8 (8.2)	
Do you believe scientists are concerned about VBDs?			<0.0001
Yes	1,088 (66.1)	459 (42.2)	
No	154 (9.4)	38 (24.7)	
I don't know	404 (24.5)	100 (24.8)	
Do you believe politicians are concerned about VBDs?			0.579
Yes	59 (3.6)	24 (40.7)	
No	1,371 (83.3)	500 (36.5)	
I don't know	216 (13.1)	73 (33.8)	
Do you believe the society is concerned about VBDs?			<0.0001
Yes	350 (21.3)	116 (33.1)	
No	1,022 (62.1)	406 (39.7)	
I don't know	274 (16.6)	75 (27.4)	
Global	1,646	597 (36.3)	

VBD: vector-borne diseases.

Based on the univariate analysis, three out of eight explanatory variables were statistically associated with the level of knowledge about VBDs (KN-VBD). Specifically, the analysis revealed differences in KN-VBD across age groups, with respondents aged 21-30 years showing the highest level of knowledge (47.4%) and those >65 years the lowest

(21.0%). Additionally, the proportion of KN-VBD was positively associated with monthly income and was higher among respondents with domestic animals (38.3%). In contrast, there were no statistical differences between knowledge about VBDs and Spanish bioregions (Table 3).

Table 3. Variables associated with objective knowledge about vector-borne diseases (KN-VBD) among the Spanish population (univariate analyses)

Variable	n	KN-VBD n (%)	p-value (χ^2)
Age (years)			<0.0001
18-20	61	20 (32.8)	
21-30	350	166 (47.4)	
31-40	250	111 (44.4)	
41-50	439	128 (29.2)	
51-65	484	159 (32.9)	
>65	62	13 (21.0)	
Sex			0.616
Male	458	171 (37.3)	
Female	1,188	426 (35.9)	
Bioregion			0.523
B1	276	102 (36.9)	
B2	177	69 (38.9)	
B3	184	73 (39.7)	
B4	151	44 (35.8)	
B5	840	344 (40.9)	
B6	18	7 (38.8)	
Size of locality residence			0.133
≤50,000	811	279 (34.4)	
>50,000	835	318 (38.1)	
Level of education			0.203
No university	236	32 (13.6)	
University	1410	565 (40.2)	
Monthly income (€)			0.0008
≤1,500	478	145 (30.3)	
1,501-2,500	538	192 (35.7)	
>2,500	630	260 (41.7)	
Workplace			0.917
Indoors	976	357 (36.6)	
Outdoors	84	32 (38.1)	
Mixed	316	119 (37.7)	
Other	270	89 (33.0)	
Owner of domestic animals			0.023
Yes	1,051	403 (38.3)	
No	595	194 (32.6)	

The multivariate logistic regression model confirmed that age (<40 years), ownership of domestic animals, and a monthly income >1,500 € were the main factors associated with KN-VBD (Table 4).

The semantic network analysis conducted using VOSviewer® revealed three predominant clus-

ters. Among these clusters, *malaria*, *Leishmania*, *yellow fever*, and *dengue* were the most frequently mentioned pathogens and diseases. The most common word pairs included *malaria-Leishmania*, followed by *malaria-dengue*, *malaria-yellow fever*, and *malaria-Chagas* (Fig. 2).

Table 4. Variables associated to the objective knowledge about vector-borne diseases (KN-VBD) among the Spanish population (multivariate logistic regression model)

Variable	n	OR (95% CI)	χ^2	p-value
Fixed effects				
Age			28.99	<0.0001
<40 years	661	1		
>40 years	985	0.55 (0.45-0.69)		
Monthly income (€)			18.53	0.0001
≤1,500	478	1		
1,501-2,500	538	1.32 (1.01-1.74)		
>2,500	630	1.77 (1.36-2.31)		
Owner of domestic animals			4.12	0.0423
No	595	1		
Yes	1051	1.26 (1.01-1.58)		
Random effect				
Province	Variance	Standard deviation		
	0.09	0.30		

OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval.

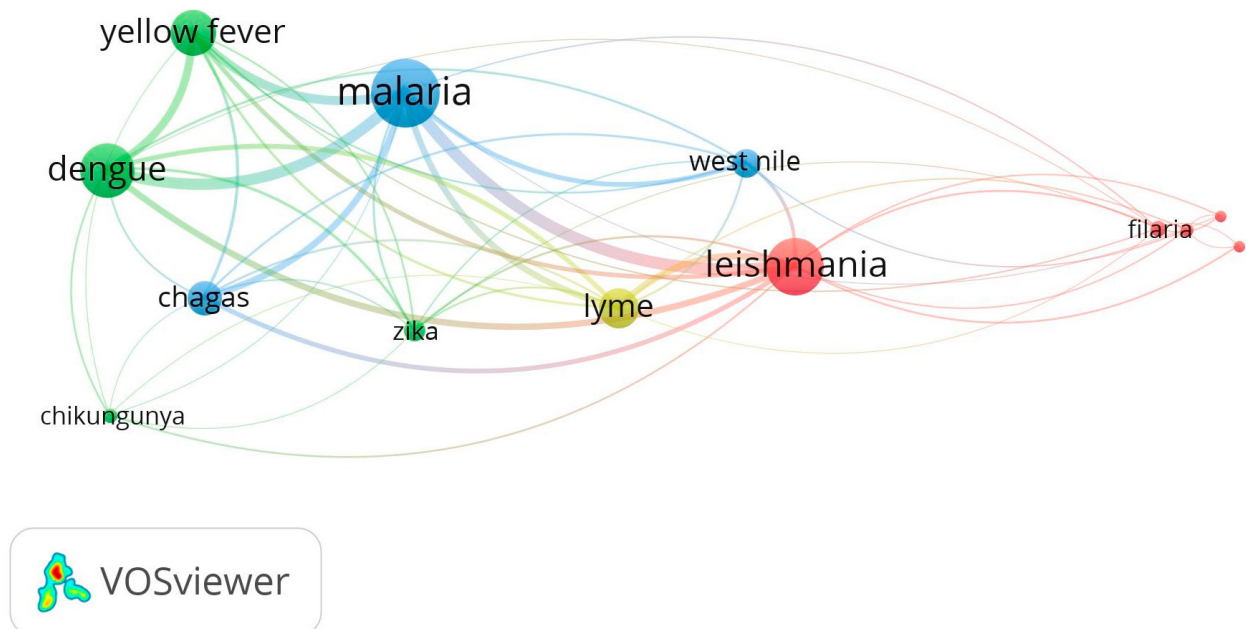


Figure 2. Relationships between pathogens and diseases caused by vector-borne diseases based on respondent terms identified by the semantic network. The network is divided into thematic clusters; blue cluster: *Chagas*, *malaria*, and *West Nile*; green: *yellow fever*, *dengue*, and *Zika*; red: *leishmania* and *filaria*; *Lyme* disease is simultaneously linked to all three clusters. The diameter of the colored circles in the network corresponds to the frequency with which each term was cited in the reviewed publications.

DISCUSSION

Knowledge about VBDs among the Spanish population is lower than expected, as KN-VBD weakly correlates with respondents who self-reported understanding *what a vector is* and whether *vectors transmit diseases*. Regarding spatial distribution, our results suggest a homogeneous level of VBD knowledge across Spain. This is in line with the application of similar educational standards throughout the country and the national relevance of analogous endemic VBDs, as seen with *Leishmania infantum*^{19,20}.

Although a small percentage of respondents know of family/friends or domestic animals affected by VBDs, the majority (>80%) are aware that these pathogens can have severe implications for domestic animals, wildlife, and humans. These differences reinforce our findings, indicating that many respondents are concerned about VBDs despite having no direct experience with them. This is consistent with the analyzed semantic network, where, of the most frequently mentioned pathogens by respondents, only two – *Leishmania* and the West Nile virus – are considered endemic and have significant health implications in Spain^{11,19}. Our results suggest that the perception of VBDs among the Spanish society is primarily shaped by external information rather than personal experiences. This highlights the importance of investing in knowledge dissemination in non-scientific areas to maximize its outreach to society.

Overall, responders believe there is significant differences between VBD risk perception by scientists and those held by the general public. This suggests that the Spanish population recognizes the important role researchers play in the study of VBDs. The lowest awareness on VBDs among the studied groups is observed among politicians; only 3.6% of respondents believe they are concerned about VBDs. If this perception is confirmed, the difficulty in establishing preventive and control measures could have negative health implications. This is particularly concerning in the current epidemiological context of VBDs where competent authorities should remain vigilant.

The study reveals that younger respondents (<40 years old) possess a greater level of knowledge about VBDs. This is in line with the results by Sahoo et al.²¹ who reported that younger individuals

generally have a higher level of knowledge of VBD compared to older adults. A previous study indicated that younger individuals are more likely to take protective measures against VBDs compared to older people²². Study participants who own pets possess greater knowledge about VBDs, which may be linked to the health impact of these diseases in domestic animals, as seen with leishmaniasis or the West Nile virus in dogs and horses, respectively^{20,23}. In contrast, this information contradicts previous scientific data that indicate a general lack of knowledge among pet owners about diseases affecting their animals^{24,25}. Additionally, a higher monthly income (>1,500 €) associates with greater knowledge about VBDs. Previous surveys suggest that lower incomes are linked to a weaker perception of disease risk^{26,27}.

There are some limitations to this study. For instance, the underrepresentation of populations without internet access and the inability to verify the accuracy of the responses may have influenced the results. Regarding the employed methodology, volunteer participation may introduce bias, as respondents who chose to participate may have a higher awareness and knowledge about VBDs compared to those that had access to the questionnaire but chose not complete it²⁸. Therefore, these methodological biases should be taken into account when interpreting the results.

The knowledge and risk perception of VBDs among the Spanish population are key issues that need to be strengthened in regions where VBDs are endemic, emerging, or re-emerging. Our results provide a foundation for further research and/or management strategies focused on VBDs, especially those with zoonotic implications. Additionally, educating the general public about VBDs from multiple perspectives, such as detection, prevention, and control, is crucial for building a solid knowledge base. To achieve this, institutional mechanisms should be enhanced, particularly through the dissemination of information about VBDs in non-scientific forums. This includes awareness campaigns on social media and TV, scientific outreach activities, and basic training in schools.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments

We thank all the anonymous respondents who completed voluntarily the questionnaire.

M. González and C. Muñoz-Hernández were supported by a postdoctoral contract Margarita Salas (University of Murcia) from the Program of Requalification of the Spanish University System (Spanish Ministry of Universities) financed by the European Union—NextGenerationEU.

Authors' contribution

Conceptualization: MG, RRY

Formal Analysis: MG, MMA

Methodology: MG, MMA, RRY

Visualization: MG, CMH

Writing – original draft: MG

Writing – review & editing: MG, MAA, CMH, RRY

All authors have read and agreed to the published version of the article.

Data availability

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical statement

All respondents were firstly informed about the study's purpose and asked for their explicit consent to participate voluntarily in this study.

REFERENCES

- JONES KE, PATEL NG, LEVY MA, STOREYGARD A, BALK D, GITTLEMAN JL et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008; 451(7181): 990-993. <https://doi.org/10.1038/nature06536>
- VIGLIETTA M, BELLONE R, BLISNICK AA, FAILLOUX AB. Vector specificity of Arbovirus transmission. *Front Microbiol* 2021; 12: 773211. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.773211>
- ROCKLÖV J, DUBROW R. Climate change: an enduring challenge for vector-borne disease prevention and control. *Nat Immunol* 2020; 21(5): 479-483. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0648-y>
- SUTHERST RW. Global change and human vulnerability to vector-borne diseases. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(1): 136-173. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.1.136-173.2004>
- POUSIBET-PUERTO J, LOZANO-SERRANO AB, SORIANO-PÉREZ MJ, VÁZQUEZ-VILLEGAS J, GIMÉNEZ-LÓPEZ MJ, CABEZA-BARRERA MI et al. Migration-associated malaria from Africa in southern Spain. *Parasit Vectors* 2021; 14(1): 240. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04727-0>
- BRUGUERAS S, FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ B, MARTÍNEZ-DE LA PUENTE J, FIGUEROLA J, PORRO TM, RIUS C et al. Environmental drivers, climate change and emergent diseases transmitted by mosquitoes and their vectors in southern Europe: A systematic review. *Environ Res* 2020; 191: 110038. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110038>
- NEGEV M, PAZ S, CLERMONT A, PRI-OR NG, SHALOM U, YEGER T et al. Impacts of climate change on vector borne diseases in the Mediterranean basin – Implications for preparedness and adaptation policy. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12(6): 6745-6770. <https://doi.org/10.3390/ijerph120606745>
- GARCÍA SAN MIGUEL RODRÍGUEZ-ALARCÓN L, FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ B, SIERRA MOROS MJ, VÁZQUEZ A, JULIÁN PACHÉS P et al. Unprecedented increase of West Nile virus neuroinvasive disease, Spain, summer 2020. *Euro Surveill* 2021; 26(19): 2002010. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2021.26.19.2002010>
- SÁNCHEZ-SECO MP, SIERRA MJ, ESTRADA-PEÑA A, VALCÁRCEL F, MOLINA R, DE ARELLANO ER et al. Widespread detection of multiple strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks, Spain. *Emerg Infect Dis* 2021; 28(2): 394-402. <https://doi.org/10.3201/eid2802.211308>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Infectious disease topics. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Last accessed October 2, 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/crimean-congo-haemorrhagic-fever>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance atlas of infectious diseases. West Nile virus infection. Last accessed October 2, 2022. <https://gis.ecdc.europa.eu/portal/apps/experiencebuilder/experience/?id=4876503d343a4c1abf5941557eb071f1>
- HAHN S, BAUER S, LIECHTI F. The natural link between Europe and Africa – 2.1 billion birds on migration. *Oikos* 2009; 118(4): 624-626. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0706.2009.17309.x>
- ROMAY-BARJA M, IGLESIAS-RUS L, BOQUETE T, BENITO A, BLASCO-HERNÁNDEZ T. Key Chagas disease missing knowledge among at-risk population in Spain affecting diagnosis and treatment. *Infect Dis Poverty* 2021; 10(1): 55. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00841-4>
- MUÑOZ PM, BOADELLA M, ARNAL M, DE MIGUEL MJ, REVILLA M, MARTÍNEZ D et al. Spatial distribution and risk factors of Brucellosis in Iberian wild ungulates. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 46. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-46>

15. LANDIS JR, KOCH GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33(1): 159-174. <https://doi.org/10.2307/2529310>
16. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2022. <https://www.R-project.org/>
17. VAN ECK NJ, WALTMAN L, DEKKER R, VAN DEN BERG J. A comparison of two techniques for bibliometric mapping: Multidimensional scaling and VOS. *J Am Soc Inf Sci Technol.* 2010; 61(12): 2405-2416.
18. PERIANES-RODRIGUEZ A, WALTMAN L, VAN ECK NJ. Constructing bibliometric networks: a comparison between full and fractional counting. *J Informetr.* 2016; 10(4): 1178-1195. <https://doi.org/10.1002/asi.21421>
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Technical report. Surveillance, prevention and control of leishmaniasis in the European Union and its neighbouring countries. Stockholm: ECDC, 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/leishmaniasis-surveillance-eu.pdf>
20. GÁLVEZ R, MONTOYA A, CRUZ I, FERNÁNDEZ C, MARTÍN O, CHECA R et al. Latest trends in *Leishmania infantum* infection in dogs in Spain, Part I: mapped seroprevalence and sand fly distributions. *Parasit Vectors* 2020; 13(1): 204. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04081-7>
21. SAHOO SK, TARAPHDAR P, MALLICK AK, DASGUPTA A, PREETI PS, BISWAS D. How aware are we regarding vector borne diseases? A community based study in a slum of Kolkata, India. *Int J Res Med Sci.* 2017; 5(6): 2629-2635. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20172460>
22. CHAN EYY, LO ESK, HUANG Z, LAM HCY, YEUNG MPS, KWOK KO et al. Sociodemographic predictors of knowledge, mosquito bite patterns and protective behaviors concerning vector borne disease: The case of dengue fever in Chinese subtropical city, Hong Kong. *PLoS Negl Trop Dis* 2021; 15(1): e0008993. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008993>
23. GARCÍA-BOCANEGRA I, JAÉN-TÉLLEZ JA, NAPP S, ARENAS-MONTES A, FERNÁNDEZ-MORENTE M, FERNÁNDEZ-MOLERA V et al. Monitoring of the West Nile virus epidemic in Spain between 2010 and 2011. *Transbound Emerg Dis* 2012; 59(5): 448-455. <https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2011.01298.x>
24. LEE EY, DEVLIN JM. Knowledge of pet-related zoonotic diseases and pet care in Hong Kong, a heavily crowded urban setting. *Vet Med Sci* 2022; 8(1): 130-138. <https://doi.org/10.1002/vms3.656>
25. STULL JW, PEREGRINE AS, SARGEANT JM, WEESE JS. Household knowledge, attitudes and practices related to pet contact and associated zoonoses in Ontario, Canada. *BMC Public Health* 2012; 12: 553. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-553>
26. BOONSATEAN W, DYCHAWY ROSNER I, CARLSSON A, ÖSTMAN M. The influences of income and education on the illness perception and self-management of Thai adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord* 2016; 3(2): 017. <https://doi.org/10.24966/DMD-201X/100017>
27. IRIGOYEN-CAMACHO ME, VELAZQUEZ-ALVA MC, ZEPE-DA-ZEPEDA MA, CABRER-ROSALES MF, LAZAREVICH I, CASTAÑO-SEIQUER A. Effect of income level and perception of susceptibility and severity of COVID-19 on stay-at-home preventive behavior in a group of older adults in Mexico City. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(20): 7418. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207418>
28. WIEDERMAN MW. Volunteer bias in sexuality research using college student participants. *J Sex Res* 1999; 36(1): 59-66. <https://doi.org/10.1080/00224499909551968>

ARTÍCULOS ORIGINALES

Biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación en lesión renal aguda postcontraste yodado

Biomarkers of oxidative stress and inflammation in contrast-associated acute kidney injury

Elisabeth Stoll^{1,2}, Pablo Monedero¹, Paloma L. Martín-Moreno^{3,4}, Nuria García-Fernández^{3,4,5}

RESUMEN

Fundamento. La lesión renal aguda postcontraste yodado (LRAPCY) es una causa frecuente de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con factores de riesgo. Este estudio analiza diferentes biomarcadores renales en pacientes sometidos a tomografía computarizada con contraste yodado para identificar los mecanismos moleculares y celulares implicados en la patogénesis de la LRAPCY.

Metodología. Estudio prospectivo de pacientes de alto riesgo renal que recibieron contraste yodado (iohexol) para tomografía computarizada. Se analizaron biomarcadores funcionales (creatinina y cistatina C), de inflamación y estrés oxidativo (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos [NGAL], interleucina-8 [IL-8], superóxido dismutasa [SOD], F2-isoprostanos y cardiotrofina-1) y de ciclo celular (Nephrocheck®), precontraste y 4, 12, 24 y 48 horas postcontraste, en relación con la LRAPCY.

Resultados. Se observó LRAPCY en el 30,6% de los 62 pacientes incluidos y en el 57,1% de los pacientes con diabetes y disfunción renal. Los factores asociados con LRAPCY fueron: mayor edad media (74,4 vs 64,9 años), existencia de disfunción renal previa (60 vs 16,7%), y mayor volumen medio ajustado de iohexol (42,9 vs 32,1%). Los pacientes con y sin LRAPCY no difirieron respecto a los biomarcadores no-funcionales. Se observó una disminución de la actividad antioxidante de la SOD a las 4 horas y un aumento de IL-8 a las 12 horas post-administración del contraste yodado.

Conclusiones. La administración de iohexol en tomografía computarizada en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal resulta en un elevado porcentaje de LRAPCY, atribuible a daño por isquemia/reperusión y/o toxicidad directa del contraste yodado.

Palabras clave. Lesión renal aguda. Biomarcadores. Contraste yodado. Tomografía computarizada. Iohexol.

ABSTRACT

Background. Iodinated contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) is a common cause of renal failure, especially in patients with risk factors. This study analyses different renal biomarkers in patients undergoing computed tomography scans with iodinated contrast to identify the molecular and cellular mechanisms involved in the pathogenesis of CI-AKI.

Methodology. Prospective study that included patients with high risk of renal disease who received iodinated contrast (iohexol) for the computed tomography scans. Functional biomarkers (creatinine and cystatin C), inflammatory and oxidative stress markers (neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL], interleukin-8 [IL-8], superoxide dismutase [SOD], F2-isoprostanes, and cardiotrophin-1), and cell cycle biomarkers (Nephrocheck®) were analysed before the iodinated contrast and 4, 12, 24, and 48 hours post-contrast, in relation to the incidence of IC-AKI.

Results. IC-AKI was observed in 30.6% of the 62 study participants and in 57.1% of the patients with diabetes and renal dysfunction. Factors associated with IC-AKI were a higher mean age (74.4 vs 64.9 years), pre-existing renal dysfunction (60 vs 16.7%), and higher adjusted mean volume of iohexol (42.9 vs 32.1%). As for non-functional biomarkers. No differences were found between patients with and without CI-AKI. The use of iodinated contrast was associated with a decrease in SOD antioxidant activity at 4 hours and an increase in IL-8 at 12 hours post-administration of the iodinated contrast.

Conclusions. Administration of iohexol in computed tomography scans in patients with high risk of renal disease results in an elevated percentage of CI-AKI, attributable to ischemia/reperfusion injury and/or direct toxicity of the iodinated contrast.

Keywords. Acute kidney injury. Biomarkers. Iodinated contrast. Computed tomography. Iohexol.

1. Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Anestesia y Cuidados Intensivos. Pamplona. España. 
2. Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin. Departamento de Anestesia Pediátrica. Sankt Augustin. Alemania. 
3. Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Nefrología. Pamplona. España. 
4. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona. España. 
5. RICORS2040 (Kidney Disease), Pamplona, España.

Correspondencia:

Nuria García Fernández [nrgarcia@unav.es]

Citación:

Stoll E, Monedero P, Martín-Moreno PL, García-Fernández N. Biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación en lesión renal aguda postcontraste yodado. An Sist Sanit Navar 2024; 47(2): e1081 <https://doi.org/10.23938/ASSN.1081>

Recibido: 09/04/2024 • Revisado: 25/05/2024 • Aceptado: 18/06/2024



INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda postcontraste yodado (LRAPCY) es una causa frecuente de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con factores de riesgo como enfermedad renal crónica (ERC) preexistente, edad avanzada y otras comorbilidades que incrementan la incidencia de daño renal, tales como diabetes mellitus, hipovolemia, uso de nefrotóxicos, hipotensión, albuminuria e insuficiencia cardíaca¹.

La LRAPCY es un término amplio que se refiere al daño renal que ocurre poco después de la administración de contraste yodado, independientemente de si es causado directamente por el material de contraste¹. Este síndrome es complejo y multifactorial, caracterizado por un espectro de agresiones patobiológicas complicadas por la multimorbilidad del paciente². Los contrastes yodados intravasculares se han considerado nefrotóxicos a partir de experimentos con animales, estudios no controlados en humanos y observaciones anecdóticas¹. El iohexol es un contraste yodado de uso frecuente en nuestro medio que, a pesar de ser no-iónico y de baja osmolaridad, ha inducido nefrotoxicidad *in vivo* (en modelos animales) debido a apoptosis, disminución de las enzimas antioxidantes con activación del inflammasoma NLRP3, daño mitocondrial y mitofagia³.

Los mecanismos propuestos de patogénesis de la LRAPCY incluyen principalmente cambios hemodinámicos en el riñón, como la vasoconstricción y la disminución del flujo sanguíneo renal, así como la lesión tubular directa por yodo⁴. Los contrastes yodados provocan diuresis osmótica, un aumento de la presión tubular y una disminución del flujo tubular y sanguíneo, lo cual conduce a un aumento de la demanda tubular de oxígeno y una disminución del suministro de sangre renal. Esto, unido a la vasoconstricción directa de los vasos rectos a través de disfunción endotelial, empeora la hipoxia medular del riñón. Este desajuste entre las demandas metabólicas del túbulo y el suministro de sangre medular del riñón conduce al estrés oxidativo con la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). El daño isquémico y citotóxico de las células tubulares induce nuevamente retroalimentación túbulo-glomerular, intensificando la vasoconstricción de la arteriola aferente y produciendo disminuciones adicionales en el flujo sanguíneo renal y la TFG⁵⁻⁸. LRAPCY se caracteriza por una recuperación relativamente rápida de la fun-

ción renal en pocos días, lo cual puede explicarse por una lesión menos grave o por la presencia de cambios funcionales en lugar de necrosis en las células epiteliales de los túbulos renales.

Dado que la patogénesis de la LRAPCY es multifactorial y no completamente aclarada, el objetivo de nuestro estudio es caracterizar la fisiopatología de la LRAPCY e identificar los mecanismos moleculares y celulares implicados en su patogénesis mediante el análisis de biomarcadores relacionados con la función, la inflamación, el estrés oxidativo y el ciclo celular en pacientes con alto riesgo renal que iban a recibir contraste yodado para la realización de una tomografía computarizada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo realizado en la Clínica Universidad de Navarra (Pamplona, España) entre agosto de 2008 y mayo de 2013 con pacientes hospitalizados con factores de riesgo para el desarrollo de daño renal agudo (LRA) y que recibieron contraste yodado previamente a la realización de una tomografía computarizada (TC).

Los criterios de inclusión fueron: ser mayor de edad (≥ 18 años), hospitalización mínima de 60 horas (12 horas antes de la TC y 48 horas después), someterse a una TC con administración intravenosa de contraste yodado Omnipaque® (iohexol: medio de contraste no iónico de baja osmolaridad 410-780 mOsm/kg H₂O, 180-350 mg/mL de contenido de yodo, y 2,2-10,6 mPa*s de viscosidad a 37 °C) y presentar al menos un factor de riesgo de LRA: tasa de filtración glomerular estimada (FGe) mediante MDRD-4 (fórmula recomendada en el momento de confección del protocolo) < 60 mL/min/1,73 m²; diabetes mellitus; administración de contraste yodado en la semana previa; y/o uso de fármacos nefrotóxicos, como antiinflamatorios no esteroides (AINES), antibióticos nefrotóxicos, quimioterapia nefrotóxica e inmunosupresores, o colonoscopia en las 48 horas previas a la inyección de contraste,

Se excluyeron pacientes con antecedentes de reacciones graves a los medios de contraste, en hemodiálisis, con insuficiencia cardíaca clase III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA), exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión arterial resistente definida como cifras mayores de 150/90 mm Hg a pesar del tratamiento antihipertensivo.

El comité de ética del hospital aprobó el protocolo del estudio (NIC2117; EudraCT: 2008-000621-19) y todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento informado por escrito.

Todos los pacientes recibieron hidratación intravenosa u oral, según prescripción médica, antes de la administración del contraste.

Se recogieron las siguientes variables de cada paciente:

- características demográficas: edad (años), sexo (mujer, varón);
- características clínicas: índice de masa corporal (IMC, en kg/m²), presión arterial sistólica (PAS, mm Hg), diastólica (PAD, mm Hg) y media (PAM, mm Hg);
- factores de riesgo de LRA/comorbilidades: diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), ERC (FGe_(MDRD) <60 mL/min/1,73 m², categorizada en estadios KDIGO G3A, G3B y G4), uso de antiinflamatorios no-esteroides (AINES), uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (IECA), ausencia de ingesta o colonoscopia dentro de las 48 horas previas (deshidratación en ayunas), anemia (hemoglobina <14 g/dL en varones y <12 g/dL en mujeres);
- factores protectores: hidratación mediante fluidoterapia previa, y administración de N-acetilcisteína intravenosa, ambos previamente al uso de iohexol;
- variables en relación con la administración de contraste: dosis de contraste aceptable máxima (MACD: *maximal acceptable contrast dose*), calculada como 5 mL*peso corporal (kg)/creatinina basal en sangre (mg/dL), con una dosis máxima de 300 mL⁹, volumen de iohexol recibido normalizado según el volumen de la MACD (mL iohexol/mL MACD).

Todos los parámetros bioquímicos generales se determinaron por métodos estándar en el laboratorio de bioquímica de nuestro hospital.

Las determinaciones de biomarcadores se realizaron según el cronograma mostrado en la figura 1. Se extrajeron muestras de sangre antes de la administración del contraste, así como 4, 12, 24 y 48 horas después. Se recogió la orina desde 12 horas antes y durante 12 horas después de la administración de contraste, con muestreo a las 4 y 12 horas; todos los parámetros urinarios se normalizaron mediante la creatinina urinaria.

Biomarcadores de función renal:

- Diuresis (mL/h)
- Creatinina (mg/dL): la concentración plasmática (rango normal: 0,7-1,3 mg/dL en varones y 0,6-1,1 mg/dL en mujeres) y urinaria se midió en el analizador Synchron LX20 (Beckman-Coulter; Beckman, Fullerton, California, EEUU) mediante la reacción de Jaffe;
- Cistatina C (mg/L, basal, 24h): su concentración sérica (rango normal: 0,62-1,11 mg/L) se midió mediante nefelometría utilizando una plataforma de laboratorio clínico estandarizada (BN Siemens, Marburg Alemania);
- FGe (mL/min; MDRD): tasa de filtración glomerular estimada mediante MDRD-4;
- FGe (mL/min; CKD-EPI creat-cist): tasa de filtración glomerular estimada mediante *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* creatinina-cistatina.

Biomarcadores relacionados con la inflamación:

- Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL, ng/mL); su concentración en suero (valor normal ≤400 ng/mL) y en orina (valor normal ≤150ng/mL) se analizó con kits ELISA disponibles comercialmente (BioPorto Diagnostics, Hellerup, Dinamarca); se diluyó 1/10 en plasma y 1/50 en orina;
- Interleucina-8 humana (IL-8, pg/mL); su concentración en suero (valor normal ≤65 pg/mL) y orina (valor normal <15 pg/mL) se determinó mediante el inmunoensayo Quantikine® Human CXCL8/IL-8 (R&D Systems, Minnesota, EEUU) de acuerdo con las instrucciones del fabricante;
- Cardiotrofina-1 (CT-1, fmol/mL); su concentración sérica (valor normal ≤40 fmol/mL) y urinaria se analizó mediante un ensayo ELISA desarrollado en el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra (Pamplona, España); se utilizó un anticuerpo monoclonal anti-CT-1 de ratón como anticuerpo de captura y un anticuerpo policlonal biotinilado anti-CT-1 de rata (MAB 438) como anticuerpo de detección (I+D)¹⁰, a una dilución 1/20 para plasma y 1/10 para orina.

Biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo:

- Superóxido dismutasa (SOD, U/mL); en plasma se analizó con el ensayo de SOD (Cayman Laboratories, Ann Arbor, Michigan, EE. UU.)

que utiliza una sal de tetrazolio para la detección de radicales superóxidos generados por la xantina oxidasa y la hipoxantina. Mide los tres tipos de SOD (Cu/Zn-, Mn- y Fe-SOD). Una unidad de SOD se define como la cantidad de enzima necesaria para exhibir una dismutación del 50% del radical superóxido;

- F2-isoprostanos urinarios (IPF2, pg/mg); en orina (valor normal <3.000 pg/mL) se determinaron mediante el KIT EIA iPF2 α -VI (Cayman Laboratories, Ann Arbor, Michigan, EEUU), un método fiable para medir la familia de isoprostanos de clase VI (una de las cuatro clases principales: III, IV, V y VI);
- F2-isoprostanos urinarios ajustados a creatinina en orina (IPF2/creat, pg/mg).

Biomarcadores del ciclo celular:

- Test NephroCheck®: mide cuantitativamente en orina las proteínas TIMP-2 (inhibidor tisular de metaloproteínasa 2) e IGFBP-7 (proteína transportadora del factor de crecimiento insulínico 7) en una tira reactiva de membrana que emplea una técnica de inmunoanálisis de fluorescencia tipo sándwich, con un analizador que convierte la señal fluorescente de las dos concentraciones de inmunoanálisis en un único resultado numérico. Un resultado elevado, >0,3 (ng/mL)²/1.000, indica un riesgo elevado de LRA.

Todas las muestras se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -80°C hasta su procesamiento. Todas las mediciones se realizaron por duplicado.

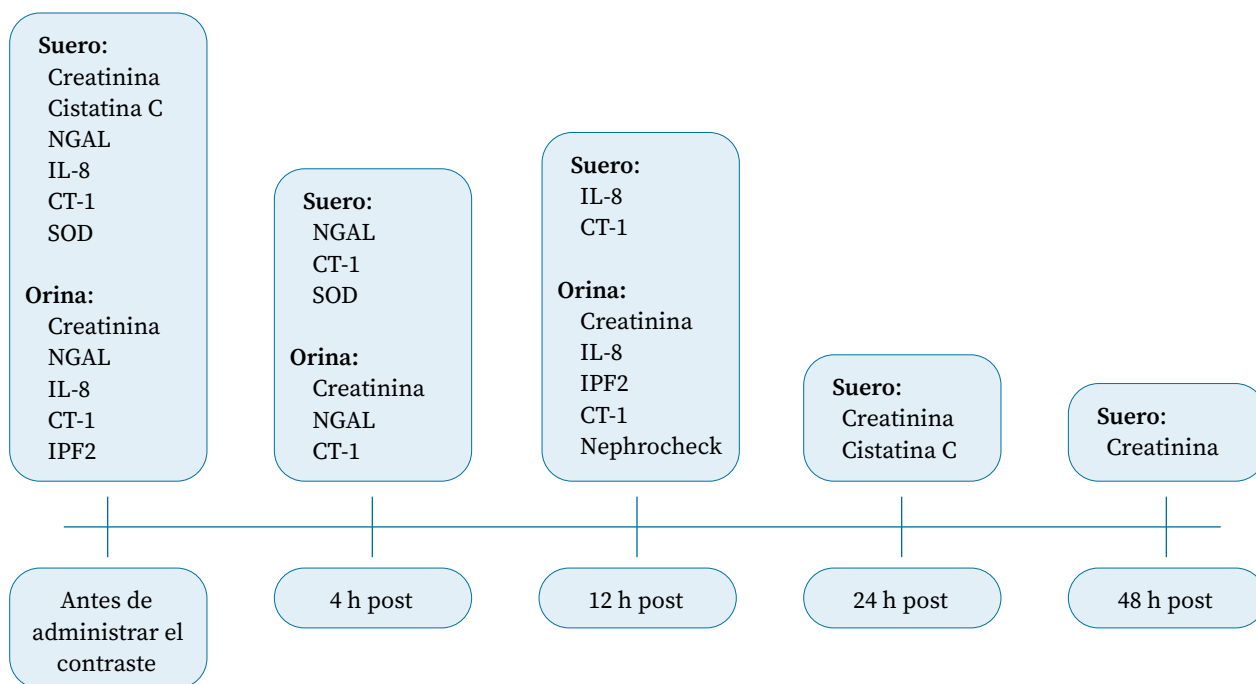


Figura 1. Cronograma de determinaciones analíticas.

El resultado primario fue la lesión renal aguda poscontraste yodado (LRAPCY), definida según los criterios del grupo de consenso *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) para la lesión renal aguda como un aumento en la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL respecto al valor inicial dentro de las 48 horas posteriores a la administración de contraste, o una diuresis <0,5 mL/kg/h durante al menos 6 horas¹¹. Evaluamos la asociación entre LRAPCY y los datos demográficos, factores de riesgo y niveles de biomarcadores de función, inflamación, estrés

oxidativo y de ciclo celular. Además, se valoró la evolución de los biomarcadores renales tras la administración de contraste¹².

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos. Las características demográficas y los valores bioquímicos de los participantes se expresaron como media y desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartílico (RIC) en variables no normales, para las variables cuantitativas y como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas. Los pa-

cientes con y sin LRAPCY se compararon utilizando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes. Las medidas repetidas de los biomarcadores (al inicio, a las 4 horas y a las 12 horas tras la administración del contraste) en la población total se compararon mediante la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas. Todos los valores de p correspondieron a contrastes bilaterales, y aquellos <0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics, versión 29.0.2.0 (North Castle Drive, MD-NC119. Armonk, NY 10504-1785, EEUU).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de cinco años, se evaluó la elegibilidad de 3.750 pacientes, de los

cuales se excluyeron 3.672 (97,9%): 3.224 por alta precoz, 287 por negativa a participar y 161 por no cumplir con los criterios de alto riesgo. A pesar de que en nuestro hospital se realizan aproximadamente 3.500 TC con contraste intravenoso al año, muchos pacientes permanecen menos de 48 horas hospitalizados, lo que los hacía no elegibles para este estudio. Finalmente, se incluyeron 78 pacientes, pero solo se analizaron 62 debido a que nueve (11,5%) optaron por abandonar el estudio, seis (7,7%) tuvieron muestras incompletas y uno (1,3%) no recibió contraste por niveles elevados de creatinina basal.

Los datos demográficos y comorbilidades de los 62 pacientes de alto riesgo que recibieron iohexol intravenoso se presentan en la tabla 1. La mayoría estaban ingresados en servicios médicos (n=52; 84% frente a servicios quirúrgicos n=10; 16%) y se sometieron a una TC abdominal o toracoabdomi-

Tabla 1. Características demográficas globales y por lesión renal aguda postcontraste yodado

Variable	Global n=62	No-LRA n=43	LRAPCY n=19	P (χ ²)
Edad (años)*	67,8 (14)	64,9 (14,9)	74,4 (9,1)	0,01*
Sexo (varón)	39 (63%)	29 (67%)	10 (53%)	0,20
IMC (kg/m ²)*	26,7 (5,6)	26,9 (5,4)	26,0 (6,2)	0,57*
PAS (mm Hg)*	126 (20)	125 (21)	129 (20)	0,42*
PAM (mm Hg)*	90 (10)	89 (11)	90 (8)	0,79*
PAD (mm Hg)*	71 (8)	72 (9)	70 (8)	0,61*
Comorbilidades				
DM	39 (63%)	27 (63%)	12 (63%)	0,98
HTA	31 (50%)	18 (42%)	13 (68%)	0,05
ERC (FGe _(MDRD) <60)	20 (32%)	8 (19%)	12 (63%)	<0,01
G3A	13 (21%)	6 (14%)	7 (37%)	0,004
G3B	6 (9,7%)	1 (2,3%)	5 (26,3%)	
G4	1 (1,6%)	1 (2,3%)	0	
AINES	29 (47%)	23 (53%)	6 (32%)	0,11
IECA	20 (32%)	12 (28%)	8 (42%)	0,27
Deshidratación en ayunas	15 (24%)	12 (8%)	3 (16%)	0,36
Anemia	54 (87%)	36 (84%)	18 (95%)	0,42
Contraste				
Fluidoterapia previa	57 (92%)	41 (95%)	16 (84%)	0,14
NAC iv	31 (50%)	18 (42%)	13 (68%)	0,05
Volumen de contraste (mL)	125 (15)	124 (14)	128 (16)	0,29*
MACD (mL)	407 (145)	432 (135)	352 (155)	0,03*
Vol/MACD (%)	35,4 (14,8)	32,1 (12,3)	42,9 (17,4)	0,02*

No-LRA: sin lesión renal aguda; LRAPCY: lesión renal aguda postcontraste yodado; *: media (desviación estándar) comparadas con U de Mann-Whitney; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; PAD: presión arterial diastólica; DM: diabetes; HTA: hipertensión arterial; ERC: enfermedad renal crónica por FGe_(MDRD) <60 mL/min/1,73 m², categorizada en estadios KDIGO G3A, G3B y G4); AINES: uso de antiinflamatorios no-esteroides; IECA: uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o de antagonistas de los receptores de la angiotensina II; Anemia: hemoglobina <14 g/dL en varones y <12 g/dL en mujeres; NAC iv: N-acetilcisteína intravenosa previa al uso de iohexol; MACD: dosis de contraste máxima aceptable; Vol/MACD: mL de iohexol administrado/MACD.

nal (n=50; 81%). Veinte pacientes (32,2%) tenían disfunción renal previa con $\text{FGe}_{(\text{MDRD})} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (65% ERC G3A, 30% G3B y 5% G4), la mitad tenían hipertensión y todos ellos tenían DM. Además, 22 pacientes (35,5%) tenían al menos dos factores de riesgo para LRAPCY. Antes de la administración del contraste, la inmensa mayoría (92%) recibió hidratación y más de la mitad (58%) recibió N-acetilcisteína (NAC) intravenosa (n=31), oral (n=4) o ambas (n=1).

Diecinueve pacientes (30,6%) desarrollaron LRAPCY: nueve con aumento en la creatinina sérica sin oliguria, nueve con oliguria sin aumento en la creatinina sérica $> 0,3 \text{ mg/dL}$, y uno con oliguria y aumento de creatinina. Los factores asociados con LRAPCY fueron una mayor edad, hipertensión arterial, ERC (12/20=60% en pacientes con ERC vs 7/42=16,7% sin ERC), y mayor volumen de contraste normalizado por la MACD. La administración de NAC previa al uso de iohexol no se relacionó con la incidencia de LRAPCY. La incidencia de LRAPCY se triplicó en pacientes con DM y ERC (12/20=60% frente a 4/19=21% con DM sin ERC). Ningún paciente requirió técnicas de depuración extrarrenal.

Los datos de función renal medida y estimada se presentan en la tabla 2. Quince pacientes (24%) tenían niveles elevados de cistatina antes de la administración del contraste. Los pacientes que desarrollaron LRAPCY tenían un filtrado glomerular basal estimado un 30% menor que aquellos que no desarrollaron disfunción renal.

Respecto a los biomarcadores renales basales y postcontraste (Tabla 3), solo el NGAL mostró una distribución normal, y no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron LRAPCY y los que no. La medición basal de IPF2 en orina mostró que 36 pacientes (58%) tenían niveles elevados antes de la administración del contraste. Los pacientes con nivel basal de NGAL en sangre elevado no tuvieron un desarrollo significativamente mayor de LRAPCY (7/20=35% frente a 12/42=29%; $p=0,6$). Solo cuatro pacientes (6%) tuvieron un NephroCheck® Test elevado a las 12 horas de la administración del contraste, de los cuales solo uno desarrolló oliguria sin aumento de creatinina.

Tabla 2. Biomarcadores de función renal globales y por lesión renal aguda postcontraste yodado

Datos renales	Global Media (DE)	No-LRA Media (DE)	LRAPCY Media (DE)	p*
Creatinina (mg/dL)				
Basal	1,0 (0,38)	1,0 (0,4)	1,1 (0,4)	0,05
24 h	1,0 (0,38)	1,0 (0,3)	1,2 (0,4)	0,03
48 h	1,1 (0,6)*	0,9 (0,4)*	1,3 (0,8)*	0,03
Cistatina (mg/L)				
Basal	1,0 (0,34)	0,9 (0,2)	1,2 (0,5)	0,13
24 h	1,0 (37)	0,9 (0,3)	1,2 (0,5)	0,03
MDRD				
Basal	73,3 (26,4)	78,2 (23,8)	62,0 (29,2)	0,02
24 h	70,0 (24,4)	76,0 (23,4)	56,7 (21,7)	0,004
48 h	74,8 (32,4)	84,7 (28,9)	57,8 (31,6)	0,005
CKD-EPI creat-cist				
Basal	78,6 (26,3)	84,3 (23,3)	65,7 (28,6)	0,02
24 h	77,5 (26,7)	83,9 (24,3)	62,9 (26,8)	0,007
48 h	74,7 (30,0)	84,3 (25,6)	58,7 (30,4)	0,005

No-LRA: sin lesión renal aguda; LRAPCY: lesión renal aguda postcontraste yodado; *: media (desviación estándar) comparadas con U de Mann-Whitney; &: estadísticos calculados sobre n=48 (global), n=30 (No-LRA) y n=18 (LRAPCY); MDRD: tasa de filtración glomerular estimada mediante MDRD-4; CKD-EPI creat-cist: tasa de filtración glomerular estimada mediante *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* creatinina-cistatina.

Tabla 3. Biomarcadores renales no-funcionales globales y por lesión renal aguda postcontraste yodado

Biomarcadores		Global n=62	No-LRA n=43	LRAPCY n=19	p (U-MW)
Valores cuantitativos, mediana (RIC)					
NGAL, ng/mL					
S	pre	269 (311)	258 (300)	327 (424)	0,39*
	4 h	204 (270)	198 (267)	217 (294)	0,81*
O	pre	20 (43)	21 (55)	16 (31)	0,34
	4 h	15 (33)	17 (50)	13 (31)	0,35
NGAL/creat, ng/mg					
O	pre	34 (85)	36 (138)	27 (86)	0,35
	4h	36 (152)	39 (155)	21 (123)	0,36
IL-8, pg/mL					
S	pre	27 (41)	24 (30)	28 (63)	0,46
	12h	31 (90)	31 (88)	31 (93)	0,80
O	pre	49 (99)	31 (26)	25 (35)	0,61
	12 h	21 (44)	19 (43)	26 (60)	0,71
IL-8/creat, pg/mg					
O	pre	49 (99)	46 (82)	51 (116)	0,93
	12 h	51 (126)	45 (139)	59 (100)	0,93
CT-1, fmol/mL					
S	pre	12 (13)	13 (13)	7 (10)	0,09
	4h	9 (12)	12 (11)	6 (13)	0,05
	12h	10 (13)	10 (15)	11 (11)	0,80
O	pre	2,2 (2,6)	2,4 (2,6)	1,5 (3,2)	0,24
	4h	1,3 (1,8)	1,4 (2,5)	1,2 (1,6)	0,39
	12h	1,3 (2,7)	1,2 (2,6)	1,5 (5,3)	0,42
CT-1/creat, fmol/mg					
O	pre	4,3 (5,0)	4,9 (6,0)	3,4 (5,5)	0,15
	4h	4,3 (8,1)	4,5 (9,8)	3,2 (5,5)	0,35
	12h	3,9 (9,0)	4,0 (5,4)	3,5 (12,7)	0,94
SOD, U/mL					
S	pre	5,5 (1,1)	5,3 (1,2)	5,6 (1,2)	0,58
	4 h	5,3 (1,3)	5,2 (1,3)	5,4 (1,5)	0,75
IPF2, pg/mL					
O	pre	3.632 (10.898)	3.517 (7593)	6.025 (19.088)	0,28
	12h	3.936 (17.646)	3.696 (5297)	8.237 (26.871)	0,06
IPF2/creat, pg/mg					
O	pre	7.149 (20.288)	6.421 (15.648)	9.977 (41.149)	0,27
	12h	12.358 (42.254)	1.006 (16.915)	20.389 (82.875)	0,10
Nephrocheck (ng/mL) ² /1.000					
O	12 h	0,12 (0,11)	0,11 (0,09)	0,12 (0,14)	0,65
Frecuencia de valores elevados, n (%)					χ^2
NGAL					
S >400 ng/mL	pre	20 (32)	13 (30)	7 (37)	0,43
	4 h	14 (23)	10 (23)	4 (21)	0,56
O >150 ng/mL	pre	4 (6)	4 (9)	0	0,22
	4 h	4 (6)	4 (9)	0	0,22

Biomarcadores		Global n=62	No-LRA n=43	LRAPCY n=19	p (U-MW)
IL-8					
S>65 pg/mL	pre	12 (19)	7 (16)	5 (26)	0,27
	12h	21 (34)	14 (33)	7 (37)	0,48
O>200 pg/mL	pre	3 (5)	1 (2)	2 (11)	0,22
	12 h	3 (5)	1 (2)	2 (11)	0,22
CT-1					
S>40 fmol/mL	pre	2 (3)	1 (2)	1 (5)	0,52
	4h	2 (3)	1 (2)	1 (5)	0,52
	12h	1 (2)	0	1 (5)	0,27
IPF2					
O>3.000 pg/mL	pre	36 (58)	24 (56)	12 (63)	0,40
	12h	38 (61)	25 (58)	13 (68)	0,36

Mediana (rango intercuartílico) comparadas mediante U de Mann-Whitney (U-MW) excepto * con t de Student para muestras independientes; No-LRA: sin lesión renal aguda; LRAPCY: lesión renal aguda postcontraste yodado; S: determinación en sangre; O=determinación en orina; / creat : valor ajustado a la creatinina en orina; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos; IL-8:interleucina-8; CT-1: cardiotrofina-1; SOD: superóxido dismutasa; IPF2 : F2-isoprostanos urinarios.

Tabla 4. Evolución de los biomarcadores renales* tras la administración del contraste

	Precontraste	4 h	12 h	p 4h/pre	p 12h/pre
Biomarcadores no-funcionales					
NGAL, ng/mL					
S	269 (311)	204 (270)	-	<0,01	-
O	20 (43)	15 (33)	-	0,08	-
NGAL/creat, ng/mg					
O	34 (85)	36 (152)	-	0,83	-
IL-8, pg/mL					
S	27 (41)	-	31 (90)	-	0,006
O	26 (26)	-	21 (44)	-	0,95
IL-8/creat, pg/mg					
O	49 (99)	-	51 (126)	-	0,32
CT-1, fmol/mL					
S	12 (13)	9 (12)	10 (13)	0,07	0,07
O	2,2 (2,6)	1,3 (1,8)	1,3 (2,7)	0,09	0,21
CT-1/creat, fmol/mg					
O	4,3 (5,0)	4,3 (8,1)	3,9 (9,0)	0,81	0,92
SOD, U/mL					
S	5,5 (1,1)	5,3 (1,3)	-	0,046	-
IPF2, pg/mL					
O	3.632 (10.898)	-	3.936 (17.646)	-	0,17
IPF2/creat, pg/mg					
O	7.149 (20.218)	-	12.358 (42.254)	-	0,08
Biomarcadores funcionales					
Creatinina	1,0 (0,38)	1,0 (0,38)	1,1 (0,6) ^{&}	0,37	0,18
Cistatina	1,0 (0,34)	1,0 (0,37)	-	0,98	-
MDRD	73,3 (26,4)	70,0 (24,4)	74,8 (32,4)	0,67	0,79
CKD-EPI creat-cist	78,6 (26,3)	77,5 (26,7)	74,7 (30,09)	0,61	0,33

*: Mediana (rango intercuartílico) comparadas mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas; S: determinación en sangre; O: determinación en orina; /creat: valor ajustado a la creatinina en orina; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos; IL-8: interleucina-8; CT-1 : cardiotrofina-1; SOD: superóxido dismutasa; IPF2: F2-isoprostanos urinarios; &: estadísticos calculados sobre n=48 (a las 12 h). CKD-EPI creat-cist: tasa de filtración glomerular estimada mediante *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* creatinina-cistatina.

También se estudió la evolución de los biomarcadores tras la administración del contraste (Tabla 4). Observamos una disminución en los valores de SOD y NGAL en sangre a las 4 horas, junto con un aumento de IL-8 en sangre a las 12 horas de la administración del contraste, sin cambios significativos en el resto de los biomarcadores.

DISCUSIÓN

En nuestra muestra prospectiva de pacientes con alto riesgo de daño renal que recibieron contraste yodado intravenoso, el 30,6% desarrollaron lesión renal aguda. Este resultado se asoció con mayor edad, disfunción renal previa y un mayor volumen de contraste normalizado por la MACD, sin diferencias en los biomarcadores no funcionales. Observamos que la administración de contraste yodado se relacionó con una disminución de la actividad antioxidante de la SOD a las 4 horas y un aumento de IL-8 a las 12 horas.

Nuestros hallazgos respaldan la nefrotoxicidad potencial de los contrastes yodados. A pesar del uso de contraste no iónico y de baja osmolaridad, administrado por vía intravenosa en lugar de intraarterial, y la implementación de medidas preventivas como la hidratación y la administración de NAC, no pudimos prevenir la LRAPCY en casi un tercio de los pacientes.

El principal factor de riesgo para la LRAPCY es la ERC preexistente. Hasta la fecha, ningún estudio controlado¹³ ha identificado un riesgo de LRAPCY en pacientes con una FGe ≥ 45 mL/min/1,73 m². Sin embargo, en nuestro estudio, 53 pacientes (85%) tenían FGe ≥ 45 y doce de ellos (23%) sufrieron LRAPCY, lo que indica el alto riesgo de nuestra población y la dificultad para distinguir entre el daño renal producido por el contraste yodado o asociado a su uso en la evolución de pacientes con riesgo renal¹.

El volumen de contraste administrado, ajustado a la MACD, fue uno de los factores asociados con una mayor incidencia de LRAPCY. La reducción del volumen de contraste yodado administrado, junto con la hidratación previa, son las dos principales medidas preventivas recomendadas¹⁴. La administración de NAC como prevención de LRAPCY presenta resultados discordantes en la literatura¹⁵. Sin embargo, en la práctica se utiliza con frecuencia debido a su seguridad, bajo coste y facilidad de

aplicación, además de los resultados favorables informados en algunos metaanálisis¹⁴.

En la valoración de los biomarcadores destaca la gran variabilidad y dispersión de nuestros resultados, consecuencia en parte de la heterogeneidad de nuestra población. A pesar de ello, hemos detectado una disminución de la actividad antioxidante a las 4 horas y una elevación de la IL-8 a las 12 horas tras la administración del contraste. Estos resultados son compatibles con un aumento inflamatorio o del estrés oxidativo producido por el contraste yodado.

La SOD es el sistema antioxidante natural que previene la citotoxicidad y el daño tisular mediados por ROS. El aumento en la generación de ROS y la disminución de la SOD después de la exposición a contrastes yodados se ha observado en varios estudios *in vitro* e *in vivo*⁵. El estrés oxidativo también se evidencia por un IPF2 basal elevado en orina en un 58% de nuestros pacientes, secundario a su patología de base oncológica o infecciosa, cuyos niveles aumentan tras la administración de iohexol, aunque no alcanzó significación estadística.

El incremento observado de IL-8 a las 12 horas tras la administración del iohexol puede reflejar la inflamación provocada por este contraste yodado. La IL-8 es una citocina de naturaleza proinflamatoria sintetizada en fibroblastos, células endoteliales, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Su aumento se ha descrito en daño renal asociado a cirugía cardíaca y a sepsis¹⁶, produciendo quimiotaxis de neutrófilos, formación de lípidos bioactivos, amplificación de la inflamación local y estimulación de la angiogénesis. La respuesta proinflamatoria reflejada por el aumento de IL-8 no se ha visto acompañada por un incremento de otros biomarcadores inflamatorios como NGAL o CT-1.

La NGAL en plasma u orina representa un biomarcador predictivo temprano con muy buen desempeño en la predicción de la LRAPCY¹⁷. En nuestra cohorte observamos disminución de NGAL a las 4 horas postcontraste, mientras que Filiopoulos y col¹⁸ describieron una elevación significativa de NGAL en plasma 6 horas tras la administración de contraste intravenoso entre pacientes hospitalizados sometidos a TC electiva con contraste. Esta discrepancia podría deberse a la hidratación previa que recibieron la mayoría de nuestros pacientes.

La cardiotrofina-1 (CT-1) es un miembro de la familia IL-6 de citoquinas con potente efecto an-

tiapoptótico sobre hepatocitos, cardiomiocitos y neuronas, protegiéndolos frente a daños tóxicos o isquémicos¹⁹; en estudios animales también ha demostrado protección contra el daño funcional y estructural renal provocado por contrastes yodados²⁰. En nuestros pacientes no hemos observado modificaciones significativas en los niveles plasmáticos o urinarios de esta citoquina.

Nephrocheck® es un biomarcador con buen rendimiento diagnóstico y una herramienta predictiva para la detección de LRA en pacientes sometidos a cirugía mayor o a cirugía cardíaca, con inestabilidad hemodinámica o con sepsis²¹. Mide dos proteínas en la orina, TIMP-2 y IGFBP-7, que se expresan y secretan en el riñón causando la detención del ciclo celular en la fase G1 durante una fase muy temprana del daño celular, en respuesta a diversas agresiones (por ejemplo, estrés oxidativo, toxinas, isquemia, sepsis, inflamación). En nuestro trabajo, al igual que otros autores²², no hemos hallado incrementos significativos del Nephrocheck®, lo cual podría explicarse por ser una prueba cuyo desarrollo y validación han sido en situaciones clínicas donde el potencial daño renal es previsiblemente mayor (cirugía cardíaca o sepsis).

Pensamos, de acuerdo con otros autores²³, que la TC con contraste no debe posponerse si es necesaria para el diagnóstico de una afección potencialmente mortal, ya que el riesgo incierto de LRAPCY, dada la ausencia de cambios relevantes en los biomarcadores de lesión renal, debe sopesarse con el riesgo de pasar por alto un diagnóstico importante. Aunque siempre debemos tener en cuenta la posibilidad de utilizar procedimientos de imagen que no requieran contrastes yodados, en los pacientes de riesgo utilizaremos las medidas profilácticas que han demostrado eficacia: una adecuada hidratación previa y posterior al contraste, la interrupción de otros nefrotóxicos (AINES, diuréticos de asa, aminoglucósidos, metformina...), el uso de contraste basado en dímeros no iónicos con osmolaridad similar a la plasmática (iodixanol²⁴), y en la menor dosis posible.

Las limitaciones de nuestro estudio son las siguientes: El tamaño muestral es limitado, con tan solo 62 pacientes, lo que reduce la potencia para detectar diferencias significativas entre los pacientes con y sin daño renal, produce estimaciones menos precisas de los efectos del contraste yodado y limita la generalización de los hallazgos, haciéndolos menos fiables y más susceptibles a la influencia de

valores atípicos o variabilidad aleatoria. Se trata de un estudio sin grupo control (pacientes que no hubieran recibido contraste yodado), lo que nos impide diferenciar el daño producido por el contraste yodado del asociado a otras patologías presentes en los pacientes. Hay variables clínicamente importantes que no están recogidas, como el sedimento urinario, variables sistémicas de inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina, etc.) o el diagnóstico clínico de indicación de la TC. La omisión de estas variables introduce la posibilidad de factores de confusión no controlados que pueden influir en la relación observada entre el contraste yodado y el fallo renal, compromete la capacidad de hacer inferencias causales y limita la interpretación de los resultados, ya que no podemos determinar si las variables no recogidas podrían haber alterado significativamente los hallazgos.

No obstante, el tamaño muestral es parecido al de estudios similares previos de biomarcadores, y nuestra muestra destaca por ser prospectiva, con pacientes de alto riesgo renal, no ambulatorios, y con un riguroso análisis y seguimiento de biomarcadores, algunos novedosos y no descritos previamente, como la CT-1 urinaria.

En conclusión, nuestro estudio muestra una alta incidencia de LRAPCY en pacientes hospitalizados de alto riesgo, subrayando la importancia de una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo antes de la administración de contraste yodado. La edad avanzada, la disfunción renal previa y un mayor volumen de contraste administrado son factores asociados con un mayor riesgo de LRAPCY. Aunque los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo mostraron cambios post-contraste, no se correlacionaron significativamente con la incidencia de LRAPCY. Estos hallazgos sugieren que, además de los factores clínicos tradicionales, se necesitan nuevas estrategias y biomarcadores más específicos para predecir y prevenir la LRAPCY.

Futuras investigaciones deberían centrarse en identificar mecanismos moleculares y celulares adicionales implicados en la patogénesis de LRAPCY, así como en desarrollar intervenciones efectivas para reducir su incidencia en poblaciones vulnerables.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra (29/2007), y por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo FIS (EC08/00203).

Agradecimientos

No aplica.

Contribución de autoría

Conceptualización: ES, PM, PLMM, NGF
Curación de datos: ES, PM, PLMM, NGF
Análisis formal: ES, PM, PLMM, NGF, Investigación ES, Metodología ES, PM, PLMM, NGF
Supervisión: PLMM, NGF
Validación: ES, PM, PLMM, NGF
Escritura – borrador original: ES, PM
Escritura – revisión y edición: ES, PM, PLMM, NGF

Disponibilidad de datos

Datos disponibles mediante petición razonada al autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

- CHAUDHARI H, MAHENDRAKAR S, BASKIN SE, REDDI AS. Contrast-induced acute kidney injury: evidence in support of its existence and a review of its pathogenesis and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2022;15:253-266. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S371700>
- STANSKI NL, RODRIGUES CE, STRADER M, MURRAY PT, ENDRE ZH, BAGSHAW SM. Precision management of acute kidney injury in the intensive care unit: current state of the art. *Intensive Care Med* 2023; 49(9): 1049-1061. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07171-z>
- CHENG W, ZHAO F, TANG CY, LI XW, LUO M, DUAN SB. Comparison of iohexol and iodixanol induced nephrotoxicity, mitochondrial damage and mitophagy in a new contrast-induced acute kidney injury rat model. *Arch Toxicol* 2018; 92: 2245-2257. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2225-9>
- VLACHOPANOS G, SCHIZAS D, HASEMAKI N, GEORGALIS A. Pathophysiology of contrast-induced acute kidney injury (CIAKI). *Curr Pharm Des* 2019; 25(44): 4642-4647. <https://doi.org/10.2174/1381612825666191210152944>
- CHO E, KO GJ. the pathophysiology and the management of radiocontrast-induced nephropathy. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(1): 180. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010180>
- D'AMORE C, NUZZO S, BRIGUORI C. Biomarkers of contrast-induced nephropathy: Which ones are clinically important? *Interv Cardiol Clin* 2020; 9: 335-344. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2020.02.004>
- SCHREZENMEIER EV, BARASCH J, BUDDE K, WESTHOFF T, SCHMIDT-OTT KM. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)* 2017; 219: 554-572. <https://doi.org/10.1111/apha.12764>
- BIRKELO BC, PANNU N, SIEW ED. Overview of diagnostic criteria and epidemiology of acute kidney injury and acute kidney disease in the critically ill patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17: 717-735. <https://doi.org/10.2215/CJN.14181021>
- AOUN J, NICOLAS D, BROWN JR, JABER BL. Maximum allowable contrast dose and prevention of acute kidney injury following cardiovascular procedures. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018; 27: 121-129. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000389>
- FERNANDEZ-RUIZ V, KAWA M, BERASAIN C, IÑIGUEZ M, SCHMITZ V, MARTINEZ-ANSÓ E et al. Treatment of murine fulminant hepatitis with genetically engineered endothelial progenitor cells. *J Hepatol* 2011; 55: 828-837. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.01.036>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Inter Suppl* 2012; 2 (Suppl 1): 1-138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.2>
- MARTIN-MORENO PL, VARO N, MARTÍNEZ-ANSÓ E, MARTIN-CALVO N, SAYÓN-OREA C, BILBAO JI et al. Comparison of intravenous and oral hydration in the prevention of contrast-induced acute kidney injury in low-risk patients: A randomized trial. *Nephron* 2015; 131(1): 51-58. <https://doi.org/10.1159/000438907>
- MCDONALD JS, MCDONALD RJ. Risk of acute kidney injury following IV iodinated contrast media exposure: 2023 update, from the AJR special series on contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 2024. <https://doi.org/10.2214/AJR.23.30037>
- SŮVA M, KALA P, POLOCZEK M, KAŇOVSKÝ J, ŠTÍPAL R, RADVAN M et al. Contrast-induced acute kidney injury and its contemporary prevention. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1073072. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1073072>
- WEISBORD SD, GALLAGHER M, JNEID H, GARCIA S, CASS A, THWIN SS et al. PRESERVE trial group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 603-614. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710933>
- LIANGOS O, KOLYADA A, TIGHIOUART H, PERIANAYAGAM MC, WALD R, JABER BL. Interleukin-8 and acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a prospective cohort study. *Nephron Clin Pract* 2009; 113(3): c148-c154. <https://doi.org/10.1159/000232595>
- MARAKALA V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury – A systematic review. *Clin Chim Acta* 2022; 536: 135-141. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.08.029>

18. FILIOPOULOS V, BIBLAKI D, VLASSOPOULOS D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker of contrast-induced nephropathy after computed tomography. *Ren Fail* 2014; 36(6): 979-986. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.900429>
19. MAGNO AL, HERAT LY, CARNAGARIN R, SCHLAICH MP, MATTHEWS VB. Current knowledge of IL-6 cytokine family members in acute and chronic kidney disease. *Biomedicines* 2019; 7(1): 19. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010019>
20. QUIROS Y, SÁNCHEZ-GONZÁLEZ PD, LÓPEZ-HERNÁNDEZ FJ, MORALES AI, LÓPEZ-NOVOA JM. Cardiostrophin-1 administration prevents the renal toxicity of iodinated contrast media in rats. *Toxicol Sci* 2013; 132(2): 493-501. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft007>
21. NALESSO F, CATTARIN L, GOBBI L, FRAGASSO A, GARZOTTO F, CALÒ LA. Evaluating nephrocheck® as a predictive tool for acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2020; 13: 85-96. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S198222>
22. ROUVE E, LAKHAL K, SALMON GANDONNIÈRE C, JOUAN Y, BODET-CONTENTIN L, EHRLMANN S. Lack of impact of iodinated contrast media on kidney cell-cycle arrest biomarkers in critically ill patients. *BMC Nephrol* 2018; 19(1): 308. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1091-2>
23. PICKKERS P, DARMON M, HOSTE E, JOANNIDIS M, LEGRAND M, OSTERMANN M et al. Acute kidney injury in the critically ill: An updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med* 2021; 47(8): 835-850. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06454-7>
24. MCCULLOUGH PA. Renal safety of iodixanol. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 655-661. <https://doi.org/10.1586/14779072.4.5.655>

ARTÍCULOS ORIGINALES

Capacidad de autocuidado de adultos con fibrosis quística en la transición/transferencia entre servicios

Self-care capacity of adult cystic fibrosis patients during transition/transfer between services

Amalia Coca Barbado¹, Ester Zamarrón de Lucas², Rodolfo Álvarez-Sala Walther²,
María Concepción Prados Sánchez²

RESUMEN

Fundamento. Analizar los conocimientos, habilidades y estado emocional de los pacientes con fibrosis quística (FQ) en un momento del seguimiento, comparándolos con el recuerdo que tenían de la transición (paso planificado y progresivo desde la unidad infantil) / transferencia (traspaso sin mediar los pasos recomendados por las guías) a una unidad especializada de FQ de adultos.

Material y métodos. Estudio prospectivo transversal sobre adultos con FQ en seguimiento en una consulta especializada. El grupo 1 realizó la transición y el grupo 2 fue transferido directamente. Se recogieron variables sociodemográficas, grado de conocimientos y habilidades, y estado emocional mediante una encuesta diseñada *ad hoc* (la validación de la consistencia interna fue parte del estudio) y la subescala emocional del Cuestionario Revisado de Calidad de Vida para FQ. Se compararon ambos grupos en la transición/transferencia y en el seguimiento, así como la evolución entre ambos momentos.

Resultados. Se incluyeron 35 personas con FQ, 65,8% hombres y edad media 31,9 años (DE=10,1). En la transición, el grupo 1 (n=19; 54,3%) mostró mayores conocimientos sobre su medicación, aunque menores habilidades para gestionar citas y tomar decisiones que el grupo 2 en la transferencia. En la visita de seguimiento, el grupo 1 describió mejor estado emocional. Durante el seguimiento, el grupo 1 mejoró significativamente sus habilidades de gestión de citas, comunicación y toma de decisiones.

Conclusiones. Los pacientes que transicionaron a una unidad de adultos de FQ conocían mejor sus medicamentos, mientras que los transferidos gestionaban mejor sus citas y la toma de decisiones, pero se sentían más tristes.

Palabras clave. Fibrosis Quística. Autocuidado. Transición a la atención de adultos. Continuidad de la atención al paciente.

ABSTRACT

Background. To analyze the knowledge, abilities, and emotional state of cystic fibrosis patients during a specific follow-up period and compare this with the recall they had of the transition (planned and gradual shift from the pediatric unit) / transfer (direct change skipping the steps recommended by the guidelines) to a specialized cystic fibrosis adult unit.

Methods. Prospective cross-sectional study with cystic fibrosis adult patients under follow-up in a specialist consultation. Group 1 were patients who transitioned and Group 2 were transferred patients. The following information was collected: sociodemographic variables, degree of knowledge, skills, and emotional state using a survey designed for this purpose (as part of the internal consistency validation process). Participants also completed the emotional subscale of Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. Inter-group comparisons were made for the transition/transfer, at the follow-up, and during the evolution.

Results. Thirty-five patients were analyzed; 65.8% male; mean age 31.9 years (SD =10.1). At the transition, Group 1 (n=19; 54.3%) had greater knowledge about their medication and reduced ability to manage appointments and making decisions in comparison to Group 2 at transfer. At follow-up, Group 1 made a better report on their emotional state and significantly improved their ability to manage appointments, communication, and decision-making.

Conclusions. Patients who were moved to an adult cystic fibrosis unit through transition were more knowledgeable about their medications. However, those who were transferred managed their appointments and decision-making better, but felt sadder.

Keywords. Cystic fibrosis. Self-care. Transition to adult care. Continuity of patient care.

1. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina y Cirugía. Departamento de Medicina. Madrid. España. 
2. Servicio Madrileño de Salud. Hospital Universitario la Paz. Servicio de Neumología. Madrid. España. 

Correspondencia:

María Concepción Prados Sánchez
[\[mconcepcion.prados@salud.madrid.org\]](mailto:mconcepcion.prados@salud.madrid.org)

Citación:

Coca-Barbado A, Zamarrón-de-Lucas E, Álvarez-Sala-Walther R, Prados-Sánchez MC. Capacidad de autocuidado de adultos con fibrosis quística en la transición/transferencia entre servicios. An Sist Sanit Navar 2024; 47(2): e1084
<https://doi.org/10.23938/ASSN.1084>

Recibido: 31/01/2024 • Revisado: 28/04/2024 • Aceptado: 26/06/2024



© 2024 Gobierno de Navarra. Artículo Open Access distribuido bajo Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual 4.0 Internacional. Publicado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. 

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva multisistémica más frecuente en la raza blanca. El grado de afectación pulmonar influye notablemente en el pronóstico de la enfermedad, puesto que es la causa principal de morbilidad y mortalidad¹. En las últimas seis décadas, la instauración de programas de cribado neonatal, el impulso de unidades especializadas en FQ, los avances en trasplantes y el desarrollo de nuevos medicamentos, han supuesto un aumento considerable de la esperanza de vida^{2,3}.

La persona joven con FQ debe afrontar, además de los cambios físicos y psicológicos inherentes a su etapa vital, los asociados a la transición de la atención pediátrica a la de adultos^{4,5}. La Sociedad de Medicina del Adolescente⁶ define esta transición como un proceso activo que atiende a diferentes tipos de necesidades (médicas, psicosociales, educativas y vocacionales) cuando pasa de la atención sanitaria infantil a la de adultos. Esta nueva realidad sanitaria requiere del desarrollo de programas de transición para que la persona vaya adquiriendo gradualmente los conocimientos, habilidades y motivación necesarias para cuidar de sí misma, donde la familia y el equipo sanitario ejercerán un rol de acompañamiento⁷.

A partir de la publicación por parte de la Academia Americana de Pediatría⁸ de una serie de directrices sobre cómo guiar el proceso de transición en jóvenes con enfermedades crónicas, se produjo un aumento significativo de investigaciones centradas en la medición de la preparación para la transición. A pesar de los múltiples cuestionarios y listas de verificación empleados, las propiedades psicométricas de estas herramientas son limitadas: se centran en valorar, fundamentalmente, conocimientos y/o conductas observables⁹ sin tener en cuenta el estado emocional, elemento esencial para el mantenimiento de la salud y, al ser diseñadas en lengua inglesa, requieren de un proceso de equivalencia conceptual con el cuestionario original para garantizar su fiabilidad y validez al aplicarlos en la población española. Una transición pobremente planificada o una transferencia directa a la unidad de adultos sin mediar los pasos planificados de forma escalonada recomendados por las guías² se relaciona con un deterioro en la calidad de vida y un aumento de la morbimortalidad¹⁰.

Las personas jóvenes con FQ experimentan los mismos cambios físicos y psicológicos que sus pares sanos, independientemente de la gravedad de su enfermedad. A esta situación hay que sumarle las alteraciones derivadas de su enfermedad: exacerbaciones respiratorias frecuentes, periodos de hospitalización, alteración de su imagen corporal relacionada con un retraso en el crecimiento, incertidumbre con respecto a su futuro en relación al deterioro de su salud, restricciones laborales, disminución de la fertilidad y de la esperanza de vida¹¹. Además, el cumplimiento de las medidas terapéuticas recomendadas (tratamientos farmacológicos, fisioterapia respiratoria, citas médicas) requiere una dedicación significativa de tiempo que puede interferir en sus rutinas¹², afectando negativamente a su estado de ánimo. Existe una relación positiva entre el estado de ánimo y la adherencia al tratamiento¹³, y una baja adherencia terapéutica se considera, a su vez, un factor de riesgo para la calidad de vida¹⁴.

Por todo ello, planteamos como objetivo de este estudio analizar los conocimientos, habilidades y estado emocional de los pacientes con fibrosis quística (FQ) en un momento de su seguimiento, comparándolos con el recuerdo que tenían de la transición (paso planificado desde la unidad infantil a la de adultos) o transferencia (traspaso directo a una unidad de adultos sin los pasos recomendados por las guías) a una unidad especializada de adultos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal realizado entre septiembre de 2018 y octubre de 2021 con pacientes que acudían a consultas de seguimiento en la Unidad de Fibrosis Quística de adultos del Hospital Universitario la Paz (Madrid, España).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con FQ¹⁵, mayores de edad (≥ 18 años) y con FQ estable (al menos un mes sin clínica de exacerbación respiratoria o complicación). Se excluyeron las personas con dificultades para cumplimentar correctamente el cuestionario y aquellas que no hubiesen firmado el consentimiento informado.

El reclutamiento de participantes fue prospectivo y secuencial según el orden de llegada a las revisiones en la consulta. Las personas que cumplían con los criterios de selección recibieron información verbal y escrita sobre su libre participación, la

confidencialidad y anonimato de los datos y su uso para fines científicos.

Se obtuvo el consentimiento firmado de cada participante antes de que un miembro del equipo investigador sin relación directa con el cuidado de los pacientes recogiera los datos sociodemográficos y pasara un cuestionario autoadministrado sobre capacidad de autocuidado. La investigación se ajustó a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki¹⁶ y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz (código HULP: PI-330).

Para recoger los datos en la visita, el equipo investigador elaboró un documento que constaba de dos apartados:

- Datos sociodemográficos de la persona: edad (años) en el momento de hacer el estudio, edad de diagnóstico de la FQ, edad de transición a los servicios sanitarios de adultos con FQ, sexo (hombre, mujer), estado civil (soltera, casada, pareja de hecho, separada/divorciada, viuda), nivel de estudios (primarios, secundarios, formación profesional, universitarios) y ocupación (estudiante, trabajadora, estudiante y trabajadora, desempleada, pensionista). Se les preguntó si tenían reconocido algún grado de discapacidad (sí, no), si consumían sustancias tóxicas como tabaco (nunca, exfumador, ocasional, a diario), alcohol (nunca, <1 vez al mes, mensualmente, semanalmente, a diario) o cualquier otro tipo de drogas (sí, no), si realizaban actividad física (nunca, <1 vez al mes, mensualmente, semanalmente, a diario) y si realizaban fisioterapia respiratoria (nunca, <1 vez al mes, mensualmente, semanalmente, a diario).
- Encuesta sobre cómo percibían su capacidad de autocuidado en ese momento y cómo la recordaban en la transición (paso planificado y progresivo desde la unidad pediátrica de FQ a una de adultos, generalmente dentro del mismo hospital) o en la transferencia (traspaso directo desde otras unidades de FQ u otras consultas de adultos a una unidad de adultos sin mediar los pasos escalonados recomendados por las guías³).

La encuesta fue diseñada a partir de preguntas previamente incluidas en cuestionarios específicos que evalúan la capacidad de autocuidado¹⁷⁻²², y constaba de 22 cuestiones encuadradas en tres dimensiones. Las cuestiones correspondientes

a las dimensiones *Conocimientos sobre la FQ y los cuidados necesarios para mantener la salud* (n=6) y *Habilidades comunicativas y de manejo del tratamiento* (n=11) se valoraron según una escala tipo Likert de cinco puntos (desde 0=menor grado de conocimientos y destreza hasta 4=mayor grado), obteniéndose la puntuación total. La dimensión *Estado emocional* (n=5) se valoró de acuerdo al dominio del mismo nombre del cuestionario revisado de calidad de vida para FQ²² (rango de 0 a 100, a mayor puntuación, mejor estado emocional). Cada cuestión se valoró mediante una escala tipo Likert de cuatro puntos (1=siempre, 2=a menudo, 3=a veces, 4=nunca) y la puntuación total se calculó sumando las puntuaciones de las cinco cuestiones, restando cinco y dividiendo entre 15 (se multiplicó por 100 para obtener el porcentaje)²².

La factibilidad de este cuestionario se determinó a través de entrevistas individuales en pacientes con FQ estable, analizando si el vocabulario era adecuado y las preguntas culturalmente aplicables al contexto español; al menos el 85% de participantes debía considerar cada cuestión comprensible y pertinente. La consistencia interna se estudió con el coeficiente *alfa de Cronbach*, (α) globalmente y en cada una de las tres dimensiones, considerándose fiable si era $\geq 0,70$ ²³ (Anexo I).

Se dividieron los pacientes en dos grupos según cómo hubiera sido su proceso de llegada a la unidad de FQ de adultos:

- grupo 1 (transición): pacientes con varias visitas programadas, según las guías del hospital, para su correcta transición. Un especialista en Neumología adscrito a la unidad de adultos acudió a las últimas visitas realizadas en Pediatría antes de pasar a la unidad de adultos y, posteriormente, un especialista en Pediatría acompañó al participante en la primera visita en la unidad de adultos;
- grupo 2 (transferencia): pacientes derivados directamente a la unidad de adultos, sin seguir los pasos recomendados en los procesos de transición de la atención pediátrica a la de adultos en FQ².

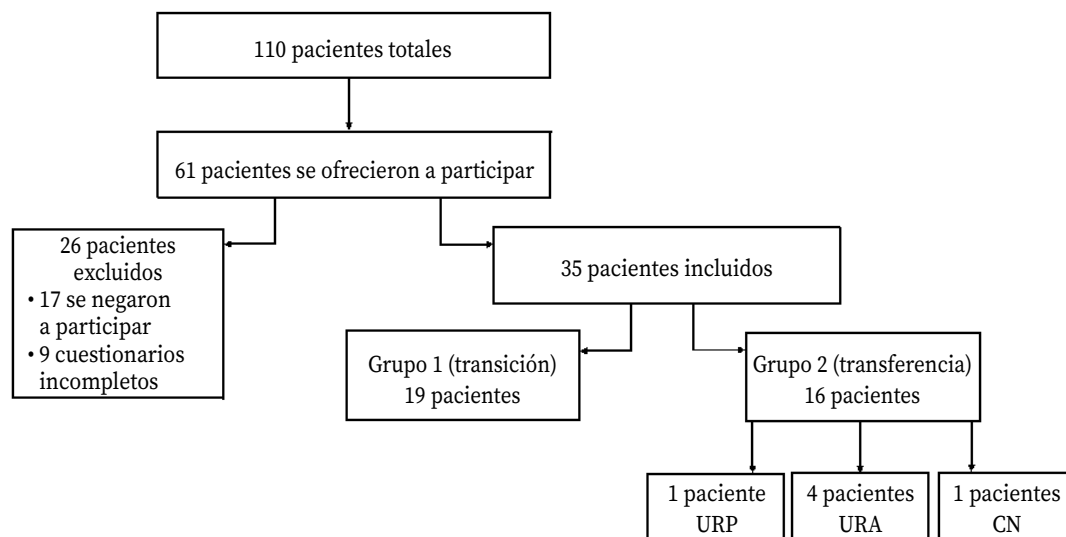
Análisis estadístico. Los datos cualitativos se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes, y los ordinales (puntuaciones) mediante la mediana (Me) y el rango intercuartílico (RIC). La normalidad de las variables continuas se estudió mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y es

tas se expresaron mediante la media y la desviación estándar (DE). Las comparaciones de variables continuas entre grupos independientes se realizaron mediante las pruebas t-student (prueba paramétrica) y U de Mann-Whitney (no paramétrica), y las variables categóricas mediante *Chi-cuadrado* (χ^2) o prueba exacta de Fisher, según la frecuencia de valores observados. La evolución de las puntuaciones de las escalas ordinales del cuestionario sobre capacidad de autocuidado de cada grupo entre la transición/transferencia y el momento del estudio se realizó mediante la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas. Todos los contrastes se consideraron bilaterales y con un nivel de confianza

del 95%. El software estadístico que se empleó fue *SAS Enterprise Guide 8.2*. (Cary NC, SAS Institute Inc., USA).

RESULTADOS

Durante la realización del estudio acudieron a una consulta 110 pacientes. De estos, aceptaron participar 61; se excluyeron 26 (42,62%), nueve por cumplimentar parcialmente los cuestionarios (34,61%) y 17 por no firmar el consentimiento informado (65,38%). La muestra de estudio incluyó 35 participantes (Fig. 1).



URP: unidad de referencia pediátrica; URA: unidad de referencia de adultos; CN: consultas de Neumología.

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del estudio.

El 65,85% de las personas participantes eran varones, con media de edad 31,91 años (DE=10,11). La media de edad en el momento de la transición/transferencia al servicio de adultos fue 21,69 años (DE=7,23), habiendo transcurrido 10,23 años (DE=7,35) hasta la visita en la que se entregó el cuestionario. El 54,28% poseían formación universitaria, menos de una cuarta parte se encontraban en situación de desempleo (5,71%) o eran pensionistas (17,14%) y un 54,29% tenía reconocido algún grado de discapacidad. Respecto a los hábitos tóxicos, la mayoría nunca habían fumado (88,57%), el 68,56% refirieron consumir alcohol nunca o menos de una vez al mes, y todas negaron consumo previo de drogas. Más de la mitad realizaba acti-

vidad física semanalmente (57,14%) y fisioterapia respiratoria diariamente (54,28%) (Tabla 1).

En el grupo 1 (transición) se incluyeron 19 pacientes (54,28%) y el grupo 2 estuvo formado por 16 personas adultas (45,71%) que fueron transferidas desde otras consultas de neumología (n=11, 31,42%), desde otras unidades de referencia de adultos de FQ (n=4, 11,42%) y desde la unidad pediátrica de FQ de otro centro (n=1, 2,85%).

Ambos grupos fueron comparables respecto a todas las variables (Tabla 1), excepto la edad de diagnóstico de la enfermedad, que fue significativamente mayor en el grupo 2 que en el grupo de transición (2,68 años; DE=3,83 vs 15,94 años; DE=16,45; U de Mann-Whitney p=0,031).

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra de estudio, global y por grupo

Características sociodemográficas	Global n=33	Grupo 1. Transición n=19 (54,28%)	Grupo 2. Transferencia n=16 (45,71%)
Edad (años), media±DE			
Momento del estudio	31,91 ± 10,11	30,11 ± 7,39	34,06 ± 12,54
Diagnostico FQ	8,74 ± 13,14	2,68 ± 3,83	15,94 ± 16,45
Transición	21,69 ± 7,23	18,37 ± 1,60	22,00 ± 6,22
Tiempo de seguimiento en la UAFQ (años), media±DE	10,23 ± 7,35	11,74 ± 7,63	8,44 ± 6,80
Sexo (masculino), %	65,85	57,91	68,83
Estado civil, %			
Soltero	65,71	63,22	68,88
Casado	28,57	26,32	31,31
Pareja de hecho	5,71	10,57	0
Separado/divorciado	0	0	0
Viudo	0	0	0
Nivel de estudios, %			
Primarios	8,57	15,87	0
Secundarios	31,42	31,63	31,32
Formación profesional	5,71	0	12,58
Universitarios	54,28	52,63	56,33
Ocupación actual, %			
Estudia	14,28	10,54	18,87
Trabaja	45,71	36,86	56,34
Estudia y trabaja	17,14	21,17	12,52
Desempleo	5,71	10,52	0
Pensionista	17,14	21,15	12,54
Grado de discapacidad, %	54,29	47,43	62,57
Consumo de tabaco, %			
Nunca	88,57	100,00	83,03
Exfumador	11,43	0	25,07
Fumador ocasional	0	0	0
Fumador a diario	0	0	0
Consumo de alcohol, %			
Nunca	31,42	26,31	37,52
Menos 1 vez al mes	37,14	47,47	25,03
Mensualmente	20,00	15,86	25,03
Semanalmente	11,42	10,58	12,52
A diario	0	0	0
Consumo de otras drogas, %	0	0	0
Realización de actividad física, %			
Nunca	8,57	10,52	6,35
Menos 1 vez al mes	14,28	10,52	18,82
Mensualmente	2,85	5,31	0
Semanalmente	57,14	63,25	50,02
A diario	17,14	10,52	25,01
Realización de fisioterapia respiratoria, %			
Nunca	11,42	10,57	12,54
Menos 1 vez al mes	5,71	5,33	6,31
Mensualmente	8,57	0	18,85
Semanalmente	20,00	21,14	18,85
A diario	54,28	63,26	43,85

Grupo 1: pacientes que procedían de Neumología pediátrica del mismo centro sanitario (transición según los pasos recomendados por las guías²); Grupo 2: pacientes derivados desde otras unidades de FQ o desde otras consultas (transferencia); X ± DE: media ± desviación estándar; %: porcentaje; UAFQ: unidad de adultos de fibrosis quística; negrita: variables no comparables entre grupos según U de Mann-Whitney.

Ambos grupos entendieron bien la encuesta sobre capacidad de autocuidado (Anexo I). De las 35 personas que cumplimentaron la encuesta, 34 (97,14%) no expresaron dificultades en su comprensión cognitiva, 31 (88,57%) consideraron pertinentes las cuestiones incluidas y 32 (91,42 %) pudieron realizarla sin ayuda. Solo tres presentaron dificultad en la lectura y precisaron apoyo por parte del equipo investigador.

La consistencia interna del cuestionario fue buena ($\alpha=0,86$). También se obtuvieron buenos valores de consistencia interna en las dimensiones de co-

nocimientos ($\alpha=0,94$), habilidades ($\alpha=0,85$) y estado emocional ($\alpha=0,82$).

En el momento de la transición/transferencia a la Unidad de FQ de adultos, ambos grupos recordaron valores similares respecto a las cuestiones de conocimientos excepto sobre su medicación, que era mayor en el grupo 1/transición. En relación con el grado de habilidades, el grupo 2/transferencia gestionaba con más facilidad sus citas y participaba mucho más activamente en la toma de decisiones aunque, respecto al estado emocional, se sentían más tristes (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis comparativo de la capacidad de autocuidado (conocimientos, habilidades y estado emocional) entre los pacientes del grupo 1 y 2, en el momento de la transición/transferencia, durante el periodo de tiempo transcurrido hasta la visita del estudio y en el momento de estudio

	Transición/Transferencia			p U-MW	Momento del estudio			p U-MW	Diferencia p Wilcoxon
	Global (n=35)	G 1 (n=19)	G 2 (n=16)		Global (n=35)	G 1 (n=19)	G 2 (n=16)		
1. Conocimientos sobre FQ	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-3]	0,48	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	0,67	0,62
2. Conocimientos sobre impacto de la FQ en los órganos	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-3]	0,76	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	0,35	0,98
3. Conocimientos sobre la medicación	2 [1-3]	3 [2-4]	2 [0-3]	0,03	4 [3-4]	4 [3-4]	3 [3-4]	0,13 ¹	0,10
4. Conocimientos sobre otras medidas	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-3]	0,84	4 [3-4]	4 [3-4]	3 [3-4]	0,46	0,13
5. Conocimientos sobre signos de alerta	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [0-2]	0,20	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	0,38	0,46
6. Conocimientos sobre qué hacer si necesita ayuda	2 [1-3]	3 [1-4]	2 [0-3]	0,27	4 [3-4]	4 [3-4]	3 [3-4]	0,85	0,28
7. Manejar la medicación	3 [2-4]	3 [2-4]	4 [2-4]	0,19	4 [4-4]	4 [4-4]	4 [3-4]	0,50	0,13
8. Llevar a cabo otras medidas de cuidado	3 [2-4]	2 [2-3]	3 [2-4]	0,38	4 [3-4]	4 [4-4]	4 [3-4]	0,11	0,13
9. Gestionar citas sanitarias	3 [1-4]	2 [1-3]	4 [2-4]	0,01	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	0,78	0,00
10. Participar en la toma de decisiones	3 [2-4]	3 [2-3]	4 [2-4]	0,04	4 [3-4]	4 [4-4]	4 [3-4]	0,10	0,01
11. Formular preguntas al equipo	3 [2-4]	3 [2-3]	4 [2-4]	0,06	4 [4-4]	4 [4-4]	4 [3-4]	0,85	0,03
12. Comunicar al equipo cambios de salud	4 [2-4]	3 [2-4]	4 [3-4]	0,06	4 [4-4]	4 [4-4]	4 [3-4]	0,50	0,03
13. Expresar miedos al equipo	3 [2-4]	2 [1-3]	3 [2-4]	0,06	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	0,84	0,03
14. Confiar en el equipo	3 [3-4]	3 [2-4]	3 [3-4]	0,60	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [4-4]	0,43	0,44
15. El equipo me informa de forma comprensible	3 [3-4]	3 [3-4]	3 [3-4]	0,83	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	0,73	0,76
16. El equipo me responde de forma comprensible	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [4-4]	0,14	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	0,93	0,25
17. El equipo es amable	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	0,94	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	0,70	0,92
18. Me he sentido preocupado	2 [2-3]	3 [2-3]	2 [2-3]	0,40	2 [1-3]	3 [2-3]	2 [2-2]	0,75	0,37
19. Me he sentido inútil	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [2-4]	0,65	3 [3-4]	4 [4-4]	4 [3-4]	0,58	0,69
20. Me he sentido triste	3 [2-4]	3 [3-4]	3 [2-3]	0,03	3 [3-3]	4 [3-4]	3 [2-4]	0,07	0,25
21. Me he sentido solo	4 [3-4]	4 [3-4]	3 [3-4]	0,65	4 [2-4]	4 [3-4]	3 [2-4]	0,18	0,63
22. Me es difícil hacer planes de futuro	3 [2-4]	3 [2-3]	3 [2-3]	0,39	3 [2-4]	3 [2-3]	2 [2-3]	0,47	0,73
Puntuación total del estado emocional	66,23 (21,44)	72,28 (17,25)	57,92 (25,84)	0,07	72,80 (23,23)	80,40 (18,92)	63,80 (25,18)	0,02	0,18

Todos los valores se expresan como mediana $\pm$ rango intercuartílico y se comparan con U de Mann-Whitney excepto la puntuación total del estado emocional (media y desviación estándar), que se compara mediante t de Student. G 1: pacientes que procedían de Neumología pediátrica del mismo centro sanitario (transición según los pasos recomendados por las guías²³); G 2: pacientes derivados desde otras unidades de fibrosis quística o desde otras consultas (transferencia); resultados en negrita: diferencias significativas entre grupos en el momento de su transición/transferencia, en el momento del estudio y en la evolución.

En el momento de la realización del estudio, ambos grupos declararon el mismo grado de conocimientos y de habilidades. Sin embargo, la puntuación del estado emocional fue significativamente superior en el grupo 1 (Tabla 2).

Al analizar el cambio producido en cada grupo desde su transición/transferencia hasta el momento del estudio, se observó que, con el paso del tiempo, el grupo 1 aprendió a gestionar sus citas de forma autónoma, a comunicarse de forma constructiva con el equipo sanitario y a participar en la toma de decisiones en relación con su salud (Tabla 2). Estos resultados no variaron significativamente al analizar los datos desagregados por sexo (Material suplementario).

DISCUSIÓN

La transición de la atención pediátrica a la de adultos, en líneas generales, se produce en un periodo de numerosos cambios físicos y psicológicos asociados a la juventud, por lo que a esta situación vital, compleja, se le suma el cambio en la atención sanitaria. Los pacientes transferidos directamente desde otras unidades de FQ o consultas de adultos inician su seguimiento sin realizar los pasos escalonados recomendados por las guías². Ambas situaciones (transición/transferencia) requieren conocimientos y habilidades suficientes y un estado emocional estable para promover la continuidad de cuidados en la unidad de adultos de FQ.

En nuestro estudio hemos observado que, en el momento de la transición, el grupo 1 (transición escalonada) presentaron un mayor nivel de conocimiento sobre las medicaciones prescritas, probablemente debido a que, en este grupo, la enfermedad se diagnosticó en la infancia, lo que ha permitido conocer muchos aspectos de la enfermedad y entre ellos la medicación recomendada²⁴. En el seguimiento, ambos grupos mejoraron sus puntuaciones en los conocimientos y habilidades, en gran parte, gracias a la labor informativa-educativa del equipo dedicado a su cuidado. Otros estudios que valoraron el grado de conocimientos sobre patologías crónicas en el proceso de la transición de la atención pediátrica a la de adultos¹⁷, y en concreto en FQ²⁰, observaron una relación positiva entre la edad y los conocimientos sobre el manejo de su enfermedad, aunque el rango etario oscilaba entre diez y 19 años. No hemos encontrado estudios que

exploren los aspectos cognitivos del autocuidado en personas adultas y que nos permitan comparar aquellas que se trataron en la infancia y vivieron una transición escalonada con visitas específicas a la unidad de adultos con aquellas diagnosticadas en la edad adulta o que, como en el caso de nuestro estudio, han retomado en la adultez el seguimiento clínico tras una interrupción del tratamiento.

El grupo 2 (pacientes que vivieron una transferencia directa) presentó mayores habilidades en la gestión de citas sanitarias y toma de decisiones, resultados muy similares a los de Lapp y col²⁵ sobre la percepción de jóvenes con FQ sobre sus habilidades en el momento de la transición y que observaron que la edad se relacionaba con la destreza en el manejo de citas y con las habilidades comunicativas con los profesionales. En cambio, el grupo 1 refirió que la tarea de gestionar citas era de las asumidas más tardíamente, al realizarla sus progenitores por costumbre y a que muchos se sentían cómodos en dicho rol. Sin embargo, al analizar la evolución de los grupos entre el momento de la transición/transferencia y el momento del estudio, se observó que el grupo 1 mejoró significativamente en la gestión autónoma de citas, comunicación y participación activa en la toma de decisiones relacionadas con su salud, equiparándose al grupo 2. Diferentes autores¹⁰ reconocen la relevancia de fomentar la comunicación y desarrollar una actitud proactiva en la toma de decisiones para lograr una continuidad de cuidados exitosa.

Además de los conocimientos y habilidades para cuidarse, la motivación también es un elemento influyente en la salud de las personas con enfermedades crónicas, y aquí juega un papel crucial el estado emocional, puesto que un ánimo bajo constituye una barrera para el autocuidado de personas con problemas de salud crónicos²⁶. Concretamente, el estudio epidemiológico internacional sobre prevalencia de depresión y ansiedad en pacientes con FQ¹³ demostró una alta tasa de síntomas depresivos en la cohorte española respecto de la población general²⁷. Nuestros resultados fueron consistentes con los de otros estudios publicados^{13,14} que asociaron mayor edad con estado emocional más bajo. La adquisición progresiva de habilidades de comunicación (expresar verbalmente cómo se encuentra, expresar sus miedos, formular preguntas al equipo y ser partícipe en la toma de decisiones) y de gestión de citas pudo contribuir positivamente al mejor estado emocional del grupo 1.

Aunque en el grupo 2 predominaron las personas diagnosticados en la etapa adulta, la edad media global de transición/transferencia a la unidad de FQ de adultos fue 21,7 años, muy similar a la observada en el registro español de FQ (20,7)²⁸ y en el registro europeo de FQ (20,9)³.

La frecuencia de personas con FQ con formación universitaria fue nueve puntos superior a la de la población general española de entre 25 y 44 años²⁹ (45,5%), lo que corrobora que presentar una enfermedad crónica no es una limitación para iniciar estudios superiores. En la edad adulta, tan importante es la formación como el desempeño profesional; la tasa de desempleo de la muestra fue (5,71%) inferior a las obtenidas por Oliveira y col¹⁴ en personas con FQ realizada por (29,9) o por el Instituto Nacional de Estadística en población general española de 20 a 44 años³⁰ (11,4%). La discrepancia podría deberse a que el 54,3% de los sujetos que participaron tenían reconocido un grado de discapacidad de al menos un 33%, que posibilita el acceso a un empleo protegido (modalidad laboral adaptada a las capacidades de las personas con minusvalía).

Coincidiendo con otras publicaciones previas^{21,31}, no encontraron diferencias significativas por sexo respecto a la capacidad de autocuidado, ni en la transición/transferencia ni en el momento del estudio.

La principal limitación metodológica del estudio es la posible existencia de que, en la misma visita durante el seguimiento ambulatorio, la persona cumplimentó la misma encuesta dos veces: una analizó su capacidad para el autocuidado (conocimientos de la enfermedad, habilidades y estado emocional) en el momento actual y la otra recogió sus recuerdos sobre la capacidad de autocuidado en su transición/transferencia, lo que podría suponer un sesgo de memoria. Sin embargo, pese a esta limitación, obtuvimos diferencias significativas entre grupos y en la evolución de cada grupo, lo que nos ha permitido conocer cómo mejorar los pasos recomendados en la transición² y cómo deberíamos llevar a cabo la transferencia de las personas que acuden a una unidad de FQ de adultos. Otra limitación es que se trata de un estudio unicéntrico, lo que podría comprometer su validez externa debido a las características de la muestra. A pesar de que el número de participantes fue pequeño (la FQ es una enfermedad rara con una baja prevalencia registrada en España²⁸), los resultados obtenidos han sido similares a los publicados^{22, 25}. Además, la presen-

tación y acompañamiento en la cumplimentación de la encuesta por parte de un profesional ajeno al equipo de FQ de adultos podría haber contribuido a una menor participación, si bien ha aportado objetividad en el momento de la recogida de datos. El tiempo disponible por parte de la persona con FQ no fue, a veces, suficiente para contestar el total de las preguntas del cuestionario, alrededor de 30 minutos, por lo que esos pacientes se excluyeron. Otra limitación fue la ausencia de una herramienta validada y adaptada a población española que evaluase la preparación para la transición a la unidad de adultos de FQ. Por ello, se diseñó una encuesta nueva que está en vías de validación y se pasó la primera parte en enfermos estables (al menos, un mes sin clínica de exacerbación), evaluando su factibilidad y consistencia interna.

En conclusión, las personas con FQ derivadas desde la unidad pediátrica especializada del mismo centro sanitario refirieron mayor conocimiento sobre la medicación, menores habilidades de gestión de citas y menor participación en la toma de decisiones en el momento de la transición que las personas derivadas a la unidad de FQ de adultos desde otras unidades de FQ o desde otras consultas de adultos en el momento de la transferencia. En el momento actual, las personas transferidas poseían peor estado emocional. Dado que el estado emocional es un elemento clave para la adherencia al tratamiento, su valoración es relevante.

Dado que la bibliografía se centra, principalmente, en la preparación de personas con FQ para la transición de la atención pediátrica a la de adultos, nuestro estudio aporta conocimiento sobre la capacidad de autocuidado de pacientes directamente transferidos a una unidad especializada de adultos. Además, este estudio supone una primera aproximación a la evaluación del grado de conocimientos, habilidades y estado emocional de personas adultas que están en seguimiento por una unidad de referencia en FQ.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Agradecimientos

A todos los pacientes con fibrosis quística que generosamente han participado en la investigación. Al servicio de Neumología de adultos del Hospital Universitario la Paz por facilitar la puesta en marcha del estudio.

Contribución de autoría

Conceptualización: MCPS

Curación de datos: ACB

Análisis formal: ACB

Investigación: ACB

Metodología: MCPS, RASW

Administración del proyecto: MCPS

Recursos: MCPS

Supervisión: MCPS, EZL

Validación: MCPS, EZL

Visualización: ACB

Redacción – borrador original: ACB, EZL, CPS, RASW

Redacción – revisión y edición: ACB, EZL, CPS, RASW

Disponibilidad de datos

Los datos están disponibles bajo petición razonada a la autora de correspondencia.

Declaración ética

Se obtuvo el consentimiento firmado de cada participante antes de que un miembro del equipo investigador sin relación directa con el cuidado de los pacientes recogiera los datos sociodemográficos y pasara un cuestionario autoadministrado sobre capacidad de autocuidado. La investigación se ajustó a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki¹⁶ y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz (código HULP: PI-330).

BIBLIOGRAFÍA

- BELL SC, MALL MA, GUTIERREZ H, MACEK M, MADGE S, DAVIES JC et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 65-124. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30337-6)
- CASTELLANI C, AJA D, BELL SC, HEIJERMAN HGM, MUNCK A, RATJEN F et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 153-178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
- European Cystic Fibrosis Society. Patient Registry: Annual Data Report 2020 data. Consultado el 3 de enero de 2024. https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf
- NAZARETH D, WALSHAW M. Coming of age in cystic fibrosis – transition from paediatric to adult care. *Clin Med* 2013; 13: 482-486. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-5-482>
- OFFICE D, HEERES I. Transition from paediatric to adult care in cystic fibrosis. *Breathe (Sheff)* 2022; 18: 210157. <https://doi.org/10.1183/20734735.0157-2021>
- ROSEN DS, BLUM RW, BRITTO M, SAWYER SM, SIEGEL DM, Society for Adolescent Medicine. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003; 33: 309-311. [https://doi.org/10.1016/s1054-139x\(03\)00208-8](https://doi.org/10.1016/s1054-139x(03)00208-8)
- PATEL A, DOWELL M, GILES BL. Current concepts of transition of care in cystic fibrosis. *Pediatr Ann* 2017; 46: e188-e192. <https://doi.org/10.3928/19382359-20170425-02>
- American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 2002; 110: 1304-1306.
- STRAUS EJ. Challenges in measuring healthcare transition readiness: taking stock and looking forward. *J Pediatr Nurs* 2019; 46: 109-117. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.03.016>
- COYNE I, SHEEHAN AM, HEERY E, WHILE AE. Improving transition to adult healthcare for young people with cystic fibrosis: A systematic review. *J Child Health Care* 2017; 21: 312-330. <https://doi.org/10.1177/1367493517712479>
- RATJEN F, BELL SC, ROWE SM, GOSS CH, QUITTNER AL, BUSH A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.10>
- SAWICKI GS, SELLERS DE, ROBINSON WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.09.007>
- QUITTNER AL, GOLDBECK L, ABBOTT J, DUFF A, LAMBRECHT P, SOLÉ A et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax* 2014; 69: 1090-1097. <https://doi.org/10.1136/thorax-jnl-2014-205983>
- OLIVEIRA C, SOLE A, GIRÓN RM, QUINTANA-GALLEGO E, MONDEJAR P, BARANDA F et al. Depression and anxiety symptoms in Spanish adult patients with cystic fibrosis: associations with health-related quality of life. *Gen Hosp Psychiatry* 2016; 40: 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2016.02.002>

15. FARRELL PM, WHITE TB, REN CL, HEMPSTEAD SE, ACCURSO F, DERICHS N et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017; 181S: S4-S15.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>
16. RICKHAM PP. Human experimentation. Code of ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J* 1964; 2: 177.
17. MOYNIHAN M, SAEWYC E, WHITEHOUSE S, PAONE M, MCPHERSON G. Assessing readiness for transition from paediatric to adult health care: Revision and psychometric evaluation of the Am I ON TRAC for Adult Care questionnaire. *J Adv Nurs* 2015; 71: 1324-1335. <https://doi.org/10.1111/jan.12617>
18. STAHL K, STEINKAMP G, ULLRICH G, SCHULZ W, VAN KONINGSBRUGGEN-RIETSCHEL S, HEUER HE et al. Patient experience in cystic fibrosis care: Development of a disease-specific questionnaire. *Chronic Illn* 2015; 1: 108-125. <https://doi.org/10.1177/1742395314542051>
19. CF R.I.S.E. Cystic Fibrosis Milestones for Children & Young adults. Consultado el 3 de enero de 2024. <https://www.cfrise.com/cystic-fibrosis-milestones>
20. TOWNS SJ, BELL SC. Transition of adolescents with cystic fibrosis from paediatric to adult care. *Clin Respir J* 2011; 5: 64-75. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699x.2010.00226.x>
21. GONZÁLEZ F, ROIZEN M, RODRÍGUEZ CELIN MdM, DE CUNTO C, EYMANN A, MATO R et al. Validation of the Argentine Spanish version of Transition Readiness Assessment Questionnaire for adolescents with chronic conditions. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115: 18-27. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.18>
22. OLIVEIRA G, OLIVEIRA C, GASPAR I, CRUZ I, DORADO A, PÉREZ-RUIZ E et al. Validation of the Spanish version of the Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in adolescents and adults (CFQR 14+ Spain). *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 165-175. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2010.01.006>
23. CARVAJAL A, CENTENO C, WATSON R, MARTÍNEZ M, RUBIALES AS. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *An Sist Sanit Navar* 2011; 34: 63-72. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272011000100007>
24. CRONLY J, SAVAGE E. Developing agency in the transition to self-management of cystic fibrosis in young people. *J Adolesc* 2019; 75: 130-137. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2019.07.006>
25. LAPP V, CHASE SK. How do youth with cystic fibrosis perceive their readiness to transition to adult healthcare compared to their caregivers' views? *J Pediatr Nurs* 2018; 43: 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.09.012>
26. KOCH G, WAKEFIELD BJ, WAKEFIELD DS. Barriers and facilitators to managing multiple chronic conditions: a systematic literature review. *West J Nurs Res* 2015; 37: 498-516. <https://doi.org/10.1177/0193945914549058>
27. GABILONDO A, ROJAS-FARRERAS S, VILAGUT G, HARO JM, FERNÁNDEZ A, PINTO-MEZA A et al. Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: results from the ESEMeD-Spain project. *J Affect Disord* 2010; 120: 76-85. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.016>
28. Sociedad Española de Fibrosis Quística. Registro Español de Fibrosis Quística: Informe anual 2021. Consultado el 3 de enero de 2024. <https://fibrosisquistica.org/wp-content/uploads/2023/10/Registro-FQ-informe-2021.pdf>
29. Instituto Nacional de Estadística. Nivel de formación de la población adulta. Consultado el 3 de enero de 2024. https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925481659&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888
30. Instituto Nacional de Estadística. Parados. Consultado el 3 de enero de 2024. <https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=811&capsel=815>
31. CHAPADOS P, ARAMIDEH J, LAMORE K, DUMONT É, LUGASI T, CLERMONT MJ et al. Getting ready for transition to adult care: Tool validation and multi-informant strategy using the Transition Readiness Assessment Questionnaire in pediatrics. *Child Care Health Dev* 2021; 47: 645-653. <https://doi.org/10.1111/cch.12872>

ANEXO I. Encuesta sobre capacidad de autocuidado en adultos con fibrosis quística

Señale el **grado de conocimientos** que tenía en el momento de la transición del servicio de atención pediátrica al equipo de adultos o cuando llegó a la unidad de fibrosis quística (FQ) de adultos y, en el momento actual, de acuerdo con una escala de 0 a 4:

0 = NINGÚN CONOCIMIENTO 1 = CONOCIMIENTO ESCASO 2 = CONOCIMIENTO MODERADO
3 = CONOCIMIENTO SUSTANCIAL 4 = CONOCIMIENTO EXTENSO NC = NO CONTESTA

	Transición/Llegada Unidad FQ Adultos						Actualidad					
	0	1	2	3	4	NC	0	1	2	3	4	NC
1. Conocimientos sobre qué consiste la FQ y su pronóstico												
2. Conocimientos sobre el efecto que tiene la FQ en el sistema respiratorio, aparato digestivo, órganos sexuales												
3. Conocimientos sobre la medicación: qué son, para qué sirven, cuando tomarlos, efectos adversos												
4. Conocimientos sobre otras medidas terapéuticas como la nutrición, fisioterapia respiratoria o el ejercicio físico												
5. Conocimientos sobre signos de alerta que pueden indicar un empeoramiento de su salud												
6. Conocimientos sobre qué hacer si necesita ayuda												

Señale el **grado de gestión de sus cuidados** que tenía en el momento de la transición del servicio de atención pediátrica al equipo de adultos o cuando llegó a la unidad FQ de adultos y, en el momento actual, de acuerdo con una escala de 0 a 4:

0 = NADA CAPAZ 1 = ALGO CAPAZ 2 = MODERADAMENTE CAPAZ 3 = MUY CAPAZ 4 = COMPLETAMENTE CAPAZ NC = NO CONTESTA

	Transición/Llegada Unidad FQ Adultos						Actualidad					
	0	1	2	3	4	NC	0	1	2	3	4	NC
7. Manejar de forma autónoma la administración de la medicación, así como posibles modificaciones de la misma												
8. Llevar a cabo las medidas de nutrición, fisioterapia respiratoria y ejercicio respiratorio de forma autónoma												
9. Gestionar de forma autónoma las citas sanitarias necesarias para el seguimiento												
10. Participar en la toma de decisiones en relación con su salud												
11. Formular preguntas al equipo sanitario de adultos												
12. Comunicar al equipo sanitario de adultos los cambios que se producen en su salud												
13. Expresar al equipo sanitario de adultos sus preocupaciones y miedos												
14. Confiar en el equipo sanitario de adultos												
15. El equipo sanitario de adultos me informaba de forma comprensible a mí y a mi familia												
16. El equipo sanitario de adultos respondía de forma comprensible a mis dudas y de mi familia												
17. El equipo sanitario de adultos era amable conmigo y mi familia												

Señale la frecuencia de las siguientes afirmaciones, de acuerdo con una escala de 1 a 4, durante la transición o cuando llegó a la unidad FQ de adultos y en el momento actual:

1 = SIEMPRE 2 = A MENUDO 3 = A VECES 4 = NUNCA NC = NO CONTESTA

	Transición/Llegada Unidad FQ Adultos					Actualidad				
	1	2	3	4	NC	1	2	3	4	NC
18. Me he sentido preocupado/a										
19. Me he sentido inútil										
20. Me he sentido triste										
21. Me he sentido solo/a										
22. Me resulta difícil hacer planes de futuro										

ARTÍCULOS ORIGINALES

Estudio del patrón lesional de los traumas graves en Navarra (2010-2019)

Analysis of serious trauma injury patterns in Navarre (Spain) (2010-2019)

Eider Arbizu Fernández^{1,2,3}, Arkaitz Galbete^{3,4}, Tomás Belzunegui Otano^{1,2,3},
Mariano Fortún Moral^{2,3,5}, Alfredo Echarri Sucunza^{2,3,5}

RESUMEN

Fundamento. El objetivo de este estudio es describir los traumas graves (TG) en Navarra y analizar sus diferencias por mortalidad, sexo y mecanismo lesional.

Material y métodos. Estudio transversal de TG (gravedad ≥ 3) registrados en Navarra desde 2010 a 2019. Se analizó el tipo de TG, su intencionalidad, mecanismo y región anatómica afectada. Se calculó el riesgo (OR) de TG según distintas variables.

Resultados. Se incluyeron 2.609 pacientes con TG, con media de edad 54,7 años (0-101) y 70,9 % varones. Predominaron los TG contusos (94,7 %) y accidentales (84 %) causados por caídas (46,5 %) y accidentes de coche (18,4 %). Las mujeres sufrieron más caídas y atropellos y los hombres más accidentes de moto, bicicleta, arma blanca/de fuego y contusiones. La mayoría de TG se registraron en cabeza y tórax. Las lesiones en cabeza fueron significativamente más frecuentes en fallecidos y en mujeres, y las lesiones en tórax en personas fallecidas *in situ* y en hombres. Las causas más frecuentes de TG en cabeza fueron caídas de baja altura y armas de fuego y, en tórax, los accidentes de coche y las caídas de altura. El riesgo de TG disminuyó con la edad y se multiplicó por 2-3 en pacientes fallecidos.

Conclusión. Se han identificado diferencias por sexo en intencionalidad, tipo de traumatismo y mecanismo del TG. Globalmente, las lesiones en cabeza y tórax son más letales, y las abdominales y de extremidades/anillo pélvico se observaron en muertes tempranas, sugiriendo una afectación tan extensa y grave que dificulta su tratamiento y manejo.

Palabras clave. Registros. Traumatismo. Puntaje de Gravedad del Traumatismo. Mortalidad. Sexo.

ABSTRACT

Background. The aim of this study is to describe major trauma cases in Navarre and analyze differences based on mortality groups, sex, and mode of injury.

Methods. Cross-sectional study of major traumas (severity ≥ 3) registered in Navarre between 2010 and 2019. We analyzed the type of trauma, intentionality, the mode of injury, and the affected anatomical area. The *odds ratio* for major trauma associated with different variables was calculated.

Results. The study included 2,609 patients; mean age was 54.7 years (0-101) and 70.9% were male. A predominance of accidental (84%) / blunt (94.7%) major traumas was recorded, primarily resulting from falls (46.5%) and car accidents (18.4%). Women experienced more falls and pedestrian accidents, while men had more motorcycle, bicycle, knife/firearm accidents, and contusions. Most major traumas affected the head and thorax. Head trauma was significantly more common in deceased individuals and women, while thoracic trauma was more frequent in patients who died on-site and in men. Head injuries were caused by falls from low heights and firearms, whereas thoracic injuries resulted from car accidents and falls from height. The risk of major trauma decreased with age; deceased patients were between two and three times more likely to present major traumas in all anatomical areas.

Conclusions. Gender differences are observed in intentionality, type, and mode of injury. Head and thoracic injuries are potentially life-threatening and abdominal and extremity/pelvic ring injuries are associated with early deaths. This suggests that the extent and severity of these injuries complicate treatment and management.

Keywords. Records. Wounds and injuries. Injury severity scale. Mortality. Sex.

1. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Hospital Universitario de Navarra. Servicio de Urgencias Generales. Pamplona. España. 
2. Navarrabiomed. Grupo de investigación en Pacientes Politraumatizados. Pamplona. España. 
3. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdisNa). Pamplona. España. 
4. Universidad Pública de Navarra (UPNA). Departamento de Estadística, Informática y Matemáticas. Insitute of Smart Cities. Pamplona. España. 
5. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Gerencia de Atención Primaria. Subdirección de Urgencias de Navarra y Dirección Técnica de la Atención a la Urgencia Vital. Navarra. España. 

Correspondencia:

Eider Arbizu Fernandez [eider.arbizu@gmail.com]

Citación:

Arbizu Fernández E, Galbete A, Belzunegui Otano T, Fortún Moral M, Echarri Sucunza A. Estudio del patrón lesional de los traumas graves en Navarra (2010-2019). An Sist Sanit Navar 2024; 47(2): e1085
<https://doi.org/10.23938/ASSN.1085>

Recibido: 09/02/2024 • Revisado: 26/03/2024 • Aceptado: 26/06/2024



© 2024 Gobierno de Navarra. Artículo Open Access distribuido bajo Licencia Creative Commons Atribución-Compartirigual 4.0 Internacional. Publicado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. 

INTRODUCCIÓN

El trauma grave (TG) es el conjunto de lesiones provocadas simultáneamente por una energía externa, dando lugar a un cuadro clínico que afecta a diferentes órganos, aparatos o sistemas, mostrando una gravedad progresiva y comprometiendo seriamente las funciones vitales¹; su definición varía según las fuentes.

El TG es una pandemia mundial^{2,3} y una de las principales causas de discapacidad y muerte, tanto es así que representa el 18% de la carga mundial de enfermedad³. Las causas, los tipos lesionales, la gravedad y su pronóstico varían, y los factores de riesgo dependen directamente de las características sociales, culturales y/o económicas⁴.

Las muertes por TG ocurren tanto a nivel hospitalario (MH) como extrahospitalario (MEH). En España, se produce una MH por cada cinco MEH y en Europa la tasa desciende hasta 1:9⁵. A pesar de ser las más frecuentes, la bibliografía sobre MEH es escasa.

La escala AIS (*Abbreviated Injury Scale*) es un sistema de codificación de gravedad global de lesiones consensuado que clasifica cada lesión según la importancia relativa de la región del cuerpo, en una escala ordinal de 6 puntos^{6,7}. Es la más utilizada en el mundo desde su creación en 1971 por la AAAM (*Association for the Advancement of Automotive Medicine*) y su uso es fruto de la corriente emprendida hace ya años para la unificación de criterios de recogida de datos a nivel mundial⁶. A lo largo de los años, los datos codificados según la AIS han sido introducidos en la mayoría de los registros de trauma existentes, creando una fuente indispensable de información para uso científico⁸. La AIS es la base científica de la escala de gravedad de las lesiones basada en la anatomía corporal utilizada en el Registro *Major Trauma* de Navarra (RMTN), que ha sido comparado con otros registros demostrando su validez⁹.

El TG es de comunicación obligatoria por decreto de la Comisión Europea¹⁰ de 2016, y se define como la identificación de lesiones significativas en tres o más puntos en dos o más regiones anatómicas AIS diferentes, junto con una o más variables adicionales de los cinco parámetros fisiológicos¹¹. Por lo tanto, el estudio de la gravedad de estas lesiones proporciona la oportunidad de definir las lesiones anatómicas concretas que generan las muertes en pacientes con TG, convirtiéndose su estudio en necesidad^{12,13}.

El objetivo de este estudio es catalogar las lesiones anatómicas registradas mediante una escala de gravedad preestablecida y derivada de la AIS, en los pacientes con TG registrados en el RMTN desde 2010 hasta 2019, analizando sus diferencias por mortalidad, sexo y mecanismo lesional.

MATERIAL Y METODOS

Estudio transversal retrospectivo realizado en los servicios de Urgencias y en el Instituto de Medicina Legal y Forense de la comunidad foral de Navarra (España) con datos de pacientes con TG recogidos entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2019.

Según datos del INE (Instituto Nacional de Estadística), Navarra cuenta con un área de 10.391 Km², con una población de 633.023 habitantes al inicio del estudio y 649.946 al final del mismo¹⁴. Los servicios de urgencias situados en la capital, Pamplona, están compuestos por un hospital terciario como centro de referencia para la atención del TG, el Centro de Coordinación SOS Navarra (donde se gestionan los recursos de emergencia a través de la activación mediante el teléfono 112), tres ambulancias dotadas de médico a bordo y un helicóptero sanitario. Cuenta además con dos hospitales comarcales (en Tudela y en Estella), cada uno con un recurso de ambulancia medicalizada. El resto del sistema de emergencias lo componen ambulancias de soporte vital básico dotadas de personal técnico de emergencias sanitarias, y servicios de urgencias rurales (SUR) compuestos por dos personas especialistas una en Medicina y otra en Enfermería.

Se incluyeron pacientes lesionados por agentes externos de cualquier intencionalidad que fueron atendidos por los diferentes recursos de urgencias, con lesiones que puntuaron >15 puntos¹⁵⁻²⁰ en la escala NISS (*New Injury Severity Score*), escala que selecciona las tres lesiones más graves de cada región anatómica. Este fue el punto de corte establecido para TG debido a que se observó que aumentaba la sensibilidad -sin disminuir la especificidad- respecto a la definición anterior (>15 puntos en la *Injury Severity Score*, ISS) establecida por Boyd y col en 1987²¹. Los criterios de exclusión fueron: pacientes admitidos tras más de 24 horas, casos de asfixia e inmersión, ahorcamientos, envenenamientos, intoxicaciones y quemados sin otras lesiones traumáticas²¹.

Los pacientes que cumplían con los criterios de selección se registraron en el RMTN²²⁻²³, base de datos activa desde 2010 y alimentada por todos los profesionales médicos intervinientes en el manejo del TG, por el personal médico forense del Instituto de Medicina Legal de Navarra en el caso de pacientes que fallecen *in situ* y/o en las primeras horas, y por el personal médico de los servicios de urgencias hospitalarios y extrahospitalarios para el resto de los pacientes.

Los datos se introducen de forma manual en la aplicación del RMTN, a la que el personal médico previamente autorizado accede mediante usuario y contraseña, abierta en un navegador convencional en equipos informáticos conectados a la red institucional del Gobierno de Navarra. El registro lo realiza el personal prehospitalario cuando identifica un posible caso de TG, introduciendo –mediante los despegables disponibles en la aplicación– datos personales, fecha, centro receptor e información prehospitalaria: puntuaciones *Revised Trauma Score* (RTS) y *Glasgow Coma Score* (GCS), mecanismo e intención de la lesión. A continuación, el personal hospitalario diagnostica al paciente y completa el registro con las puntuaciones ISS, NISS, RTS y comorbilidad previa. Los fallecimientos son registrados por el médico forense, calculando el ISS/NISS a partir de la autopsia. Este proceso está supervisado constantemente por el administrador, quien vela por el cumplimiento de los criterios de exclusión e inclusión y contrasta las personas ingresadas en los hospitales de la comunidad foral y las registradas en el RMTN, con el fin de evitar la no inclusión de pacientes²³.

Antes de iniciarse con el uso del RMTN, hubo una formación previa para conocer los criterios de estilo Utstein, modelo estandarizado de recogida unificada de variables que hace comparables las bases de datos para posibilitar investigaciones futuras^{21,24}. El personal que alimenta el RMTN tiene experiencia en el manejo de este tipo de pacientes y, en los puntos donde había dudas, se llegó a un consenso para el registro.

Las variables recogidas fueron:

- Demográficas: edad (años), sexo (hombre, mujer);
- Traumatismo: tipo (contuso, penetrante), intencionalidad (accidental, autoinfligida, agresión, otros) y mecanismo (coche o autobús o camión, moto, bicicleta, atropello, arma de fuego, arma blanca, contusión con objetos,

caída desde altura propia, caída desde altura >3 metros, otros).

- Gravedad: el RMTN utiliza una escala elaborada por el equipo investigador a partir de la escala AIS (Anexo I) que mide la gravedad anatómica de 148 lesiones una vez identificados los pacientes objetivo, por lo que no influyen los cambios en los parámetros fisiológicos secundarios a las lesiones y al tratamiento de este tipo de pacientes¹. Divide el cuerpo en nueve regiones (cabeza, cara, cuello, tórax, abdomen, columna vertebral, extremidad superior, extremidad inferior y externo de otro tipo (abrasiones, quemaduras o laceraciones) y asigna un valor de 1 a 6 a partir del estado de gravedad del paciente (1=menor, 2=moderado, 3=severo sin compromiso vital, 4=severo con compromiso vital, 5=crítico, 6=incompatible con la vida)²⁵. Para este estudio las regiones se agruparon en seis (cabeza/cuello, cara, tórax, abdomen, extremidades/anillo pélvico y superficie corporal) porque en algunos grupos las lesiones son muy poco frecuentes.

Para documentar la variable dependiente, mortalidad (fallecimiento, supervivencia), tras el evento traumático se realizó el seguimiento del paciente mediante la historia clínica informatizada del Gobierno de Navarra.

El protocolo se desarrolló de acuerdo con las normas éticas y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y con medicamentos de Navarra (PI_2020/60). No se requirió consentimiento informado.

Las características de los pacientes se describieron utilizando la media y la desviación estándar (DE) para variables cuantitativas y frecuencia y porcentaje para variables categóricas. Las comparaciones entre grupos se llevaron a cabo mediante las pruebas t de Student para variables continuas y Chi-cuadrado (χ^2) o prueba exacta de Fisher para variables categóricas, según correspondiera. Se ajustó un modelo logístico multivariable para presencia de lesión en la escala de gravedad ≥ 3 en cada región, excluyendo superficie corporal por falta de casos para poder ajustar el modelo, incluyendo como variables predictoras edad, sexo, mortalidad y mecanismo lesional. Todos los contrastes fueron bilaterales con un nivel de significación de 0,05; el software utilizado para realizar estos análisis fue IBM SPSS Statistics v28.0.

RESULTADOS

Durante los 10 años del estudio se incluyeron 2.609 pacientes con trauma grave (NISS >15 y AIS modificada ≥3 en cada región anatómica). La media de edad fue 54,7 años (rango 0 a 101) y el 70,9% fueron hombres. La mayoría sufrió un traumatismo contuso (94,7%) de forma accidental (84%), y entre las causas predominaron las caídas (46,5%) y el coche (18,4%) (Tabla 1).

Se observaron algunas diferencias significativas por sexo: los hombres fueron una media de 12 años más jóvenes, con doble frecuencia de traumatismos penetrantes y de agresiones. Globalmente, los mecanismos lesionales difirieron, ya que las mujeres sufrieron el doble de caídas de propia altura y 1,6 veces más atropellos, mientras que los hombres sufrieron cuatro veces más traumatismos por moto, ocho por bicicleta, tres por arma blanca o de fuego y siete veces más contusiones (Tabla 1).

Tabla 1. Edad de los pacientes con trauma grave y características de los mismos, global y por sexo

Variable	Total n=2.609	Sexo		p (χ²)
		Mujer n=759 (29,1%)	Hombre n=1.850 (70,9%)	
Edad, media (DE)	54,7 (23,7)	63,3 (24,9)	51,2 (22,3)	<0,001*
Traumatismo, n (%)				
Tipo				<0,001
Penetrante	139 (5,3)	19 (2,5)	120 (6,5)	
Contuso	2.470 (94,7)	740 (97,5)	1.730 (93,5)	
Intencionalidad				0,012
Accidental	2.245 (84)	660 (87,0)	1.585 (85,7)	
Autoinfligido	291 (11,2)	89 (11,7)	202 (10,9)	
Agresión/Otros	73 (2,2)	10 (1,4)	63 (3,4)	
Mecanismo				<0,001
Coche	479 (18,4)	137 (18,1)	342 (18,5)	
Moto	179 (6,9)	16 (2,1)	163 (8,8)	
Bicicleta	141 (5,4)	14 (1,8)	127 (6,9)	
Atropello	176 (6,7)	70 (9,2)	106 (5,7)	
Arma de fuego	59 (2,3)	6 (0,8)	53 (2,3)	
Arma blanca	42 (1,6)	5 (0,7)	37 (2,0)	
Contusión	151 (5,8)	8 (1,1)	143 (7,7)	
Caída altura propia	774 (29,7)	351 (46,2)	423 (22,9)	
Caída >3 m altura	438 (16,8)	125 (16,5)	313 (16,9)	
Otros	170 (6,5)	27 (3,5)	143 (7,7)	

*: test t de Student; DE: desviación estándar.

Las personas que fallecieron mostraban >50% de lesiones con puntuación de gravedad ≥3 en la cabeza frente al 30-40% mostrado por los super-

vivientes. Las personas fallecidas *in situ* también mostraban una mayor frecuencia de lesiones en tórax (Fig. 1, Tabla 2).

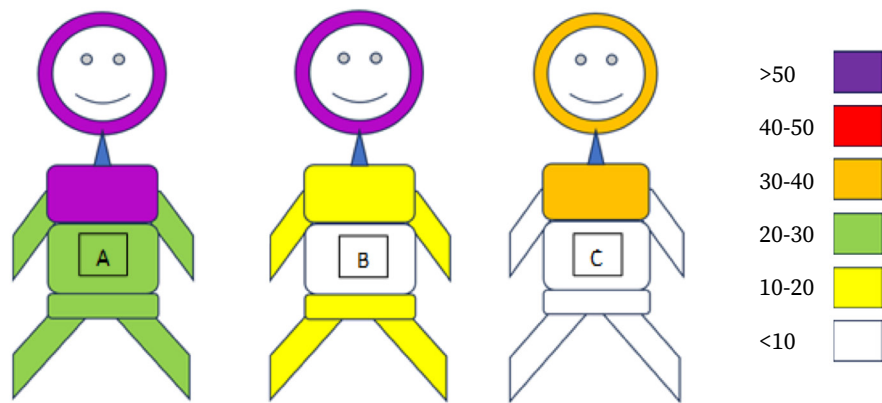


Figura 1. Pictogramas con porcentaje de lesiones por área anatómica. A. Muerte *in situ*. B. Muerte hospitalaria. C. Supervivientes.

Globalmente, la cabeza y el tórax son las regiones con mayor proporción de lesiones de gravedad ≥ 3 . Hubo diferencias significativas ($p < 0,001$) por sexo en relación a los traumas graves en cabeza (un 8,3% más frecuentes en mujeres) y en tórax (un 6,6% más frecuentes en hombres). En la Tabla 2 se describen dichas lesiones por mortalidad y sexo.

Tabla 2. Frecuencia de lesiones de gravedad ≥ 3 por regiones anatómicas, global y por categorías de mortalidad

Región	Global	Mortalidad [n (%)]			p (χ²)
		In situ	Hospital	Supervivientes	
Mujeres					
Cabeza	350 (46,8)	74 (52,5)	112 (62,9)	164 (38,2)	<0,001
Cara	15 (2,0)	5 (3,5)	5 (2,8)	5 (1,2)	0,111*
Tórax	217 (29,0)	76 (53,9)	28 (15,7)	113 (26,3)	<0,001
Abdomen	98 (13,1)	45 (31,9)	12 (6,7)	41 (9,6)	<0,001
EE/Anillo pélvico	101 (13,5)	44 (31,2)	16 (9,0)	41 (9,6)	<0,001
Superficie corporal	3 (0,4)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,007*
Hombres					
Cabeza	708 (38,5)	237 (49,4)	134 (55,4)	337 (30,2)	<0,001
Cara	41 (2,2)	19 (4,0)	2 (0,8)	20 (1,8)	0,008
Tórax	654 (35,6)	239 (49,8)	55 (22,7)	360 (32,3)	<0,001
Abdomen	253 (13,8)	122 (25,4)	19 (7,9)	112 (10,0)	<0,001
EE/Anillo pélvico	222 (12,1)	99 (20,6)	27 (11,2)	96 (8,6)	<0,001
Superficie corporal	8 (0,4)	7 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,1)	0,001*

*: test exacto de Fisher; EE: extremidades.

También se observaron diferencias en el perfil de las regiones anatómicas afectadas dependiendo del mecanismo de lesión. La presencia de lesiones graves en cabeza fue más prevalente en lesiones por arma de fuego y caídas de baja altura tanto en mujeres como en hombres, y menos en lesiones por arma blanca. En el caso de las mujeres, las lesiones en la cabeza y en el tórax en los accidentes de moto se igualan con un 31,3% al igual que en los atropellos con un 34,3%. El tórax se vio afectado en accidentes de coche y caídas desde altura, en su mayoría en ambos sexos, y específicamente en hombres en accidentes de moto (54%) (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia [n (%)] de lesiones con gravedad ≥ 3 según regiones anatómicas, por mecanismo y por sexo

Sexo	Región	Coche	Moto	Bicicleta	Atropello	Arma de fuego
Mujeres	Cabeza	45 (33,1)	5 (31,3)	6 (42,9)	24 (34,3)	4 (66,7)
	Cara	3 (2,2)	0	0	0 (0,0)	1 (16,7)
	Tórax	78 (57,4)	5 (31,3)	5 (37,3)	24 (34,3)	0
	Abdomen	32 (23,5)	1 (6,3)	1 (7,1)	10 (14,3)	0 (0,0)
	EE/Anillo pélvico	25 (18,4)	4 (25,0)	1 (7,1)	18 (25,7)	1 (16,7)
	Externo	2 (1,5)	0	0	0 (0,0)	0 (0,0)
	Región	Arma blanca	Contusión	Caída baja	Caída >3 m	Otros
	Cabeza	0	2 (28,6)	207 (60,0)	47 (37,9)	10 (40,0)
	Cara	0	0	5 (1,4)	5 (4,0)	1 (4,0)
	Tórax	0	3 (42,9)	31 (9,0)	61 (49,2)	10 (40,0)
	Abdomen	0	1 (14,3)	7 (2,0)	42 (33,9)	4 (16,0)
	EE/Anillo pélvico	1 (20,0)	2 (28,6)	7 (2,0)	37 (29,8)	5 (20,0)
	Externo	0	0	0	0	1 (4,0)
	Región	Arma blanca	Contusión	Caída baja	Caída >3 m	Otros
Sexo	Región	Coche	Moto	Bicicleta	Atropello	Arma de fuego
Hombres	Cabeza	100 (29,3)	39 (23,9)	40 (31,5)	47 (44,2)	25 (47,2)
	Cara	7 (2,1)	3 (1,8)	6 (4,7)	4 (3,8)	6 (11,3)
	Tórax	181 (53,1)	88 (54,0)	49 (38,6)	43 (40,6)	12 (22,6)
	Abdomen	73 (21,4)	23 (14,1)	13 (10,2)	19 (17,9)	7 (13,2)
	EE/Anillo pélvico	78 (22,9)	24 (14,7)	7 (5,5)	18 (17,0)	0
	Externo	3 (0,9)	1 (0,6)	0	0	0
	Región	Arma blanca	Contusión	Caída baja	Caída >3 m	Otros
	Cabeza	5 (13,9)	56 (39,2)	230 (55,3)	123 (39,5)	43 (30,3)
	Cara	0	3 (2,1)	1 (0,2)	9 (2,9)	2 (1,4)
	Tórax	10 (27,8)	44 (30,8)	40 (9,6)	134 (43,1)	53 (37,3)
	Abdomen	8 (22,2)	20 (14,0)	11 (2,6)	57 (18,3)	22 (15,5)
	EE/Anillo pélvico	4 (11,1)	11 (7,7)	7 (1,7)	54 (17,4)	19 (13,4)
	Externo	0	0	1 (0,2)	0	3 (2,1)
	Región	Arma blanca	Contusión	Caída baja	Caída >3 m	Otros

EE: extremidades.

En la tabla 4 se ajusta un modelo de regresión logística para el riesgo de presencia de lesión con gravedad ≥ 3 en las diferentes regiones anatómicas. Se observa que a mayor edad hay significativamente menor riesgo de lesión grave, mientras que por sexo se encontraron diferencias únicamente en extremidades y pelvis, donde los hombres mostraron menor riesgo de lesión grave. Al analizar los grupos de mortalidad, se constató que los pacientes que fallecieron *in situ* presentaron un riesgo de lesiones en todas las áreas anatómicas entre doble y triple

que aquellos que sobrevivieron. Por contra, los pacientes que fallecieron en el hospital solo mostraron diferencias significativas en relación con las lesiones en la cabeza y extremidades/pelvis respecto al mecanismo de la lesión, se observó que las caídas de altura propia y las contusiones se relacionaron con mayor presencia de lesiones graves en la cabeza, mientras que los diferentes accidentes de tráfico (coche y moto) mostraron mayor riesgo de lesión grave en tórax.

Tabla 4. Modelos logísticos multivariables para presencia de lesión con puntuación ≥ 3 en la escala de gravedad para las diferentes regiones anatómicas

Variables	OR (IC95%)				
	Cabeza	Cara	Tórax	Abdomen	Extremidades/pelvis
Edad	1,00 (0,99-1,00)	0,99 (0,97-1,00)	1,00 (1,00-1,01)	0,99 (0,98-0,998)	1,00 (0,99-1,00)
Sexo					
Mujer	1	1	1	1	1
Hombre	0,90 (0,74-1,09)	0,80 (0,43-1,51)	0,98 (0,79-1,21)	0,78 (0,59-1,03)	0,69 (0,52-0,91)
Mortalidad					
Supervivientes	1	1	1	1	1
<i>In situ</i>	3,09 (2,49-3,84)	2,00 (1,05-3,81)	1,94 (1,57-2,40)	2,73 (2,10-3,55)	2,44 (1,86-3,21)
Hospital	2,39 (1,88-3,05)	1,60 (0,65-3,92)	0,83 (0,62-1,11)	1,18 (0,77-1,82)	1,78 (1,19-2,65)
Mecanismo					
Coche	1	1	1	1	1
Moto	0,93 (0,62-1,40)	0,92 (0,25-3,46)	1,04 (0,74-1,49)	0,68 (0,41-1,12)	0,85 (0,53-1,37)
Bicicleta	1,66 (1,09-2,52)	2,75 (0,94-8,03)	0,63 (0,43-0,94)	0,57 (0,31-1,05)	0,31 (0,15-0,66)
Atropello	1,65 (1,13-2,40)	1,24 (0,38-4,08)	0,55 (0,38-0,80)	0,84 (0,52-1,34)	0,94 (0,60-1,46)
Arma de fuego	1,44 (0,82-2,54)	5,20 (1,82-14,8)	0,15 (0,08-0,30)	0,32 (0,14-0,75)	0,05 (0,01-0,33)
Arma blanca	0,27 (0,10-0,71)	-	0,25 (0,12-0,53)	0,78 (0,34-1,77)	0,47 (0,18-1,24)
Contusión	1,70 (1,14-2,53)	1,09 (0,29-4,07)	0,41 (0,27-0,60)	0,68 (0,40-1,14)	0,40 (0,22-0,75)
Caída altura propia	4,10 (3,08-5,47)	0,57 (0,18-1,76)	0,10 (0,07-0,14)	0,14 (0,08-0,25)	0,08 (0,04-0,14)
Caída >3 m	1,48 (1,12-1,97)	1,65 (0,72-3,78)	0,67 (0,51-0,88)	1,10 (0,80-1,51)	0,94 (0,68-1,30)
Otros	1,01 (0,68-1,50)	0,87 (0,24-3,22)	0,46 (0,32-0,67)	0,62 (0,38-1,01)	0,59 (0,36-0,97)

DISCUSIÓN

En este estudio se incluyen todas las lesiones catalogadas de gravedad ≥ 3 registradas en el RMTN sobre un total de 2.609 pacientes de la comunidad foral de Navarra durante 10 años (2010-2019). Está basado en el primer registro de datos poblacional puesto en marcha en torno a los pacientes politraumatizados en España, cuyo amplio número de datos recogidos en estos 10 años puede aportar información precisa sobre la evolución de los casos. Además, cuenta con los datos de personas fallecidas *in situ*, datos que no constan en otros estudios

a pesar de su importancia, como reflejan Alberto Hernández-Tejedor y col²⁶.

Las regiones anatómicas más afectadas fueron la cabeza y el tórax, mostrando una afectación similar en fallecidos *in situ* y un aumento considerable en la cabeza en el grupo hospitalario, para luego igualarse en los supervivientes. Sin embargo, no se observa una afectación considerable en el abdomen en ninguno de los casos, al igual que en las extremidades, y la afectación de la cara es anecdótica. En relación con estos resultados, y en concordancia con el estudio de Perry Li²⁷, parece razonable priorizar la exploración torácica, ya sea

física o ecográfica, sobre la abdominal, en la atención clínica más temprana por parte de los servicios extrahospitalarios. Actualmente, la exploración pulmonar ecográfica está en último puesto en el protocolo E-Fast (*Extended Focused Assessment with Sonography in Trauma*)^{28,29}.

Las mujeres presentan una mayor afectación de la cabeza, similar a los resultados de Hernández-Tejedor y col²⁶, mientras que los hombres muestran una mayor afectación del tórax y tienen menos riesgo de tener una lesión grave en pelvis y extremidades, pudiendo estar relacionadas con diferencias hormonales²⁶. No se observaron grandes diferencias en el resto de las regiones, y tampoco en la mortalidad global, tal y como mencionaron Schoeneberg y col³⁰. Pero sí las hay en intencionalidad y tipo de traumatismo, siendo más frecuentes las agresiones y traumatismos penetrantes en hombres y los autoinfligidos y traumatismos contusos en mujeres, pudiendo tener relación con la diferencia de conductas según género, aunque no se puede concluir por falta de estudios al respecto. Sin embargo, también podrían relacionarse con el mecanismo lesional, ya que las caídas de propia altura fueron más frecuentes en mujeres y los accidentes de tráfico de diversas causas en hombres^{26,31}. Las caídas de propia altura en mujeres causan el doble de traumatismos graves que en los hombres, pudiendo relacionarse con la mayor esperanza de vida femenina y el aumento de fragilidad en pacientes por encima de los 60 años³², pero se precisan más estudios para corroborarlo.

En relación con los mecanismos lesionales y las regiones afectadas, se observa que la cabeza tiene un riesgo mayor de afectación en el caso de la bicicleta y la moto, por lo que el uso regulado por ley del casco en ambos casos (en España, el uso obligatorio se implementó en 1992 para las motos y en 2021 para las bicicletas) debiera ser revisado para analizar si ha supuesto algún cambio desde su aplicación. Sin embargo, en nuestra base de datos no hay registro del uso del casco, a pesar del elevado uso poblacional registrado³³. En la mitad de los casos de lesiones por arma de fuego resulta afectada la cabeza, proporción similar a la descrita por Taylor y col³⁴. El tórax es la región más afectada en los accidentes de coche y moto, mientras que el abdomen, la pelvis y las extremidades son las más afectadas en accidentes de coche y en las caídas de altura.

Entre las limitaciones del estudio está el hecho de no utilizar la escala de gravedad AIS original, debido a la imposibilidad de contar con codificadores y la dificultad de acceso a dicha escala. Una limitación de la escala utilizada es que las lesiones de diferentes regiones, puntuadas igual, no necesariamente tienen la misma gravedad ni aumentan proporcionalmente a la puntuación de gravedad asignada a la lesión. Sin embargo, la escala utilizada califica la gravedad de igual manera que la escala AIS, proporcionando resultados muy similares, como se ha demostrado en diversos estudios^{5,12,13,22}. Igualmente, sigue siendo un reto automatizar el volcado de datos a la aplicación del RMTN desde la historia clínica informatizada del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Otra limitación es que algunos casos de trauma grave pueden no ser registrados, por escapar a la búsqueda realizada³³ o por atenderse en centros privados, de los que carecemos de datos y que, debido a la organización sanitaria, atienden un número poco significativo en comparación con la muestra analizada.

En conclusión, de forma global se han identificado como posibles lesiones letales aquellas de gravedad ≥ 3 situadas en cabeza y tórax. Además, las muertes más tempranas ocurren en presencia de lesiones abdominales y de extremidades/anillo pélvico, lo que puede indicar que la afectación es tan extensa y grave que, una vez establecidas, su tratamiento y manejo son difíciles. Se observaron diferencias por sexo en cuanto a intencionalidad, tipo de traumatismo y algunos mecanismos de lesión. Por tanto, este estudio realizado sobre lesiones graves puede ayudar a mejorar las medidas preventivas mediante el desarrollo de protocolos de acción específicos y dirigidos ya que, a diferencia de las personas fallecidas *in situ*, el manejo de pacientes de los otros grupos podría beneficiarse del conocimiento previo de las lesiones graves más frecuentemente generadas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Financiación

La realización de este estudio fue posible gracias a la ayuda a la investigación PI17/00645. Patrocinado como Proyecto de Investigación en Salud 2017 de la Acción Estratégica en Salud. FIS 2018- 2020 y Código INTERREG -POCTEFA- EGAL-URG: EFA

305/19. 2019-2022 Creación de una red operativa para la cooperación transfronteriza en medicina de urgencias y catástrofes.

Contribución de autoría

Conceptualización: EAF, TBO, AES, MFM.

Curación de datos: EAF, AG

Análisis formal: EAF, AG

Redacción – borrador original: EAF

Redacción – revisión y edición: EAF, TBO, AES, MFM

Disponibilidad de datos

Datos no disponibles.

Declaración ética

El protocolo se desarrolló de acuerdo con las normas éticas y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y con medicamentos de Navarra (PI_2020/60). No se requirió consentimiento informado.

BIBLIOGRAFÍA

1. PAPE HC, MOORE EE, MCKINLEY T, SAUAIA A. Pathophysiology in patients with polytrauma. *Injury* 2022; 53(7): 2400-2412. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.04.009>
2. BECK B, SMITH K, MERCIER E, GABBE B, BASSED R, MITRA B et al. Differences in the epidemiology of out-of-hospital and in-hospital trauma deaths. *PLoS ONE* 2019; 14(6): 1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217158>
3. ALBERDI F, GARCÍA I, ATUTXA L, ZABARTE M. Epidemiología del trauma grave. *Medicina Intensiva* 2014; 38(9): 580-588. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.06.012>
4. AYMERICH CANO H, BARREIRO DÍAZ MV, CEGARRA GARCÍA M, CHAYÁN ZAS ML, GARCÍA RÚA R, GÓMEZ TELLO M et al. Curso de soporte vital avanzado en trauma: Manual del alumno 1ª ed; Xunta de Galicia, 2010.
5. ARBIZU FERNÁNDEZ E, ECHARRI SUCUNZA A, GALBETE A, FORTÚN MORAL M, BELZUNEGUI OTANO T. Epidemiology of severe trauma in Navarra for 10 years: out-of-hospital/ in-hospital deaths and survivors. *BMC Emergency Medicine* 2023; 23(1): 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12873-023-00818-6>
6. Committee on Medical Aspects of Automotive Safety. Rating the severity of tissue damage. I. The abbreviated scale. *JAMA* 1971; 215(2): 277-280. <https://doi.org/10.1001/jama.1971.03180150059012>
7. Association for the Advancement for Automotive Medicine. Escala de Lesiones Abreviada 2005. Actualización 2008. Winnipeg, CA: Éditions DesPlaines, 2008.
8. ABAJAS BUSTILLO R, LEAL COSTA C, ORTEGO MATE MDC, ZONFRILLO MR, SEGUÍ GÓMEZ M, DURÁ ROS MJ. Grado de correlación entre las versiones 98 y 2005 (actualización 2008) de la *Abbreviated Injury Scale* (AIS) en la categorización del paciente traumatológico grave. *Emergencias* 2018; 30(1): 41-44.
9. ALI ALI B, LEFERING R, FORTUN MORAL M, BELZUNEGUI OTANO T. Epidemiological comparison between the Navarra Major Trauma Registry and the German Trauma Registry (TR-DGU®). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017; 25(1): 107. <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0453-2>
10. Comisión Europea. Informe de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo. Salvar vidas: impulsar la seguridad de los vehículos en la UE. Informe sobre el seguimiento y la evaluación de las funciones de seguridad avanzadas para vehículos, su rentabilidad y viabilidad con vistas a la revisión de los reglamentos sobre seguridad general de los vehículos y sobre la protección de los peatones y otros usuarios vulnerables de la vía pública. COM(2016) 787 final. Bruselas: CE, 2016. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52016DC0787>
11. PAPE HC, LEFERING R, BUTCHER N, PEITZMAN A, LEENEN L, MARZI I et al. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new “Berlin definition”. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77(5): 780-786. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000453>
12. ALI BA, LEFERING R, MORAL MF, OTANO TB. Validación del modelo de predicción de mortalidad de Navarra y comparación con el *Revised Injury Severity Classification Score II* en los pacientes con traumatismo grave atendidos por el sistema de emergencias de Navarra. *Emergencias* 2018; 30(2): 98-104.
13. ALI ALI B, FORTÚN MORAL M, BELZUNEGUI OTANO T, REYERO DÍEZ D, CASTRO NEIRA M. Escalas para predicción de resultados tras traumatismo grave. *An Sist Sanit Navar* 2017; 40(1): 103-118. <https://doi.org/10.23938/ASSN.001>
14. Gobierno de España. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población. Principales series desde 1971. Población residente por fecha, sexo y edad (a fecha 1 de julio de 2022). <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=31304>.
15. ABAJAS BUSTILLO R, AMO SETIÉN FJ, ORTEGO MATE MDC, SEGUÍ GÓMEZ M, DURÁ ROS MJ, LEAL COSTA C. Predictive capability of the *Injury Severity Score* versus the *New Injury Severity Score* in the categorization of the severity of trauma patients: a cross-sectional observational study. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2020; 46: 903-911. <https://doi.org/10.1007/s00068-018-1057-x>
16. LAVOIE A, MOORE L, LESAGE N, LIBERMAN M, SAMPALIS JS. The *New Injury Severity Score*: A more accurate pre-

- dictor of in-hospital mortality than the injury severity score. *J Trauma Acute Care Surg* 2004; 56(6): 1312-1320. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000075342.36072.EF>
17. NOGUEIRA L, DOMINGUES C, CAMPOS M, SOUSA R. Ten years of new injury severity score (NISS): Is it a possible change? *Rev Lat Am Enfermagem* 2008; 16(2): 314-319. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692008000200022>
 18. OSLER T, BAKER S P, LONG W. A modification of the Injury Severity Score that both improves accuracy and simplifies scoring. *J Trauma Acute Care Surg* 1997; 43(6): 922-926. <https://doi.org/10.1097/00005373-199712000-00009>
 19. STEVENSON M, SEGUI-GOMEZ M, LESCOHIER I, DI SCALA C, MCDONALD-SMITH G. An overview of the Injury Severity Score and the New Injury Severity Score. *Inj Prev* 2001; 7(1): 10-13. <https://doi.org/10.1136/ip.7.1.10>
 20. ZHAO X, ZHANG M, GAN J, XU S, JIANG G. Comparison of the New Injury Severity Score and the Injury Severity Score in multiple trauma patients. *Chinese Journal of Traumatology (English Edition)* 2008; 11(6): 368-371. [https://doi.org/10.1016/S1008-1275\(08\)60074-7](https://doi.org/10.1016/S1008-1275(08)60074-7)
 21. RINGDAL KG, COATS TJ, LEFERING R, DI BARTOLOMEO S, STEEN PA, RØISE O et al. The Utstein template for uniform reporting of data following major trauma: A joint revision by SCANTEM, TARN, DGU-TR and RITG. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2008; 16 (1): 1-19. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-16-7>
 22. BELZUNEGUI T, GRADÍN C, FORTÚN M, CABODEVILLA A, BARBACHANO A, SANZ JA. Major trauma registry of Navarre (Spain): the accuracy of different survival prediction models. *Am J Emerg Med* 2013; 31(9): 1382-1388.
 23. BELZUNEGUI-OTANO T, FORTÚN-MORAL M, REYERO-DÍEZ D, TEIJEIRA-ÁLVAREZ R. Implantado en Navarra el primer registro de politraumatizados de base poblacional en España. *Emergencias* 2013; 25(3): 196-200.
 24. OTTO Q, NOLAN JP, CHAMBERLAIN DA, CUMMINS RO, SOAR J. Utstein style for emergency care - the first 30 years. *Resuscitation* 2021; 163: 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.03.022>
 25. BERSUSKY E, ARZAC ULLA I, LOTERZO LG, RICCIARDI G, ZANOTTI G, PATIÑO JM et al. Insatrucción Ortopédica de Posgrado: Puntajes I. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2022; 87(2): 294-298. <https://doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2022.87.2.1517>
 26. HERNÁNDEZ-TEJEDOR A, GARCÍA-FUENTES C, TORAL-VÁZQUEZ D, CHICO-FERNÁNDEZ M, ALTED-LÓPEZ E. Diferencias en el mecanismo y patrón lesional, gravedad y evolución de los pacientes politraumatizados en función del género. *Med Intensiva* 2008; 32(7): 337-341. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(08\)76211-9](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(08)76211-9)
 27. LI P. Annual Report. *AIMS Energy* 2023; 11(1): 135-139. <https://doi.org/10.3934/energy.2023007>
 28. RECIO-RAMÍREZ JM, AGUILERA-PEÑA M, FERNÁNDEZ-ROMERO E. Ecografía en urgencias. *Emergencias* 2011; 23(6): 498.
 29. CARRERA SIEIRO JC, GONZÁLEZ SALAS N, GARCÍA SAIZ S, FOO GIL K. Utilidad del ultrasonido FAST-E en la monitorización del paciente traumático. *EuroEco* 2020; 9(4): 35-43. <https://euroeco.org/utilidad-del-ultrasonido-fast-e-en-la-monitorizacion-del-paciente-traumatico/>
 30. SCHOENEBERG C, KAUTHER MD, HUSSMANN B, KEITEL J, SCHMITZ D, LENDEMANS S. Gender-specific differences in severely injured patients between 2002 and 2011: Data analysis with matched-pair analysis. *Crit Care* 2013; 17(6): R277. <https://doi.org/10.1186/cc13132>
 31. Dirección General de Tráfico. Casco y cinturón, uso consolidado. *Tráfico y Seguridad Vial* 2023; 255: 58-59. <https://revista.dgt.es/revista/num265/mobile/index.html#p=1>
 32. PECHEVA M, PHILLIPS M, HULL P, O'LEARY R, CARROTHERS A, QUEALLY JM. The impact of frailty in major trauma in older patients. *Injury* 2020; 51(7): 1536-1542. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.04.045>
 33. ALI BA, FORTÚN M, BELZUNEGUI T, IBAÑEZ B, CAMBRA K, GALBETE A. Missing patients in "Major Trauma Registry" of Navarre: incidence and pattern. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2017; 43(5): 671-683. <https://doi.org/10.1007/s00068-016-0717-y>
 34. TAYLOR CA, BELL JM, BREIDING MJ, XU L. Traumatic brain injury-related Emergency Department visits, hospitalizations, and deaths - United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ* 2017; 66(9): 1-16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6609a1>

ANEXO 1. Escala de gravedad elaborada por el equipo investigador a partir de la escala AIS (*Abbreviated Injury Scale*)

Localización de las lesiones		Grado
Cabeza		
1	Cefalea/mareos secundarios al traumatismo craneoencefálico	1
2	Rigidez cervical sin fractura ni luxación	1
3	Laceración cuero cabelludo	1
4	Amnesia del accidente	2
5	Letargia, estupor, obnubilación. Puede ser despertado con estímulo verbal	2
6	Inconsciencia <1 hora	2
7	Fractura simple de bóveda	2
8	Contusión tiroidea	2
9	Lesión de plexo braquial	2
10	Dislocación o fractura de la apófisis espinosa o transversa de vértebras cervicales	2
11	Compresión menor/ fractura (<20%) de vértebra cervical	2
12	Fractura de hioides	2
13	Inconsciencia 1-6 horas	3
14	Inconsciencia <1 hora con déficit neurológico	3
15	Fractura de base craneal	3
16	Fractura de bóveda conminuta o hundimiento	3
17	Contusión cerebral/ hemorragia subaracnoidea	3
18	Laceración de íntima o trombosis de la arteria carótida	3
19	Contusión laríngea o faríngea	3
20	Dislocación o fractura de cuerpo laminar, pedículo o faceta de vértebra cervical	3
21	Aplastamiento de >1 vértebra o 20% de altura anterior	3
22	Inconsciencia 1-6 horas con déficit neurológico	4
23	Inconsciencia 6-24 horas (lesión axonal difusa leve)	4
24	Respuesta adecuada solo al estímulo doloroso	4
25	Fractura craneal con hundimiento >2 cm, desgarro de dura o pérdida de masa	4
26	Hematoma intracraneal subdural o epidural <50 mL	4
27	Lesión incompleta de médula cervical	4
28	Aplastamiento laríngeo	4
29	Laceración/trombosis de arteria carótida con déficit neurológico	4
30	Fractura de base craneal en bisagra	4
31	Inconsciencia con movimientos inapropiados	5
32	Inconsciencia >24 horas (lesión axonal difusa moderada o grave)	5
33	Lesión de tronco	5
34	Hematoma intracraneal subdural o epidural >50 mL	5
35	Lesión completa de médula cervical de C4 o más baja	5
36	Rotura de cartílagos tiroideos y/o cricoides	5
37	Fractura aplastamiento	6
38	Aplastamiento/ laceración de tronco cerebral	6
39	Decapitación	6
40	Aplastamiento de médula, laceración o transección total, con o sin fractura de C3 o superior	6

Localización de las lesiones		Grado
Cara		
41	Abrasión corneal	1
42	Laceración de lengua	1
43	Fractura nasal o de rama mandibular	1
44	Fractura dental, avulsión o dislocación	1
45	Fractura cigomática, orbitaria, cuerpo mandibular o subcondilar	2
46	Fractura tipo Lefort I	2
47	Laceración de esclera o córnea	2
48	Laceración de nervio óptico	3
49	Fractura tipo Lefort II	3
51	Fractura tipo Lefort III	4
Tórax		
52	Fractura costal	1
53	Rigidez columna dorsal	1
54	Contusión de caja torácica	1
55	Contusión esternal	1
56	Fractura de 2-3 costillas	2
57	Fractura esternal	2
58	Dislocación o fractura de espinosa o proceso transversal de espina dorsal	2
59	Aplastamiento menor, fractura de <20% vertebral dorsal	2
60	Contusión o laceración pulmonar (1 lóbulo)	3
61	Hemo- o neumotórax unilateral (<1.000 mL)	3
62	Rotura de diafragma. Fractura >3 costillas	3
63	Lesión de íntima, laceración menor o trombosis de arteria innominada o subclavia	3
64	Quemadura menor por inhalación	3
65	Dislocación o fractura de cuerpo laminar, pedículo o faceta de vértebra dorsal	3
66	Fractura aplastamiento de >1 vértebra dorsal o más del 20 % de la altura	3
67	Contusión de médula con signos neurológicos transitorios	3
68	Volet costal <5 costillas	3
69	Contusión o laceración pulmonar multilobar	4
70	Hemo/neumomediastino. Hemo/neumotórax bilateral	4
71	Volet costal >5 costillas. Contusión miocárdica	4
72	Neumotórax a tensión. Hemotórax >1.000 mL	4
73	Fractura traqueal. Desgarro de la íntima (aorta)	4
74	Laceración mayor de arteria subclavia o innominada	4
75	Síndrome medular incompleto	4
76	Hemo- o neumotórax unilateral (>1.000 mL)	4
77	Laceración menor aorta (íntima)	4
78	Rotura diafragmática	4
79	Laceración mayor de aorta (con hemorragia confinada a mediastino)	5
80	Laceración cardíaca	5
81	Rotura bronquial o de tráquea	5
82	Volet costal bilateral/ quemaduras por inhalación, requiriendo ventilación mecánica	5
83	Separación laringo-traqueal	5
84	Laceración pulmonar multilobar con hemotórax a tensión o hemotórax >1.000 mL	5
85	Laceración o lesión medulares completa	5
86	Ruptura auricular	5
87	Laceración mayor de aorta (con hemorragia no confinada a mediastino)	6
88	Aplastamiento masivo de tórax	6
89	Ruptura ventricular	6

Localización de las lesiones		Grado
Abdomen		
90	Abrasión/contusión superficial/ laceración de escroto, vagina, vulva, periné	1
91	Rigidez de espina lumbar	1
92	Hematuria	1
93	Contusión superficial/laceración estómago, mesenterio, vejiga, uréter, uretra.	2
94	Contusión menor, laceración de riñón, hígado, bazo, páncreas.	2
95	Contusión de duodeno, colon.	2
96	Dislocación o fractura de espinal o proceso transverso de vértebra lumbar	2
97	Fractura aplastamiento menor (<20%) vértebra lumbar	2
98	Lesión de raíz de nervio	2
99	Laceración superficial duodeno, colon, recto	3
100	Perforación intestino delgado, mesenterio, vejiga, uréter, uretra	3
101	Contusión mayor o laceración menor con implicación de vasos mayores o >1.000 mL de riñón, hígado, bazo, páncreas	3
102	Laceración menor de arteria o vena ilíaca	3
103	Hematoma retroperitoneal	3
104	Dislocación o fractura de cuerpo laminar, faceta o pedículo de vértebra lumbar	3
105	Fractura aplastamiento >1 vértebra o >20% de su altura anterior	3
106	Contusión medular con signos neurológicos transitorios	3
107	Perforación de estómago, duodeno, colon, recto	4
108	Perforación con pérdida de tejido estómago, vejiga, intestino delgado, uréter	4
109	Laceración hepática mayor	4
110	Laceración mayor de arteria o vena ilíaca	4
111	Síndrome medular incompleto	4
112	<i>Abruptio</i> placenta	4
113	Laceración mayor con pérdida de tejido o gran contaminación de duodeno, colon, recto	5
114	Rotura compleja hepática, bazo, riñón, páncreas	5
115	Lesión medular completa	5
116	Transección de torso	6
Extremidades/anillo pélvico		
117	Contusión de codo, hombro, rodilla, tobillo	1
118	Fractura/luxación de dedos	1
119	Esguinces	1
120	Fractura de húmero, radio, cúbito, rótula, tibia, clavícula, escápula, carpo, metacarpo, calcáneo, tarso, metatarso, rama púbica o fractura pélvica	2
121	Luxación de codo, hombro, mano...	2
122	Laceración mayor de músculo, tendones	2
123	Laceración menor/desgarro de íntima de arteria axilar, braquial, poplítea	2
124	Laceración menor/desgarro de íntima en vena axilar, poplítea, femoral	2
125	Fractura pélvica conminuta	3
126	Fractura abierta de húmero, radio, cúbito o tibia	3
127	Fractura de fémur	3
128	Luxación de rodilla, tobillo, cadera, codo. Amputación por debajo rodilla o en extremidades superiores	3
129	Rotura ligamentos rodilla. Laceración nervio ciático	3
130	Laceración menor/desgarro de íntima de arteria femoral	3
131	Laceración mayor/trombosis arteria axilar o poplítea, vena axilar, poplítea o femoral	3
132	Amputación antebrazo	3
133	Fractura aplastamiento pélvico	4
134	Amputación/Síndrome de aplastamiento traumático por encima de rodilla	4
135	Laceración mayor de arteria femoral o braquial	4
136	Amputación brazo	4
137	Fractura aplastamiento pélvica abierta	5

Localización de las lesiones		Grado
Externo		
138	Abrasión/contusiones <26 cm en cara/manos, <51 cm en cuerpo	1
139	Laceraciones superficiales <6 cm en cara/manos <11 cm en cuerpo	1
140	Quemadura de primer grado	1
141	Quemaduras de 2º o 3º grado <10%	1
142	Abrasión/contusiones <25 cm en cara/manos, >50% en cuerpo	2
143	Laceración >5 cm en cara/manos, >10 cm en cuerpo	2
144	Quemaduras de 2º o 3º grado del 10-19% de superficie corporal	2
145	Quemaduras de 2º o 3º grado del 20-29% de superficie corporal	3
146	Quemaduras de 2º o 3º grado del 30-39% de superficie corporal	4
147	Quemaduras de 2º o 3º grado del 40-89% de superficie corporal	5
148	Quemaduras de 2º o 3º grado de más del 89% de superficie corporal	6

ORIGINAL ARTICLES

Higher microRNA-221 and lower microRNA-451 expression are associated with poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma

La expresión aumentada de microRNA-221 y disminuida de microRNA-451 se relaciona con mal pronóstico en pacientes con carcinoma papilar de tiroides

Jiawei Wu, Weimin Sun, Jingyao Shen, Liping Hu

ABSTRACT

Background. To analyze the relationship between serum microRNA-221 and microRNA-451 relative expression and the pathological features and prognosis of patients with thyroid papillary carcinoma.

Methods. Cross-sectional study that included 120 patients with papillary thyroid cancer treated at the hospital and 120 healthy volunteers selected as the control group who underwent physical examination at the same centre. The relative expression levels of microRNA-221 and microRNA-451 were compared between the thyroid papillary carcinoma group (prior to treatment) and the control group. Additionally, microRNA-221 and microRNA-451 expression levels were analyzed in patients with papillary thyroid carcinoma across different pathological characteristics.

Results. Serum microRNA-221 relative levels were significantly higher ($p < 0.001$) in the papillary carcinoma group compared to the control group, while microRNA-451 levels were higher in the control group ($p < 0.001$). In the papillary carcinoma group, microRNA-221 expression was significantly higher in patients with extracapsular invasion ($p < 0.001$), lymphatic metastasis ($p = 0.003$), and poor prognosis ($p < 0.001$). Conversely, microRNA-451 expression was significantly lower ($p < 0.001$) in patients with extracapsular invasion, lymphatic metastasis, and poor prognosis. In the multivariate logistic regression analysis, morphological features suggestive of an aggressive clinical behavior (extracapsular invasion and lymphatic metastasis) were related to high expression of microRNA-221 and low expression of microRNA-451 in patients with thyroid papillary carcinoma ($p < 0.001$).

Conclusions. Serum microRNA-221 and microRNA-451 expression levels are significantly higher and lower, respectively, in patients with papillary thyroid carcinoma, particularly in patients with morphological features suggestive of an aggressive clinical behavior (extracapsular invasion and lymphatic metastasis) and, therefore, of a poor prognosis.

Keywords. microRNA-451. microRNA-221. Thyroid papillary carcinoma. Pathological features. Prognosis.

RESUMEN

Fundamento. Analizar la relación entre la expresión sérica relativa de microRNA-221 y microRNA-451 y las características patológicas y el pronóstico de pacientes con carcinoma papilar de tiroides.

Metodología. Estudio transversal que incluyó 120 pacientes con carcinoma papilar de tiroides tratados en el hospital y 120 voluntarios sanos que se sometieron a un examen físico en el mismo centro (grupo control). Los niveles de expresión relativa de microRNA-221 y microRNA-451 se compararon entre el grupo con carcinoma papilar de tiroides (previo al inicio del tratamiento) y el grupo control, así como entre pacientes con diferentes características patológicas.

Resultados. Los niveles de microRNA-221 estaban más elevados ($p < 0,001$) en el grupo con carcinoma papilar de tiroides, mientras los niveles de microRNA-451 fueron mayores en el grupo control ($p < 0,001$). Los niveles de microRNA-221 eran más altos en pacientes con carcinoma papilar de tiroides con invasión extracapsular ($p < 0,001$), metástasis linfáticas ($p = 0,003$) y mal pronóstico ($p < 0,001$). Los niveles de microRNA-451 fueron significativamente menores ($p < 0,001$) en pacientes con invasión extracapsular, metástasis linfáticas y mal pronóstico. Tanto la invasión extracapsular como las metástasis linfáticas, características sugestivas de un comportamiento clínico agresivo, se asociaron a alta expresión de microRNA-221 y a baja expresión de microRNA-451 en pacientes con carcinoma papilar de tiroides (regresión logística múltiple; $p < 0,001$).

Conclusión. La expresión sérica relativa de microRNA-221 está aumentada y la de microRNA-451 disminuida en pacientes con carcinoma papilar de tiroides, especialmente en aquellos con características patológicas sugestivas de un comportamiento clínico más agresivo y, por tanto, de peor pronóstico (invasión extracapsular y metástasis linfáticas).

Palabras clave. microRNA-451. microRNA-221. Carcinoma papilar de tiroides. Características patológicas. Pronóstico.

Medical College of Yangzhou University. Xuyi Clinical College. Department of General Surgery. Yangzhou. China. 

Corresponding author:

Hu Liping [huliping5820@163.com]

Citation:

Wu J, Sun W, Shen J, Hu L. Higher microRNA-221 and lower microRNA-451 expression are associated with poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. An Sist Sanit Navar 2024; 47(2): e1086.

<https://doi.org/10.23938/ASSN.1086>

Received: March 26, 2024 • Reviewed: May 9, 2024 • Accepted: June 26, 2024



© 2024 Government of Navarre. Open Access article distributed under Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International. Published by the Department of Health of the Government of Navarre. 

INTRODUCTION

Thyroid cancer is a common malignant tumor with a steadily increasing incidence. Papillary thyroid carcinoma (PTA) is the most common histotype of thyroid cancer¹. Overall, PTA is characterized by indolent biological behaviors, with clinical symptoms developing over time in most cases. However, some patients may develop aggressive tumors that often invade surrounding tissues such as the cervical trachea, thyroid capsule, cervical esophagus, anterior cervical strap muscles, recurrent laryngeal nerve, and larynx, with early lymph node metastasis and distant metastasis, leading to a relatively high mortality rate^{2,3}. Therefore, actively seeking molecular markers to predict the pathological characteristics and prognosis of PTA is key. Identifying these markers can facilitate early detection of pathological features and outcomes in patients, enabling the timely implementation of targeted and effective treatments.

MicroRNAs (microRNAs) are a class of endogenous non-coding small RNAs typically consisting of 19-23 nucleotides that can negatively regulate gene expression. They can bind to the 3'-untranslated region of target mRNAs, leading to either mRNA degradation or inhibition of protein translation⁴. As important regulators of gene expression, microRNAs play crucial roles in various biological processes, including angiogenesis, cell growth, proliferation, metastasis, and apoptosis. These processes are key to the development and progression of cancer⁵. Studies have demonstrated that microRNAs play significant roles in the occurrence and progression of malignant tumors, including thyroid cancer, breast cancer, and lung cancer. Additionally, microRNAs have the potential to serve as diagnostic markers for certain malignancies⁶⁻⁸.

microRNA-221 is part of the miR-221/222 cluster on the X chromosome and is known for regulating oncogenes and tumor suppressors, including p27^{kip1}, which contributes to cancer progression⁹. microRNA-451 is part of the miR-144/451 cluster located on chromosome 17q11.22. It is involved in tumor suppression and regulates the AMPK/mTOR pathway¹⁰. Both microRNA-221 and microRNA-451 are important members of the microRNA family and are abnormally expressed in patients with thyroid cancer, making them valuable important biological indicators for diagnosing the disease^{11,12}.

microRNA-221 is a primary transcript mainly derived from coding genes and is aberrantly expressed in various tumors. It can regulate tumor metastasis¹³. Previous studies have shown the crucial role of microRNAs in cancer progression, prognosis, and their potential as therapeutic targets. microRNA-221 is known to promote tumor growth and metastasis, while microRNA-451 acts as a tumor suppressor. These regulatory functions underscore the significance of our study. Understanding the expression and impact of microRNA-221 and microRNA-451 in thyroid papillary carcinoma could lead to the development of improved prognostic markers and more effective therapeutic strategies.

Existing studies have primarily focused on the diagnostic value of microRNA-221 and microRNA-451 in thyroid cancer. The goal of this study was to investigate the relationship between serum expressions of microRNA-221 and microRNA-451 and the pathological characteristics and prognosis in PTA patients. Specifically, we aimed to compare the differences in microRNA-221 and microRNA-451 expression levels among PTA patients with varying pathological characteristics and prognoses.

MATERIALS AND METHODS

Cross-sectional study performed in Xuyi Clinical College, Medical College of Yangzhou University, China, from May 2018 to May 2022.

Patients who met the diagnostic criteria for papillary thyroid carcinoma⁴ confirmed by pathological examination and were treated at the hospital during the study period were selected. Inclusion criteria were: patients aged ≥ 18 years with complete clinical data who had not received chemoradiotherapy or immunotherapy. Exclusion criteria: patients with mental comorbidities, other malignant tumors, circulatory system diseases, diabetes, systemic infection, immune system diseases, thyroid dysfunction, nodular goiter, thyroiditis or thyroid adenoma disease, lactating or pregnant women, infectious diseases, or/and with kidney, liver, heart, and other dysfunctions.

The control group consisted of healthy volunteers who underwent physical examinations at our hospital during the study. Inclusion criteria were: healthy patients with no mental comorbidities or malignant tumors, and complete clinical data.

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Xuyi Clinical College, Medical College of Yangzhou University Ethics Committee (LLKSSC2018-10).

Prior receiving treatment, 5 mL of fasting venous blood was collected from each patient. The samples were then centrifuged for 20 minutes using a centrifuge with a centrifugation radius of 10 cm at 1500 rpm. After centrifugations, serum samples were collected and stored at -20 °C until testing.

Next, total RNA was isolated from the serum samples using the TRIzol kit (Thermo Fisher Scientific) according to the manufacturer's instructions. The concentration and purity of the total RNA were confirmed using a UV-Vis spectrophotometer (Shanghai Aucy Scientific Instruments Co. Ltd, UV1800PC). Two µg of total RNA were taken, 1 µg for reverse

transcription using the reverse transcription kit (Thermo Fisher Scientific,) to generate cDNA. The reverse transcription product was then amplified by PCR using small nuclear U6 as the internal reference gene (MonScriptRTIIIAll-in-One Mix with dsDNase, Monad) for data normalization. PCR was performed with an initial pre-denaturation at 95° for 5 minutes, followed by 32 cycles with the following conditions: denaturation at 95° for 15 s, restitution at 56° for 20 s, extension at 72° for 45 s. Each sample was run in triplicate. The relative expression levels of microRNA-221 and microRNA-451 were calculated comparing the expression of these microRNAs in PTA patients to those in the healthy control group using the $2^{-\Delta\Delta C}$ method¹⁰. The primer sequences of microRNA-221, microRNA-451, and the internal reference are shown in table 1.

Table 1. Sequences of DNA primers used to detect cDNA from microRNAs

	Forward primer sequence	Reverse primer sequence
microRNA		
221	5'-CAGCATACATGATTCTTGTGA-3'	5'-CTTTGGTGTTTGAGATGTTTGG-3'
451	5'-GATCAAGGGGTTTTGGCTTT-3'	5'-GTTGTCCATGGACCTA-3'
Internal reference		
U6	5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3'	5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'

The following data were collected:

- Demographic: sex (male, female) and age (<40, ≥40 years).
- Pathological: diameter of the tumor (≤2 cm, >2 cm), extracapsular invasion (yes, no), TNM stage (I-II, III-IV), lymphatic metastasis (yes, no).
- Prognostic: poor prognosis (experiencing recurrence, tumor metastasis, or death after 1 year of follow-up), good prognosis (otherwise).

The outcome measures included the relative expression levels of microRNA-221 and microRNA-451, which were compared between PTA patients and the healthy control group, as well as among PTA patients with different pathological characteristics and prognosis.

SPSS 23.0 software was used for the collation and analysis of the statistical data. The Kolmogorov-Smirnov test was applied to determine whether the sample data conformed to a normal distribution. Quantitative variables were expressed as

mean and standard deviation (SD) from the three replicates for each sample and compared using an independent sample t-test. Categorical data were expressed as frequency and percentage and compared using the χ^2 test. The effects of the variables on microRNA-221 and microRNA-451 expression were analyzed using multivariate logistic regression, reported as *odds ratio* (OR) with their 95% confidence interval (95% CI). A two-tailed p-value <0.05 was considered statistically significantly.

RESULTS

One hundred and twenty patients with PTA and 120 healthy volunteers as the control group were included in this study.

There were no statistical differences between the PTA and control groups in terms of sex (67.5 vs 69.2% females) and mean age (47.57 years, SD: 3.64, range: 18-82 vs 47.15 years, SD: 3.46, range: 19-84), indicating that the groups were comparable.

The Kolmogorov-Smirnov test confirmed that quantitative variables followed a normal distribution.

The PTA group exhibited higher mean serum microRNA-221 levels (8.50; SD: 1.45 vs 2.49; SD: 0.63; $p < 0.001$) and lower levels of microRNA-451 (0.87; SD: 0.17 vs 3.23; SD: 0.57; $p < 0.001$) compared to the healthy control group.

There were no significant differences in the relative expression levels of microRNA-221 and

microRNA-451 among PTA patients with different age, sex, tumor diameters, and TNM stages (Table 2). However, patients with morphological features suggestive of aggressive clinical behavior, such as extracapsular invasion and lymphatic metastasis, exhibited higher levels of microRNA-221 and lower levels of microRNA-451. Conversely, PTC patients with a good prognosis showed low expression of microRNA-221 and high expression of microRNA-451 (Table 2).

Table 2. Relative expression levels of microRNA-221 and microRNA-451 in patients with papillary thyroid carcinoma across different variables

Variable	n (%)	microRNA-221	p	microRNA-451	p
Sex					
Male	39 (32.5)	8.65 (1.51)	0.561	0.88 (0.18)	0.597
Female	81 (67.5)	8.83 (1.62)		0.90 (0.20)	
Age (years)					
< 40	78 (65.0)	8.73 (1.57)	0.713	0.85 (0.17)	0.524
≥ 40	42 (35.0)	8.62 (1.53)		0.87 (0.15)	
Tumor diameter (cm)					
≤ 2cm	49 (40.8)	8.59 (1.75)	0.52	0.86 (0.19)	0.173
> 2cm	71 (59.2)	8.81 (1.89)		0.82 (0.13)	
Extracapsular invasion					
Yes	69 (57.5)	8.93 (1.83)	<0.001	0.79 (0.17)	< 0.001
No	51 (42.5)	7.95 (1.27)		0.92 (0.21)	
TNM Stage					
I-II	73 (60.8)	8.32 (1.61)	0.652	0.88 (0.18)	0.344
III-IV	47 (39.2)	8.46 (1.72)		0.85 (0.15)	
Lymphatic metastasis					
Yes	42 (35.0)	9.15 (2.15)	0.003	0.65 (0.13)	< 0.001
No	78 (65.0)	8.02 (1.61)		0.94 (0.22)	
Prognosis					
Good	87 (72.5)	7.15 (1.05)	< 0.001	1.24 (0.31)	< 0.001
Poor	33 (27.5)	9.72 (2.21)		0.61 (0.15)	

TNM: classification of tumors based on tumor size (T), lymph node affection (N), and presence of metastasis (M).

Extracapsular invasion and lymphatic metastasis continued to be statistically significant in the multivariate logistic regression analysis, identified as independent prognostic factors associated with high relative expression of microRNA-221 and low relative expression of microRNA-451 (Table 3).

Table 3. Relationship between clinical and pathological characteristics and the expression levels of microRNA-221 and microRNA-451 in patients with papillary thyroid carcinoma*

Pathological features	microRNA-221		microRNA-451	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Extracapsular invasion	2.847 (1.240-22.644)	0.001	1.463 (1.150-16.865)	< 0.001
Lymphatic metastasis	3.143 (1.120-8.822)	0.003	4.929 (1.680-14.458)	< 0.001

* Final model of logistic multivariate analysis

DISCUSSION

microRNAs are a class of evolutionarily highly conserved non-coding small RNA molecules, typically 20-24 nucleotides in length. They are transcribed from DNA but are not translated into proteins. microRNAs bind to sequences in the 3'-untranslated region of target genes inhibiting protein translation and silencing these genes either by inducing mRNA degradation or by directly interfering with translation. Approximately 30% of protein-coding genes are regulated by microRNAs with individual microRNAs able to regulate up to 100 target genes. *In vivo*, microRNAs play a significant role in a range biological processes (e.g., differentiation, proliferation, apoptosis, etc.). Previous studies have revealed an association between abnormal non-coding genes and the occurrence and progression of tumors. Since Calin *et al.* first reported the association between microRNA abnormalities and tumors in 2004, increasing evidence has shown that microRNAs play a significant role in the occurrence and progression of malignancies and can even serve as diagnostic markers for certain malignant cancers^{11,12}.

microRNA-221, a primary transcript mainly transcribed from coding genes, is aberrantly expressed in various tumors and participates in the regulation of tumor metastasis¹³. In this study, serum levels of microRNA-221 in the PTA group are higher compared to the healthy control group, with elevated expression observed in patients with lymph node metastasis, extracapsular invasion, and poor prognosis. These results may be attributed to the ability of microRNA-221 to inhibit the expression of relevant target genes, thereby promote tumor occurrence, development, or invasion and metastasis. Previous studies support these findings, showing that microRNA-221 enhances the metastatic potential of cancer cells by down-regulating inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs)¹⁴. Additionally, microRNA-221 inhibits the expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{kip1}, allowing cancer cells to bypass the G1/S phase arrest and continue proliferating¹⁵. Moreover, microRNA-221 can also inhibit the expressions of PTEN and TIMP3, promoting cancer cell invasion and metastasis¹⁶. Consistent with this study's finding, Yip *et al.*¹⁷ reported significant correlation between microRNA-221 expression and the invasiveness of thyroid cancer. These findings

collectively suggest that microRNA-221 plays a crucial role in the aggressiveness of thyroid papillary carcinoma, underscoring its potential as both a prognostic marker and a therapeutic target.

We show that PTA patients have lower levels of microRNA-451 compared to healthy controls, and those with lymph node metastasis, extracapsular invasion, and poor prognosis exhibit reduced microRNA-451 expression. microRNA-451, located on chromosome 17q11.22, has a completely conserved sequence. It is directly processed into its mature form by AGO, without the need for ribonucleases and is found to be poorly expressed in various malignant tumors¹⁸. For example, Liu *et al.*¹⁹ found that microRNA-451 was significantly down-regulated in nasopharyngeal carcinoma, with the extent of down-regulation positively correlated with poor prognosis. Other researchers have reported that microRNA-451 is significantly down-regulated in colorectal cancer, where it inhibits tumor cell growth, proliferation, and invasion by inactivating the PI3K/AKT pathway. Additionally, it can suppress tumor cell proliferation and migration by activating the AMPK pathway^{20,21}. Wang *et al.*²² concluded that microRNA-451 regulates cell proliferation by inhibiting the MIF oncogene, a potential target gene of microRNA-451. Therefore, the low expression of microRNA-451 in PTA may promote the occurrence and progression of thyroid cancer by up-regulating the target gene MIF, activating the PI3K/AKT pathway, and inhibiting the AMPK pathway. microRNA-221 and microRNA-451 detection has significant clinical implications. Increased levels of microRNA-221 and decreased levels of microRNA-451 in serum can serve as biomarkers for the early detection and prognosis of thyroid papillary carcinoma. Identifying aggressive pathological features in the patient, allows clinicians to tailor treatment strategies more effectively, potentially improving patient outcomes. These microRNAs may be explored as therapeutic targets, offering new avenues for treatment interventions aimed at modulating their expression to inhibit tumor progression and metastasis.

This study has some limitations. Firstly, with only a few microRNAs types included, it remains unclear whether incorporating additional microRNAs could provide further insight into the pathological characteristics and prognosis of PTA. Secondly, the study excluded patients with other malignant

tumors, circulatory system diseases, diabetes, systemic infections, and immune system diseases, which limits its generalizability and applicability. Thirdly, study's small sample size requires further validation through an expanded cohort. Moreover, we did not investigate the specific genes regulated by microRNA-221 and microRNA-451. Identifying these target genes using bioinformatics tools would provide deeper insight into their roles in thyroid papillary carcinoma. We recommend pursuing this approach in future research.

In conclusion, PTA patients exhibit high serum levels of microRNA-221 and low levels of microRNA-451. Abnormal expression of both microRNA-221 and microRNA-451 in PTA patients is associated with lymphatic metastasis and extracapsular invasion, indicating a strong correlation with poor prognosis. The relative serum level of microRNA-221 and microRNA-451 are valuable for predicting the pathological characteristics and outcomes of PTA, making them potential biomarkers for assessing tumor pathology and prognosis.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The authors declare that they have not received external funding to carry out this study.

Author Contributions

Conceptualization: LH
Data curation: JW, WS, JS
Formal Analysis: JW, WS, JS
Writing - original draft: JW, WS, JS, LH
Writing - review & editing: JW, WS, JS, LH

Data availability

Data are available under reasoned petition to the corresponding author.

Ethic statement

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Xuyi Clinical College, Medical College of Yangzhou University Ethics Committee (LLKSSC2018-10).

REFERENCES

- FILETTI S, DURANTE C, HARTL D, LEBoulLEUX S, LOCATI LD, NEWBOLD K et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1856-1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>
- MIN Y, HUANG Y, WEI M, WEI X, CHEN H, WANG X et al. Preoperatively predicting the central lymph node metastasis for papillary thyroid cancer patients with Hashimoto's thyroiditis. *Front Endocrinol* 2021; 12: 713475. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.713475>
- YU J, DENG Y. Lymph node metastasis prediction of papillary thyroid carcinoma based on transfer learning radiomics. *Nat Commun* 2020; 11(1): 4807. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18497-3>
- MOHR AM, MOTT JL. Overview of microRNA biology. *Semin Liver Dis* 2015; 35(1): 3-11. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1397344>
- SEMPERE LF, AZMI AS. MicroRNA-based diagnostic and therapeutic applications in cancer medicine. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2021; 12(6): e1662. <https://doi.org/10.1002/wrna.1662>
- CELA KOVSKY P, KOVARIKOVA H, CHROBOK V, MEJZLIK JL, VOSMIKOVA H, CHMELAROVA M et al. microRNA deregulation in papillary thyroid cancer and its relationship with BRAF V600E mutation. *In vivo* 2021; 35(1): 319-323. <https://doi.org/10.21873/in vivo.12262>
- DAVEY MG, DAVIES M, LOWERY A, LOWERY AJ, MILLER N, KERIN MJ et al. The role of microRNA as clinical biomarkers for breast cancer surgery and treatment. *Int J Mol Sci* 2021; 22(15). <https://doi.org/10.3390/ijms22158290>
- IQBAL MA, ARORA S, PRAKASAM G, CALIN GA, SYED MA. MicroRNA in lung cancer: role, mechanisms, pathways and therapeutic relevance. *Mol Aspects Med* 2019; 70: 3-20. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.003>
- SHARMA PC, GUPTA A. MicroRNAs: Potential biomarkers for diagnosis and prognosis of different cancers. *Transl Cancer Res* 2020; 9(9): 5798-5818. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-1294>
- KHORDADMEHR M, JIGARI-ASL F, EZZATI H, SHAHBAZI R, DADREDDINI S, DAFAEI S et al. A comprehensive review on miR-451: A promising cancer biomarker with therapeutic potential. *J Cell Physiol* 2019; 234(12): 21716-21731. <https://doi.org/10.1002/jcp.28888>
- CALIN GA, SEVIGNANI C, DUMITRU CD, CROCE CM. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(9): 2999-3004. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307323101>
- KANEMARU H, FUKUSHIMA S, YAMASHITA J, HONDA N, OYAMA R, KAKIMOTO A et al. The circulating microRNA-221 level in patients with malignant melanoma as a new tumor marker. *J Dermatol Sci* 2011; 61(3): 187-193. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.12.010>
- LIANG L, ZHENG X, HU M, CUI Y, ZHONG Q, WANG S et al. MicroRNA-221/222 in thyroid cancer: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018; 484: 284-292. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.06.012>

14. GYORKI DE, UNTCH B, TUTTLE RM, SHAHA AR. Prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid cancer: an assessment of the evidence. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(7): 2285-2289. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2897-6>
15. SURESH R, SETHI S, ALI S, GIORGADZE T, SARKAR FH. Differential expression of microRNAs in papillary thyroid carcinoma and their role in racial disparity. *J Cancer Sci Ther* 2015; 7(5): 145-154. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000340>
16. DI PAOLO D, PONTIS F, MORO M, CENTONZE G, BERTOLINI G, MILIONE M et al. Cotargeting of miR-126-3p and miR-221-3p inhibits PIK3R2 and PTEN, reducing lung cancer growth and metastasis by blocking AKT and CXCR4 signalling. *Mol Oncol* 2021; 15(11): 2969-2988. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13036>
17. YIP L, KELLY L, SHUAI Y, ARMSTRONG MJ, NIKIFOROV Y, CARTY SE et al. MicroRNA signature distinguishes the degree of aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(7): 2035-2041. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1733-0>
18. BAI H, WU S. miR-451: A novel biomarker and potential therapeutic target for cancer. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 11069-11082. <https://doi.org/10.2147/OTT.S230963>
19. LIU N, JIANG N, GUO R, JIANG W, HE Q, XU Y et al. MiR-451 inhibits cell growth and invasion by targeting MIF and is associated with survival in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Cancer* 2013; 12(1): 123. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-123>
20. GODLEWSKI J, BRONISZ A, NOWICKI M O, CHIOCCA A, LAWLER S. microRNA-451: A conditional switch controlling glioma cell proliferation and migration. *Cell cycle (Georgetown, Tex)* 2010; 9(14): 2742-2748
21. KIM Y, ROH S, LAWLER S, FRIEDMAN A. miR451 and AMPK mutual antagonism in glioma cell migration and proliferation: a mathematical model. *PloS One* 2011; 6(12): e28293. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028293>
22. WANG Z, ZHANG H, ZHANG P, LI J, SHAN Z, TENG W. Upregulation of miR-2861 and miR-451 expression in papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *Med Oncol* 2013; 30(2): 577. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0577-9>

SHORT ORIGINAL ARTICLES

A new midline closure technique without skin sutures: Long-term outcomes of primary repair of pilonidal sinus disease

Nueva técnica de cierre de la línea media sin suturas cutáneas: resultados a largo plazo de la reparación primaria del seno pilonidal

Hüseyin Taş¹, Furkan Karahan²

ABSTRACT

Background. Currently, the focus regarding pilonidal sinus disease is put on the treatment techniques. The aim of the study is to compare postoperative long-term complications and recurrence of two surgical techniques.

Material and methods. From February 2015 to December 2020, male patients with pilonidal sinus disease attended at two general surgery outpatient centers were randomly assigned to either Group 1 (n=80; excision and primary closure) or Group 2 (n=80; excision and midline closure without skin sutures). Patients with recurrent or complicated pilonidal sinus or with prior surgical procedures were excluded from the study. Intergroup postoperative results and recurrence throughout the follow-up period were analyzed.

Results. Significant decrease ($p<0.001$) in the duration of the surgical procedure (35 to 25 minutes), length of hospital stay (one day to the day of the surgery), and of the time required to return to work (15 to 12 days) was seen for Group 2 patients. The complication rate (wound infection and seroma) was lower in Group 2 compared to Group 1 ($n = 3$; 3.7% vs $n = 10$; 12.5%; $p = 0.014$). During the five-year mean follow-up, five patients (6.2%) in Group 1 had recurrence compared to none in Group 2 ($p = 0.023$).

Conclusions. Midline primary closure method without skin sutures – easy to learn and implement and has no complication or recurrence in the long-term follow-up – may be an ideal method in cases where excision and primary repair is planned, especially in patients with sinus orifices located in the midline.

Keywords. Sinus Pilonidal. Wound Closure Techniques. Sutureless Surgical Procedures. Treatment Outcome.

RESUMEN

Fundamento. Hoy en día, el foco sobre la enfermedad del seno pilonidal se centra en las técnicas de tratamiento. El objetivo del estudio es comparar dos técnicas quirúrgicas diferentes respecto a las complicaciones posoperatorias y la recidiva a largo plazo.

Metodología. Estudio longitudinal de pacientes masculinos que acudieron a la clínica ambulatoria de cirugía general desde febrero de 2015 hasta diciembre de 2020 por enfermedad del seno pilonidal. Los pacientes se aleatorizaron en Grupo 1 (n=80, escisión más cierre primario) y Grupo 2 (n=80, escisión más cierre de la línea media sin suturas cutáneas) y se compararon los resultados postoperatorios y las recidivas durante el seguimiento. Se excluyeron los pacientes con sinus pilonidal recurrente o complicado o con cirugía previa.

Resultados. Los pacientes del Grupo 2 mostraron un tiempo significativamente menor ($p<0,001$) de cirugía (25 minutos vs 35), de estancia hospitalaria (0 vs 1 día) y de baja médica (12 días vs 15). La frecuencia de complicaciones (infección y seroma) fue menor que en el Grupo 1 (3,7% vs 12,5%; $p=0,014$). Durante los cinco años de seguimiento medio, cinco pacientes del Grupo 1 recidivaron (6,2%) frente a ninguno del Grupo 2 ($p=0,023$).

Conclusiones. El cierre primario de la línea media sin suturas cutáneas, fácil de aprender e implementar y que no presenta complicaciones ni recidivas en el seguimiento a largo plazo, puede ser un método ideal en los casos en los que se planifica escisión más reparación primaria, especialmente en aquellos con orificios sinusales ubicados en la línea media.

Palabras clave. Seno Pilonidal. Técnicas de Cierre de Heridas. Procedimientos Quirúrgicos sin Sutura. Resultado del Tratamiento.

1. Department of General Surgery, Izmir Katip Celebi University Atatürk Education and Research Hospital. Izmir. Turkey. 
2. Erciş Şehit Rıdvan Çevik State Hospital. Department of General Surgery. Van. Turkey

Corresponding author:

Furkan Karahan [furkantosun@gmail.com]

Cite as:

Taş H, Karahan F. A new midline closure technique without skin sutures: Long-term outcomes of primary repair of pilonidal sinus disease. An Sist Sanit Navar 2024; 47(2): e1073

<https://doi.org/10.23938/ASSN.1073>

Received: January 4, 2024 • Revised: February 16, 2024 • Accepted: March 3, 2024



© 2024 Government of Navarre. Open Access article distributed under Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International. Published by the Department of Health of the Government of Navarre. 

INTRODUCTION

Pilonidal sinus is a condition most commonly found in the hair follicles of the natal cleft of the sacrococcygeal area. It was first described by Mayo¹ and Hodge introduced the name *pilonidal* (*pilus* meaning hair and *nidus* meaning core in Latin)² Patey and Scarff suggested that the condition might be caused by a granulomatous reaction due to the penetration of hair into the subcutaneous tissue³.

A number of theories on what may cause pilonidal sinus have been proposed; however, the focus is currently put on the techniques used for its treatment. The ideal surgery should be simple with a short hospital stay and low recurrence rate. There should be minimal pain and wound care with rapid return to normal activity. There are significant differences between the surgical techniques with regard to technique simplicity and morbidity, hospitalization, return to work, cost, and especially recurrence. Total excision and the primary repair method is the most common technique; the disadvantages of this method includes longer hospital stays (due to high rates of seroma development and infection) and higher rates of recurrence. Some suggested recurrence-related factors are hemorrhagic collection, seroma, and pouch formation. The thick suture materials used in primary closure cannot be removed for at least two weeks due to mobility and tension in the affected site. The orifices caused by skin reaction and sutures are thought to be associated to recurrence^{4,5}.

A new closure technique has been developed aiming to avoid potential dead spaces and orifices that may result from suture and repair. The aim of this prospective study was to compare a series of variables of interest (e.g., recurrence) between two methods: excision and primary closure and a new technique of excision and midline closure free from skin sutures.

PATIENTS AND METHODS

Prospective longitudinal study that included male patients who attended for pilonidal sinus disease to the General Surgery outpatient clinic of İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital (Turkey) and Gulhane Military Medical Academy Hospital General Surgery Clinic (Turkey) from February 2015 to December 2020.

Patients

Patients with sinus orifices located in the midline were included, whereas patients with recurrent or complicated pilonidal sinus or with prior surgery were excluded. Study participants with acute abscess formation were first treated with drainage and antibiotic therapy; next and at least 20 days later the surgical procedure was performed.

Patients were randomly assigned to either one of the two surgical techniques: those in Group 1 underwent excision and primary closure (standard method) and those in Group 2 underwent excision and midline closure without skin sutures. The results between both methods were compared.

Surgical technique

All the procedures were performed under local anesthesia. Patients were given antibiotic prophylaxis: a single dose of cefazolin (1 g intravenous injection) prior to surgery. Patients were made to lie in prone position with the buttocks held apart by strapping.

The surgical procedure used for Group 1 participants was an elliptical excision of all diseased tissue down to the postsacral fascia. The subcutaneous tissue was advanced with 2/0 polyglactic acid and the skin was sutured with 2/0 polypropylene. Primary closure was performed on two layers. Sutures were removed after two weeks (Fig. 1).



Figure 1. Image of the orifices caused by skin reaction and sutures in a patient from Group 1 two weeks after surgery.

The surgical procedure used for Group 2 patients was again an elliptical excision of all diseased tissue without reaching the postsacral fascia with minimal tissue loss. The incision was slightly oblique to help mobilization of wound sides and reduce the tension at the closure of subcutaneous adipose tissue; 2/0 polyglactic acid suture was used. Starting from the mid postsacral fascia, the sutures

were placed between 1 and 1.5 cm apart going up subcutaneously in the first wound side and then down subcutaneously in the opposite side, up mid postsacral fascia again and closing one layer so that the knot was placed at the midline of the fascia (Fig. 2). No drainage was used in any of the patients. Compressing dressings with multiple gauzes were used for hemostasis and to avoid any dead spaces.

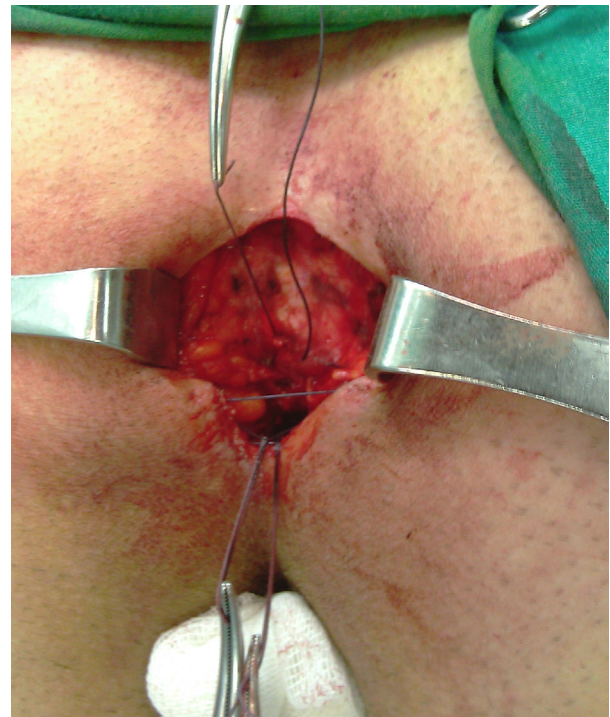


Figure 2. Steps of the new suturing technique: **A.** Elliptic incision. **B.** Suturing method applied through the respective layers including postsacral fascia, subcutaneous layer, opposite subcutaneous tissue, and postsacral fascia. **C.** An image showing the completed sutures. **D.** Knot placed at the mid-line of the fascia.

Postoperative assessment and follow-up

Patient follow-up was carried out in the supine position. Discharge criteria were stable vital values without bleeding or postoperative pain (visual analog scale score ≤ 3).

After wound dressings were changed three times a day on alternate days, patients were advised to avoid pressure on the operated site for 15 days and clean the wound area with warm-hot water and epilator creams for six months. The wound site was assessed on Day 1 and Week 1 post-surgery. Patients were examined for early recurrences one, three, and six months after surgery, and further follow-ups were done over the phone.

Variables

The following variables were recorded and inter-group statistical comparisons performed:

- Demographic: age (years), sex (all patients were male);
- Clinical: symptoms (secretion, pain, none), duration of the symptoms (months), abscess development (yes, no);
- Surgical: duration of surgery (minutes), length of hospital stay (days), complications as wound dehiscence, wound infection (inflammation of the surgical field with microorganisms involved), seroma (fluid accumulation in the dead space in the surgical area and/or hematoma formation under the flap suture), and/or hematoma;
- Progress: healing (closure of the wound without any complications within the first 30 days after the surgery, time to return to work (days), recurrence of pilonidal sinus disease (31 days or later opening of a healed wound, as well as any open-

ings in the scar, nearby skin, or formation of a painful subcutaneous mass in the intergluteal area).

Ethical statement

The Ethics Committee approval for this study was obtained from the Gulhane Military Medical Academy Hospital Ethics Committee (GATA-GOKAEK 2012/2009). All participants/legal representatives signed the written informed consent. This study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

Quantitative data are shown as mean (standard deviation) and compared using independent Student's t-test; qualitative variables are shown as frequency and percentage and compared using the Chi-square test. An *a priori* power analysis was performed as a component of design to estimate the required total sample size as a function of power $1 - \beta = 0.80$, with a medium effect size of 0.55 and $\alpha = 0.05$. Power calculation was computed using G power version 2 (Franz Faul and Edgar Erdfelder). The data were analyzed using the SPSS 24.0 statistical package. All statistical analyses were two-tailed and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

One hundred and sixty male patients enrolled in the study; mean age was 25 years (range: 18-34). The main symptom was secretion, followed by pain, with a mean duration of symptoms of two years. Baseline characteristics of both groups were similar (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics and preoperative symptoms

Variables	Group 1	Group 2	p (χ^2)
Age (years), mean (SD)	26 (8.4)	24 (7.6)	0.245*
Sex (male), n (%)	80 (100)	80 (100)	
Duration of symptoms (months), mean (SD)	24 (± 4.64)	23 (± 4.97)	0.152*
Symptoms, n (%)			0.853
Secretion	60 (75.00)	58 (72.50)	
Pain	50 (62.50)	45 (56.25)	
None	9 (11.25)	12 (15.00)	
Abscess development, n (%)	46 (57.50)	40 (50.00)	0.341

Group 1: excision and primary closure; Group 2: excision and midline closure without skin sutures; SD: standard deviation; *: Student's t-test.



Figure 3. Images of the wound area in Day 1 (A) and Week 1 after surgery (B) from a Group 2 patient.

Group 2 patients showed significantly shorter mean duration of surgical procedure (10 minutes), hospital stay (one day), and time required to return to work (three days) (Table 2).

The wound site was assessed on Day 1 and Week 1 postoperatively (Fig. 3). Wound closure and early recurrence follow-up were performed one, three, and six months after the surgery. Subsequent follow-ups (long-term complications) were carried out over the phone.

The complication rate in Group 1 was significantly higher compared to that in Group 2 ($n = 10$; 2.5% vs $n = 3$; 3.7%; $p = 0.014$). In Group 1, six patients developed wound infection, from which five improved with antibiotic treatment; in the other

patient, skin sutures were released for additional drainage and the wound was left for secondary healing. Puncture was adequate in one out of two patients with seroma and, in the other, wound was left for secondary healing after removing approximately one third of the skin sutures. Thus, the sutures of two patients were inadequate. No seroma was detected in participants from Group 2 and three developed wound infection; the former responded to antibiotic treatment without requiring any additional surgical procedure.

After a mean follow-up period of 60 months (SD: 7.73; range = 36 - 84), five patients from Group 1 (6.2%) experienced recurrence and none in Group 2 (Table 2).

Table 2. Outcomes and complications

Variables	Group 1	Group 2	p (χ^2)
Duration of surgery (minutes), mean (SD)	35 (± 2.85)	25 (± 2.85)	<0.001*
Length of hospital stay (days), mean (SD)	1 (± 2.75)	0 (± 0)	<0.001*
Time of return to work (days), mean (SD)	15 (± 3.47)	12 (± 0.69)	<0.001*
Complications in the early postoperative period, n (%)	10 (12.5)	3 (3.7)	0.014
Infection at the wound area, n (%)	6	3	
Suture dehiscence, n (%)	2	0	
Seroma, n (%)	2	0	
Recurrence, n (%)	5 (6.2)	0	0.023

Group 1: excision and primary closure; Group 2: excision and midline closure without skin sutures; SD: standard deviation; *: Student's t-test.



Figure 4. Postoperative images of the wound area in two patients from Group 2. A. Three months after surgery. B. Five years after surgery.

Figure 4 shows the appearance of the area five years after the surgical procedure.

DISCUSSION

Pilonidal sinus occurs mainly in young adults, with reported incidence rates showing variations in different countries⁶. The pathogenesis of these lesions is uncertain, but the most likely causative factor is implantation of loose hairs into a pre-existing perianal cutaneous defect or scar. An accumulation of hair in the natal cleft, insertion of hair through a macerated skin part causing foreign body reaction, and development of infection are thought to be responsible⁷. However, one of the reasons for recurrence in previously operated patients with pilonidal sinus is the iatrogenic orifices due to skin sutures³.

Numerous techniques have been described for the treatment of pilonidal disease. Closure at the midline is the preferred method with acceptable rates of recurrence in uncomplicated cases and rapid healing⁸. In this technique, the wound sides

are advanced towards the postsacral fascia without requiring separate skin sutures and no pouch. Therefore, midline repair without the use of skin sutures helps protect the anatomic structures with maximum cosmetic benefit.

Development of seroma has been reported in 2.2% to 8% of the cases who underwent total excision and primary repair⁹; seroma is caused because of the dead space left by the excision and the inability to close it during the repair, as well as by inadequate hemostasis. In our study, seroma develops in two patients from Group 1 and none from Group 2 (significant intergroup difference). In this technique, after a minimal excision and ensuring that each suture passes all the way through the subcutaneous tissue, complete closure of the dead space and hemostasis is achieved. Consequently, development of seroma is reduced or prevented. Furthermore, the non-use of skin sutures prevents tension on the incision line and allows free drainage of the seroma that could develop during the early postoperative period.

Wound infection rates range from 7.3% to 38%¹⁰⁻¹². In our study, Group 2 participants display a signif-

icantly lower wound infection rate compared to those from Group 1. It is difficult to show the effect on wound infection rates of the new suture technique; however, early postoperative skin problems, including infection and excoriation, are partly prevented as there are no inflamed suture orifices due to the non-use of skin sutures. Moreover, no skin suture-related tissue circulation problems occur around the wounds.

Mean length of hospital stay of patients who undergo excision and primary closure under local anesthesia has been reported to be 2.6 days¹²⁻¹⁴. In our study, mean length of hospital stay is 0 days for Group 2 and 1 day for Group 1. A possible explanation for this difference may be the sutures placed on the skin, which prolong the duration of dermal pain in Group 1 patients. The shorter duration of hospital stay in our study compared to published series may be due to our strategy of discharging as quickly as possible patients who receive local anesthesia.

Reported recurrence rates range from 0% to 37.5%¹⁵⁻¹⁷. In our study, recurrence is seen in five patients from Group 1 and none in those from Group 2. The significant intergroup difference in recurrence may be due to minimal excision, avoiding seroma because of the closure technique, absence of suture orifices on the skin, and the low rate of wound infection due to personal hygiene and epilators. Another advantage of the new method is the possibility of a second operation due to minimal loss of tissue and maximum preservation of the anatomy in case of recurrence.

A limitation of this study is that only male patients were enrolled. One of the two participating centers is a hospital where male soldiers do compulsory military service.

In conclusion, primary midline closure without skin sutures, a simple and easy method with a low recurrence rate, may be an ideal method in cases with sinus orifices located at the midline and for which excision and primary repair are planned. The method is free from long-term complications and/or recurrence. However, further studies are required to assess the availability of this method in patients with complicated and recurrent pilonidal sinus disease.

Conflicts of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

The authors declare that they have not received external funding to carry out this study.

Acknowledgments

Does not apply.

Authors' contribution

HT: Methodology, project administration, writing original draft, resources

FK: Investigation, visualization, writing review & editing, validation

Data availability

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical statement

Ethics committee approval for this study was obtained from the Gulhane Military Medical Academy Hospital Ethics Committee (GATA-GOKAEK 2012/2009). Written informed consent was obtained from the patients/patient relatives who participated in this study. This study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

REFERENCES

1. MAYO OH. Observations on injuries and diseases of the rectum. London: Burgess and Hill, 1883; 45-46. [Cited by: DA SILVA JH. Pilonidal cyst: cause and treatment. Dis Colon Rectum 2000; 43(8): 1146-1156. <https://doi.org/10.1007/bf02236564>]
2. HODGE RM. Pilonidal sinus. Boston Medical Surg J 1880; 103: 485-486. [Cited by: DA SILVA JH. Pilonidal cyst: cause and treatment. Dis Colon Rectum 2000; 43(8): 1146-1156. <https://doi.org/10.1007/bf02236564>]
3. PATEY DH AND SCARFF RW. Pathology of postanal pilonidal sinus; its bearing on treatment. Lancet 1946; 2: 484-486. (Cited from: WILLIAMS NS. Bailey & Love's short Practice of Surgery. In: RUSSELL RCG, WILLIAMS NS, BULSTRODE CJK, editores. The anus and anal canal. London: Arnold Publishers, 2004; 1242-1271).
4. MARZOUK DM, ABOU-ZEID AA, ANTONIOU A, HAJI A, BENZIGER H. Sinus excision, release of coccygocutaneous attachments and dermal-subcuticular closure (XRD procedure). A novel technique in flattening the natal cleft in pilonidal sinus treatment. Ann R Coll Surg Engl 2008; 90: 371-376. <https://doi.org/10.1308/003588408x285955>
5. AKINCI OF, COSKUN A, UZUNKÖY A. Simple and effective surgical treatment of pilonidal sinus: asymmetric

- excision and primary closure using suction drain and subcuticular skin closure. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 701-706. <https://doi.org/10.1007/bf02235591>
6. ARMSTRONG JH, BARCIA PJ. Pilonidal sinus disease. The conservative approach. *Arch Surg* 1994; 129: 914-917. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1994.01420330028006>
 7. BASCOM J. Pilonidal disease: origin from follicles of hairs and results of follicle removal as treatment. *Surgery* 1980; 87: 567-572.
 8. ZIMMERMAN CE. Outpatient excision and primary closure of pilonidal cysts and sinuses: Long-term follow-up. *Am J Surg* 1984; 148: 658-659. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(84\)90346-5](https://doi.org/10.1016/0002-9610(84)90346-5)
 9. AL-JABERI TM. Excision and simple primary closure of chronic pilonidal sinus. *Eur J Surg* 2001; 167: 133-135. <https://doi.org/10.1080/110241501750070600>
 10. AYDEDE H, ERHAN Y, SAKARYA A, KUMKUOGLU Y. Comparison of three methods in surgical treatment of pilonidal disease. *ANZ J Surg* 2001; 71: 362-364.
 11. TOUBUNAKIS G. Treatment of pilonidal sinus disease with the Z plasty procedure (modified). *Am J Surg* 1986; 52: 611-612.
 12. DALENBÄCK J, MAGNUSSON O, WEDEL N, RIMBÄCK G. Prospective follow-up after ambulatory plain midline excision of pilonidal sinus and primary suture under local anesthesia- efficient, sufficient and persistent. *Colorectal Dis* 2004; 6: 488-493. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2004.00693.x>
 13. TOCCHI A, MAZZONI G, BONONI M M, FORNASARI V, MICCINI M, DRUMO A et al. Outcome of chronic pilonidal disease treatment after ambulatory plain midline excision and primary suture. *Am J Surg* 2008; 196: 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.05.051>
 14. ABRAMSON DJ. An open, semiprimary closure operation for pilonidal sinuses, using local anesthesia. *Dis Colon Rectum* 1970; 13: 215-219. <https://doi.org/10.1007/bf02617211>
 15. PETERSEN S, KOCH R, STELZNER S, WENDLANDT TP, LUDWIG K. Primary closure techniques in chronic pilonidal sinus: a survey of the results of different surgical approaches. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1458-1467. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6451-2>
 16. KARYDAKIS GE. Easy and successful treatment of pilonidal sinus after explanation of its causative process. *Aust NZ J Surg* 1992; 62: 385-389. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1992.tb07208.x>
 17. ABU GALALA KH, SALAM IM, ABU SAMAAH KR, EL ASHAAL YI, CHANDRAN VP, SABASTIAN M et al. Treatment of pilonidal sinus by primary closure with a transposed rhomboid flap compared with deep suturing: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Surg* 1999; 165:468-472. <https://doi.org/10.1080/110241599750006721>

NOTAS CLÍNICAS

Quiste estromal primario de iris: a propósito de un caso

Primary stromal cyst of the iris: case report

Inés Munuera ¹, Jorge Sánchez-Monroy ¹, Martín Puzo ¹, Antonio Mateo ¹, Silvia Méndez-Martínez ²

RESUMEN

Los quistes estromales primarios de iris son poco comunes, a menudo asintomáticos y de detección incidental; su tratamiento está indicado en casos que presentan crecimiento o complicaciones. Sin embargo, requieren pruebas de imagen para determinar su naturaleza quística y hacer un diagnóstico diferencial preciso con tumores malignos, así como para realizar el seguimiento a lo largo del tiempo. La biomicroscopía ultrasónica es la técnica de elección, pero la tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA) es una prueba más accesible y disponible en la mayoría de los centros.

Se presenta un caso de quiste estromal primario de iris de presentación atípica para ilustrar el diagnóstico y seguimiento inicial mediante OCT-SA y fotografías, así como el manejo de las complicaciones. La OCT-SA podría tener su utilidad en el estudio inicial y seguimiento de lesiones anteriores, no pigmentadas y en las que se visualice el quiste en su totalidad.

Palabras clave. Enfermedades del Iris. Quiste. Segmento Anterior del Ojo. Tomografía de Coherencia Óptica. Tratamiento.

ABSTRACT

Primary stromal cysts of the iris are rare, often asymptomatic, and incidentally found entities. Treatment is usually indicated in cases of enlargement or complications. However, imaging tests are required to determine their cystic nature and make an accurate differential diagnosis with malignant tumors, as well as for long-term follow-up. Ultrasound biomicroscopy is the technique of choice, although in most centers anterior segment optical coherence tomography is a more accessible and available imaging modality.

We present a case of primary stromal cyst of the iris with an atypical presentation to illustrate the diagnosis and initial follow-up using anterior segment optical coherence tomography and photographs, and the management of complications. Anterior segment optical coherence tomography may be useful in the initial study and follow-up of anterior non-pigmented lesions where the cyst can be fully seen.

Keywords. Iris Diseases. Cysts, Diagnostic imaging. Anterior eye segment. Tomography, Optical Coherence. Management.

1. Servicio Aragonés de Salud. Hospital Universitario Miguel Servet. Departamento de Oftalmología. Zaragoza. España. 
2. Servicio Aragonés de Salud. Hospital San Jorge. Departamento de Oftalmología. Huesca. España. 

Correspondencia:

Ines Munuera. [\[inesmunueraoft@gmail.com\]](mailto:inesmunueraoft@gmail.com)

Citación:

Munuera I, Sánchez-Monroy J, Puzo M, Mateo A, Méndez-Martínez S. Quiste estromal primario de iris: a propósito de un caso. An Sist Sanit Navar 2024; 47(2): e1072.

<https://doi.org/10.23938/ASSN.1072>

Recibido: 28/01/2024 • Revisado: 29/02/2024 • Aceptado: 05/03/2024



© 2024 Gobierno de Navarra. Artículo Open Access distribuido bajo Licencia Creative Commons Atribución-Compartirigual 4.0 Internacional. Publicado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. 

INTRODUCCIÓN

Pese a ser uno de los tumores más frecuentes de segmento anterior, los quistes de iris son una patología poco común¹.

Los quistes primarios no tienen una etiología definida, aunque se postula que pueden deberse a un defecto del desarrollo neuroectodérmico². Se clasifican en quistes del epitelio pigmentario del iris (producidos por desdoblamiento de la bicapa de epitelio, con contenido seroso claro) o estromales (por crecimiento epitelial en el propio estroma, menos frecuentes)³. Los quistes secundarios se originan por la entrada de células epiteliales de la superficie, y entre sus causas desatacan los traumatismos, penetrantes o quirúrgicos, y el uso prolongado de agentes mióticos o prostaglandinas¹.

A menudo son asintomáticos y pueden detectarse de manera casual en el estudio biomicroscópico. Sin embargo, el diagnóstico diferencial con tumores malignos de segmento anterior debe ser preciso, así como el manejo adecuado de las posibles complicaciones a largo plazo, por lo que se requieren pruebas de imagen para caracterizar de forma detallada la lesión¹. Se han publicado múltiples estudios comparando la tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA) y la biomicroscopía ultrasónica (BMU)^{4,7}. La BMU es la técnica de elección⁵ porque la OCT-SA tiene limitada penetrancia a través del tejido pigmentario y la visualización del tumor completo y la definición del margen posterior son inferiores. Sin embargo, la OCT-SA es una prueba más accesible, presente en la mayoría de los centros.

Se presenta un caso de un quiste primario estromal de iris de presentación atípica para ilustrar el diagnóstico y seguimiento inicial mediante OCT-SA (como alternativa a la BMU) y fotografías, así como el manejo de las complicaciones.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 60 años, con antecedentes de paraplejía postraumática y tricoleucemia tratada con quimioterapia, que acudió a urgencias por sensación de cuerpo extraño y lagrimeo en ojo derecho de dos semanas de evolución. Negaba traumatismo previo o antecedentes de cirugía ocular.

A la exploración se observó una agudeza visual de 0,7 que mejoraba a 1 con estenopeico en ojo derecho y unidad en ojo izquierdo. Se detectó anisocoria con ambas pupilas reactivas, por corectopia del ojo derecho. Con lámpara de hendidura se observó en el sector inferotemporal del iris derecho una formación quística bilobulada, de contenido transparente, que protruía anteriormente y transiluminaba por atrofia del epitelio pigmentario del iris subyacente (Fig. 1). No se asociaba a catarata sectorial. La presión intraocular era de 16 mm Hg en ambos ojos y mediante gonioscopia no se observó cierre angular. El polo posterior resultó normal.

Ante la falta de BMU, se realizó una OCT-SA donde se apreció una masa bilobulada de pared anterior fina e integridad del EPI con contenido líquido, compatible con un quiste estromal de iris, y con contacto mínimo con el endotelio corneal en periferia inferior (Fig. 2A). Se realizó una radiografía simple craneal para descartar la presencia de cuerpos extraños.

Ante la ausencia de signos de malignidad, y dado que la presión intraocular era normal, el contacto endotelial mínimo y no había signos de inflamación, se decidió observación periódica para vigilar la aparición de estas po-

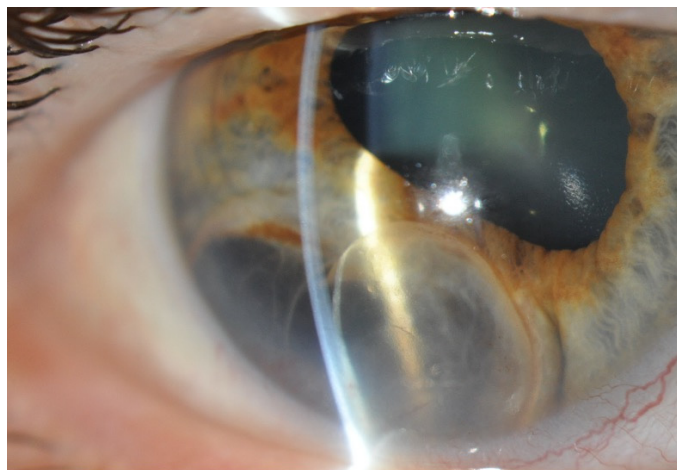


Figura 1. Fotografía de segmento anterior del ojo derecho. Se observa en el sector inferotemporal del iris una formación quística bilobulada de contenido transparente que protruye anteriormente y transilumina por atrofia del epitelio pigmentario del iris subyacente.

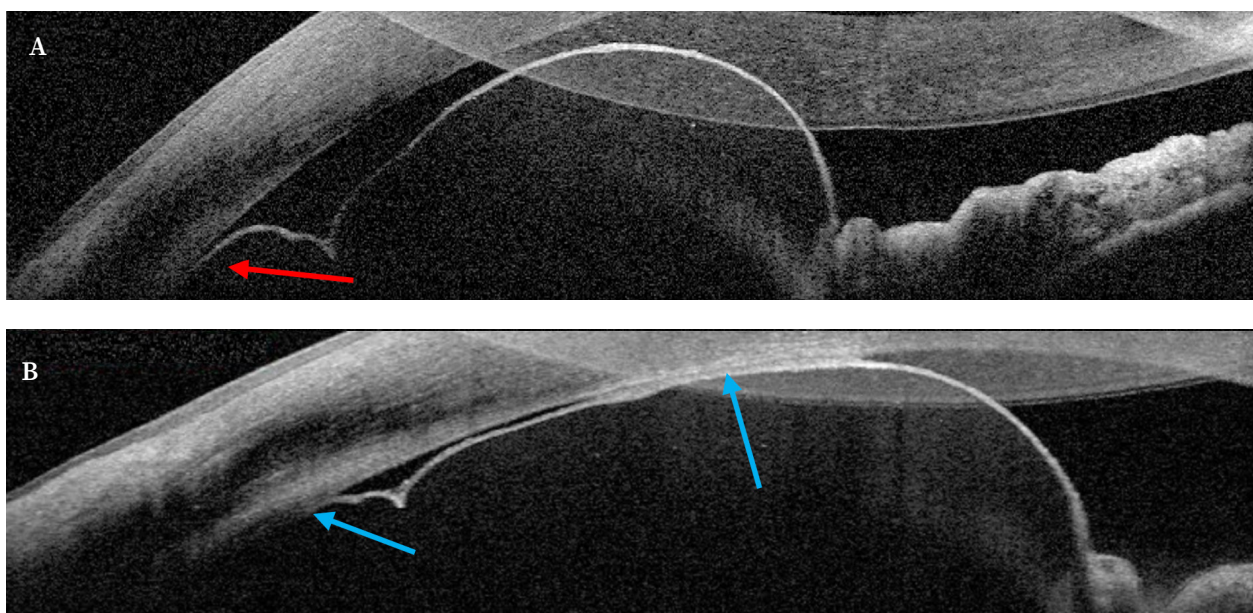


Figura 2. Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior. Masa bilobulada de pared anterior fina e integridad del epitelio pigmentario del iris, con contenido líquido, compatible con quiste estromal de iris. A. Al diagnóstico, mínimo contacto con el endotelio corneal en periferia inferior (flecha roja). B. Contacto endotelial aumentado (flechas azules) tras un mes de seguimiento.

sibles complicaciones. Al mes de seguimiento se observó en la OCT-SA un crecimiento de la lesión con aumento de contacto endotelial (Fig. 2B).

Debido al riesgo de sufrir una descompensación corneal, se decidió realizar tratamiento con láser argón para liberar tensión de las paredes y minimizar así la superficie de contacto.

A los seis meses de seguimiento, los impactos de láser en iris presentaban una cicatrización correcta y el contacto endotelial, periférico, era mínimo. Sin embargo, y junto a la recidiva del quiste, se constató la aparición de una fa-

coesclerosis nuclear grado 3 subluxada que generaba un astigmatismo lenticular, por lo que se indicó tratamiento quirúrgico. Se realizó cirugía de facoemulsificación con implante de lente intraocular en saco, iridectomía sectorial de la zona afectada por el quiste con preservación del esfínter pupilar del iris, e implante de una porción de iris artificial de 9 mm sobre sulcus. (Fig. 3).

El resultado final fue estética y funcionalmente satisfactorio. Durante el seguimiento del paciente no se ha detectado crecimiento de la lesión ni aparición de nuevas complicaciones.

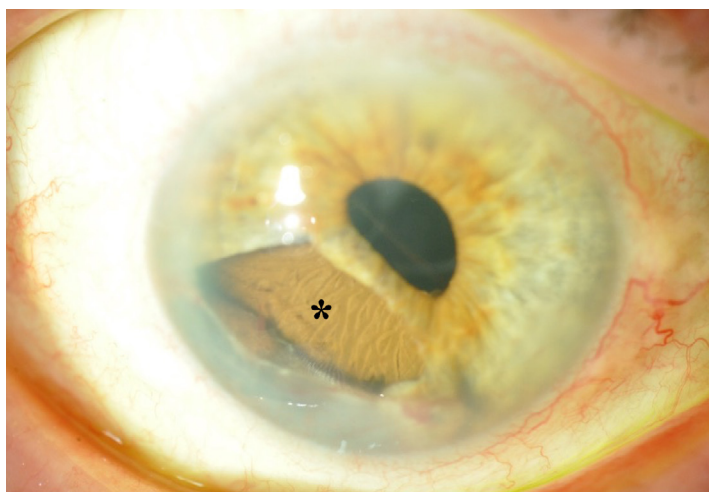


Figura 3. Fotografía de polo anterior tras la cirugía e implantación del fragmento de iris artificial (asterisco).

DISCUSIÓN

Los quistes de iris a menudo presentan dificultades diagnósticas y terapéuticas. Los quistes secundarios requieren una historia detallada sobre traumatismos, cirugía ocular, uso de fármacos o tumores malignos sistémicos para determinar si existe una etiología asociada^{1,9}. Este caso es de presentación atípica por la ausencia de antecedentes de interés y por la edad del paciente, puesto que los quistes primarios suelen ser congénitos, aunque lo más común es que se manifiesten en la adolescencia¹.

La exploración ha de ir dirigida a identificar y caracterizar la lesión y descartar complicaciones asociadas. Debe incluir examen de agudeza visual, biomicroscopía, presión intraocular y gonioscopia, si bien el diagnóstico de certeza para determinar su naturaleza quística y realizar un diagnóstico diferencial con tumores de segmento anterior requiere técnicas de imagen, siendo la BMU la técnica de elección⁵. Ante la falta de disponibilidad de BMU en nuestro servicio, se realizó una OCT-SA. Teniendo en cuenta sus limitaciones y desventajas, las características de la lesión permitieron dar por válida la prueba.

Los quistes de iris a menudo son asintomáticos y permanecen estables, lo que generalmente permite su observación^{3,8,9}. El tratamiento se reserva para casos que presentan crecimiento o complicaciones, tales como descompensación corneal, obstrucción del ángulo iridocorneal con el consecuente aumento de presión intraocular y glaucoma secundario, inflamación en forma de uveítis anterior u obstrucción del eje visual (8, 9). El riesgo de complicaciones es mayor en los quistes primarios estromales y en los secundarios traumáticos^{3,8}. En el momento del diagnóstico inicial, el paciente del presente caso no presentaba signos de malignidad ni de complicaciones (mínimo contacto endotelial), por lo que se adoptó una estrategia de observación. No obstante, al mes de seguimiento se observó crecimiento de la lesión acompañado de un aumento de contacto endotelial. Ante el riesgo de descompensación corneal, se consideró que el paciente era candidato a recibir tratamiento.

La elección de la técnica entre la amplia variedad de posibilidades terapéuticas para el manejo de los quistes de iris dependerá de las características del escenario clínico.

Para disminuir el riesgo de complicaciones iatrogénicas, la tendencia actual es elegir opciones mínimamente invasivas^{1,8}. La aspiración con aguja fina, aunque ha logrado la regresión permanente de algunos quistes de iris, generalmente requiere la combinación con otras modalidades terapéuticas^{10,11}, por lo que su utilidad reside en el diagnóstico de tumores potencialmente malignos no metastáticos cuando otros métodos no son efectivos¹. La esclerosis con etanol puede reducir o estabilizar el tamaño de un quiste de iris, aunque en algunos casos se requiere repetir el procedimiento^{12,13}. La inyección de agentes antimitóticos, como la mitomicina-C o el 5-fluorouracilo, ha logrado respuesta favorable en algunos casos^{14,15}, lo que podría tener su utilidad en el tratamiento de quistes recurrentes o resistentes a otras formas de terapia. La fotocoagulación con láser Argón o la fotodisrupción con láser Neodinio:YAG (Nd:YAG) del epitelio permiten detener la producción de líquido intraquístico o destruir gradualmente el quiste mediante aplicaciones repetidas, disminuyendo el riesgo de lesionar estructuras circundantes. Constituye un enfoque mínimamente invasivo que resulta especialmente útil en pacientes con riesgo quirúrgico, niños o casos con riesgo aumentado de complicaciones, y que cuenta con resultados favorables^{16,17}.

La cirugía es efectiva pero tiene sus complicaciones, por lo que debe ser considerada como último recurso, generalmente tras el fracaso de otras opciones menos invasivas, o como primera indicación si las características de la lesión anticipan su necesidad o ante la sospecha de malignidad, ya que permite obtener muestras de tejido. Existen gran variedad de abordajes quirúrgicos, desde legrado corneal hasta escisión simple o asociada a otras estructuras, según la extensión y naturaleza del quiste⁸.

En nuestro caso, tras iniciar el tratamiento mediante fotocoagulación con láser Argón, ante la recidiva del quiste y la aparición de complicaciones, se indicó tratamiento quirúrgico. Se realizó escisión del quiste con iridectomía sectorial, preservando el esfínter del iris para evitar sintomatología de deslumbramientos, asociado a facoemulsificación e implantación de lente en saco y colocación de una porción de iris artificial sobre *sulcus*, posterior a iris, para evitar también deslumbramientos en la zona descubierta por la iridectomía sectorial.

En conclusión, los quistes estromales primarios de iris representan una patología ocular poco

común que, aunque frecuentemente asintomática y detectada de forma incidental, requiere de un diagnóstico diferencial meticuloso para excluir tumores malignos y de un seguimiento cuidadoso para identificar potenciales complicaciones. Este caso destaca la utilidad de la OCT-SA como una herramienta diagnóstica alternativa accesible, especialmente en contextos donde la BMU no esté disponible, para el estudio inicial y el seguimiento longitudinal de lesiones anteriores, no pigmentadas, en las que el quiste se visualiza en su totalidad.

A través del caso clínico presentado se ilustra no solo la aplicación de esta tecnología en la práctica clínica, sino también el manejo de las complicaciones surgidas, resaltando la importancia de una estrategia terapéutica adaptativa que priorice intervenciones mínimamente invasivas y mantenga el tratamiento quirúrgico como una opción ante casos de crecimiento del quiste o complicaciones.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este estudio.

Agradecimientos

No aplica.

Contribución de autoría

Recopilación y análisis de datos: IM, JSM, MP

Supervisión: AM, SMM

Redacción – borrador original: IM

Redacción – revisión y edición: IM, SMM

Disponibilidad de datos

Datos no disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

- MARIGO FA, FINGER PT. Anterior segment tumors: current concepts and innovations. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 569-593. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2003.08.001>
- REMINGTON LA. Clinical anatomy of the visual system. En: Remington LA, editor. *Clinical anatomy of the visual system*. St. Louis (Missouri): Elsevier Health Sciences, 2005; 123-143.
- SHIELDS JA, KLINE MW, AUGSBURGER JJ. Primary iris cysts: A review of the literature and report of 62 cases. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 152-166. <https://doi.org/10.1136/bjo.68.3.152>
- PAVLIN CJ, VÁSQUEZ LM, LEE R, SIMPSON ER, AHMED IK. Anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy in the imaging of anterior segment tumors. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 214-219. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.08.023>
- RIVERO, V. Uso de la tomografía de coherencia óptica y la biomicroscopía ultrasónica en el diagnóstico de los quistes iridociliares. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2016; 91(6): 300. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2016.02.002>
- HAU SC, PAPASTEFANOU V, SHAH S, SAGOO MS, RESTORI M, COHEN V. Evaluation of iris and iridociliary body lesions with anterior segment optical coherence tomography versus ultrasound B-scan. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 81-86. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305218>
- KREMA H, SANTIAGO RA, GONZÁLEZ JE, PAVLIN CJ. Spectral-domain optical coherence tomography versus ultrasound biomicroscopy for imaging of nonpigmented iris tumors. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(4): 806-812. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.05.025>
- GEORGALAS I, PETROU P, PAPAConstantinou D, BROUZAS D, KOUTSANDREA C, KANAKIS M. Iris cysts: A comprehensive review on diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2018; 63(3): 347-364. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.08.009>
- MINAVI AZ, HOLDEMAN NR. Peripheral pigmentary iris cyst: evaluation and differential diagnosis. *Clin Exp Optom* 2007; 90(1): 49-52. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2006.00087.x>
- PEDEMONTE-SARRIAS E, PASCUAL BATLLE L, FUSTE FUSARES C, SALVADOR PLAYA T. Punción-aspiración con aguja fina en quiste iridiano postraumático de aparición muy tardía. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015; 90(7): 324-326. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2015.02.020>
- ROTSOS T, DIAGOURTAS A, SYMEONIDIS C, PAPAConstantinou D, GEORGOPOULOS G. Phacoemulsification in a patient with small pupil and a large iris cyst. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(2): 278-279. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000026>
- BEHROUZI Z, KHODADOUST A. Epithelial iris cyst treatment with intracystic ethanol irrigation. *Ophthalmology* 2003; 110(8): 1601-1605. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(03\)00543-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(03)00543-8)
- SHIELDS CL, AREPALLI S, LALLY EB, LALLY SE, SHIELDS JA. Iris stromal cyst management with absolute alcohol-induced sclerosis in 16 patients. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(6): 703-708. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.160>
- KAWAGUCHI K, YAMAMOTO S, NAGAE Y, OKADA A, IWASAKI N, TANO Y. Treatment of recurrent giant iris

- cyst with intracyst administration of mitomycin C. Br J Ophthalmol 2000; 84(7): 799. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.7.799b>
15. LAI MM, HALLER JA. Resolution of epithelial ingrowth in a patient treated with 5-fluorouracil. Am J Ophthalmol 2002; 133(4): 562-564. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)01419-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01419-2)
 16. SUGAR J, JAMPOL LM, GOLDBERG MF. Argon laser destruction of anterior chamber implantation cysts. Ophthalmology 1984; 91(9): 1040-1044. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(84\)34184-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(84)34184-7)
 17. SCHREMS W, TOMLINSON CP, BELCHER CD III. Neodymium-YAG laser therapy for iris cysts. Arch Ophthalmol 1986; 104(8): 1130-1134. <https://doi.org/10.1001/archophth.1986.01050200036033>

NOTAS CLÍNICAS

Efectos de la fisioterapia en la mejora de la capacidad física y funcional de una paciente con gliomatosis cerebri

Physical therapy enhances physical and functional abilities in a female patient with gliomatosis cerebri

Elena Lozano-Cavero¹, Alfredo Lerín-Calvo^{2,3}, Patricia Martín-Casas^{4,5}, Adrián Arranz-Escudero⁴

RESUMEN

La gliomatosis cerebri es un tumor glial difuso que afecta a tres o más lóbulos cerebrales, con una incidencia baja y un pronóstico de supervivencia a 5 años del 18,8%. A pesar de que la quimioterapia parece mejorar la esperanza de vida, no se han descrito intervenciones que mejoren la calidad de vida de los pacientes, por lo que la fisioterapia podría contribuir a ello.

Se presenta el caso de una paciente con gliomatosis cerebri de nueve años de evolución con dependencia de apoyos técnicos y supervisión durante la marcha, velocidad y equilibrio reducidos, temblor y distonía en miembros inferiores. Se llevó a cabo un programa de fisioterapia basado en ejercicios de fuerza de miembros inferiores y tronco, fuerza y capacidad de marcha que resultó eficaz para mejorar la funcionalidad de esta paciente. No obstante, se necesitan ensayos clínicos con participantes similares para comprobarlo.

Palabras clave. Terapia por Ejercicio. Modalidades de Fisioterapia. Neoplasias Neuroepiteliales. Rehabilitación Neurológica.

ABSTRACT

Gliomatosis cerebri is a low incidence diffuse glial tumor that affects three or more brain lobes. The 5-year survival rate is <20%. While chemotherapy may extend life expectancy, no interventions have been documented to improve patient's quality of life, suggesting that physical therapy might offer potential benefits in this regard.

We present the case of a female patient with gliomatosis cerebri of nine years of evolution showing dependence on technical supports and supervision during walking, reduced speed and balance, tremor and dystonia in lower limbs. The patient underwent physiotherapy treatment: trunk control exercises, limb strength, and gait ability. Improvement in functionality was observed. Further studies with a larger sample size are needed to confirm these results.

Keywords. Exercise Therapy. Physical Therapy Modalities. Neoplasms, Neuroepithelial. Neurological Rehabilitation.

1. Policlínica Glavic. Neurorehabilitación. Madrid. España.
2. Neuron. Centro de rehabilitación neurológica. Madrid. España.
3. Universidad Autónoma de Madrid. Centro Superior de Estudios Universitarios La Salle. Departamento de Fisioterapia. Madrid. España. 
4. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Departamento de Radiología, Rehabilitación y Fisioterapia. Madrid. España. 
5. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISCC). Madrid. España. 

Correspondencia:

Adrián Arranz-Escudero. [adarranz@ucm.es]

Citación:

Lozano-Cavero E, Lerín-Calvo A, Martín-Casas P, Arranz-Escudero A. Efectos de la fisioterapia en la mejora de la capacidad física y funcional de una paciente con gliomatosis cerebri. An Sist Sanit Navar 2024; 47(2): e1087
<https://doi.org/10.23938/ASSN.1087>

Recibido: 04/06/2024 • Revisado: 18/06/2024 • Aceptado: 17/07/2024



© 2024 Gobierno de Navarra. Artículo Open Access distribuido bajo Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual 4.0 Internacional. Publicado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. 

INTRODUCCIÓN

La gliomatosis cerebri (GC) es un tumor glial difuso que invade la sustancia blanca cerebral, siguiendo un patrón de crecimiento infiltrante y afectando a tres o más lóbulos cerebrales¹. Se considera un tumor primario raro, ya que representa menos del 1% de todos los astrocitomas y, por su comportamiento agresivo de rápido crecimiento con resistencia al tratamiento, la Organización Mundial de la Salud lo clasifica como un Grado III de malignidad¹. Su incidencia global es de 40 nuevos casos al año y su supervivencia a los cinco años es del 18,8%².

A diferencia de la intervención con cirugía o a la administración de radioterapia de manera aislada, la quimioterapia ha demostrado ser la mejor opción para ampliar la esperanza de vida de los pacientes con GC hasta igualar la supervivencia de un glioma de grado II o III³. La fisioterapia podría tener resultados positivos en personas con glioma, ya que el ejercicio de intensidad moderada contribuye de manera relevante a la inhibición de la proliferación de células cancerosas y es un protector del sistema inmunológico⁴. Sin embargo, no encontramos publicaciones sobre intervenciones de fisioterapia en pacientes con GC, por lo que el propósito de esta nota clínica es contribuir a proporcionar datos sobre el tratamiento de una paciente con esta patología y los efectos potenciales de la fisioterapia sobre su capacidad de control motor, equilibrio, fuerza y ejecución de la marcha.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer caucásica de 43 años, diagnosticada en 2013 de GC infiltrante en ambas vías piramidales y en los lemniscos, que acudió a un centro de rehabilitación neurológica de Madrid en octubre de 2022 por presentar síntomas neurológicos progresivamente más limitantes. La paciente explicó que el agravamiento de su estado y el confinamiento por la COVID-19 son los motivos por los que transcurrió tanto tiempo entre el diagnóstico y la primera evaluación en el centro.

Desde 2014 presentaba temblor de acción leve en miembros superiores y cuello, que empeoró con la toma de antidepresivos. En 2019 presentó síntomas de un trastorno progresivo de la marcha con sensación de adormecimiento en los pies que ascendía a la zona infraumbilical, *clonus* aquiliano bilateral, espasticidad de nivel 2 en la escala de Ashworth modificada, signo de la patada bilateral, Romberg inestable y temblores posturales, vocales y cefálicos y ataxia sensitiva. No se le administró

tratamiento farmacológico previamente o durante la rehabilitación.

En la primera evaluación de fisioterapia, apenas pudo mantenerse en pie y requirió una muleta para poder realizar la marcha, bloqueando las rodillas en extensión, con desequilibrio y temblor global (que era más leve cuando estaba sentada), lo que resultó en una puntuación de tres sobre cinco en la escala *Functional Ambulation Categories* (FAC). No refirió fatiga perceptible ni caídas.

Se evaluaron el equilibrio, la marcha y la resistencia al ingreso, a los tres y a los cinco meses de tratamiento empleando las siguientes escalas clínicas:

- *Timed Up and Go* (TUG): evalúa los cambios posturales y la marcha contabilizando los segundos en levantarse del asiento, caminar tres metros y volver a sentarse; >20 s indica alto riesgo de caída;
- *10 Meter-Walk Test* (10mWT): evalúa la velocidad de marcha a partir de los segundos que se tarda en recorrer diez metros; >15 s indica alto riesgo de caída;
- *6 Minute-Walk Test* (6MWT): evalúa la capacidad aeróbica y la marcha anotando la distancia recorrida en 6 minutos;
- *Berg Balance Scale* (BBS): evalúa el equilibrio estático y cambios de posición del centro de gravedad mediante catorce tareas que se solicitan puntuadas según una escala de 0 (incapacidad) a 4 (máxima capacidad); la puntuación máxima es 56 puntos y <20 indica alto riesgo de caída;
- *Functional Gait Assessment* (FGA): evalúa el equilibrio y coordinación durante la marcha mediante la puntuación entre gran dificultad (0) y mediante la puntuación de 10 tareas que se solicitan (entre 0= gran dificultad y 3= capacidad completa); la puntuación máxima es 30 puntos y <22 indica alto riesgo de caída.

Los resultados indicaron una capacidad limitada para caminar largas distancias, una capacidad aeróbica media, un riesgo moderado/alto de caídas y la necesidad de refuerzo verbal (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de la evaluación del equilibrio, la marcha y la resistencia al ingreso y a los tres y cinco meses de tratamiento

Pruebas	Evaluación		
	Inicio 26/10/2022	3 meses 25/01/2023	5 meses 25/03/2023
TUG	10,32 s	10,18 s	11,05 s
10mWT	0,63 m/s	0,54 m/s	0,64 m/s
6MWT	193,5 m	214,7 m	200,0 m
BBS	42/56	50/56	50/56
FGA	7/30	17/30	23/30

TUG: *Timed Up and Go*; 10mWT: *10 Meter Walk Test*; 6MWT: *6 Minute Walk Test*; BBS: *Berg Balance Scale*; FGA: *Functional Gait Assessment*; m: metros; s: segundo.

Los objetivos terapéuticos establecidos en conjunto por la persona fisioterapeuta y la paciente fueron: 1) completar 6MWT sin muleta; 2) usar botas de tacón de 4 centímetros de altura en un evento; 3) andar 1 km al aire libre sin descansos usando la muleta; 4) caminar usando la muleta hasta su lugar de trabajo acompañada en tres días diferentes; y 5) levantarse una vez al día para ir sin muleta a la máquina de café o al baño en el trabajo.

La paciente recibió sesiones de 1 hora de duración de fisioterapia basadas en ejercicio terapéutico, tres veces por semana, durante cinco meses. El plan de tratamiento combinaba ejercicios de propiocepción y equilibrio estático y dinámico basados en mantener posiciones y caminar en superficies inestables, esquivando obstáculos, perturbaciones en la cintura escapular o columna y usando la plataforma robótica *Tymo*; coordinación mediante trabajo rítmico en decúbito supino, cuadrupedia o bipedestación alternando tareas y acciones; fuerza de musculatura lumbopélvica y abdominal mediante ejercicios que activen la musculatura abdominal durante la sedestación en pelota de aire o decúbito supino realizando acciones que cruzan la línea media corporal; fuerza de miembros inferiores mediante ejercicios con cargas progresivas de los músculos cuádriceps, glúteo medio, glúteo máximo, isquiotibiales y tibiales anteriores; y ejercicio aeróbico basado en cinta de marcha y cicloergómetro a intensidad media y creciente en el tiempo (60% frecuencia cardíaca máxima). La intensidad y la dificultad de todos los ejercicios se ajustaron a medida que la paciente mejoraba progresivamente.

La adherencia de la paciente al tratamiento fue adecuada: asistió a cada una de las 50 sesiones programadas. No realizó ningún otro ejercicio en casa.

La consecución de los objetivos personales de la paciente se valoró con la *Goal Attainment Scaling* (GAS): se han superado tal y como se describieron (0), mejor de lo esperado (+1), mejor y antes de lo esperado (+2) o, por el contrario, el rendimiento ha empeorado algo (-1) o ha empeorado considerablemente (-2). Los resultados desfavorables de la tabla 2 podrían estar sesgados debido a factores externos que deben tenerse en cuenta: tiempo lluvioso y un esguince de tobillo para el objetivo 2 o falta de acompañante para el objetivo 4.

También se observaron cambios significativos en actividades funcionales diarias que no se habían establecido como objetivos. La paciente fue capaz de: ducharse de pie, recoger objetos del suelo, dar un paseo de 3 km (descansando cada kilómetro), ir de compras durante media hora, subir y bajar escaleras mecánicas, y volver a trabajar en un puesto de oficina (lo cual representó un logro muy significativo, según declaró la paciente).

Al finalizar el quinto mes del tratamiento, la paciente confirmó que interrumpiría la rehabilitación de mane-

ra indefinida por motivos personales e informando de su intención para continuar con las recomendaciones y ejercicios siempre que pudiese. Se intentó contactar con la paciente dos meses después para realizar una nueva evaluación de seguimiento, pero no se obtuvo respuesta, por lo que se desconoce su estado actual.

Tabla 2. Valoración de los objetivos con la *Goal Attainment Scaling* (GAS) a los cinco meses

	Objetivos	Puntuación
1	Caminar en interiores durante 6 min (6MWT) con una muleta	+ 1
2	Llevar botas en un evento navideño, incluyendo comida, cena y reunión con amigos	- 1
3	Caminar al aire libre 1 km usando la muleta sin descansos	0
4	Caminar desde casa hasta su lugar de trabajo, acompañada, en 3 días diferentes	- 1
5	Levantarse y caminar en el lugar de trabajo sin muleta 3 veces por semana	- 1

DISCUSIÓN

Tras una intervención de fisioterapia de cinco meses, basada en ejercicios de fuerza y resistencia muscular similares a aquellos que han demostrado ser altamente eficaces en ataxia y en esclerosis múltiple^{5,6}, los cambios en 10mWT y 6MWT fueron apenas detectables en comparación con los pacientes con esclerosis múltiple, en los que los cambios mínimos detectables (MDC) son de 0,26 m/s⁷ y 76,2 m⁸, respectivamente. Sin embargo, la paciente alcanzó un objetivo personal realizando el 6MWT sin muleta después del segundo mes de intervención.

Por el contrario, desde la primera evaluación la puntuación en la BBS siempre estuvo cerca de la puntuación máxima, superando los MDC de 3 puntos en pacientes con ataxia⁷ y los 7 puntos en pacientes con esclerosis múltiple⁸), y la FGA mejoró significativamente en la tercera evaluación frente al MDC de 6 puntos en pacientes con ataxia, esclerosis múltiple y trastornos del equilibrio⁹. Este hallazgo podría relacionarse con la asociación entre ambas características en pacientes con enfermedad cerebelosa y marcha de ataxia¹⁰, ya que el movimiento coordinado de los músculos del tronco y

la estabilización axial son necesarios para realizar una mejor marcha en pacientes neurológicos. La ataxia y la esclerosis múltiple fueron seleccionadas para la comparación debido a las similitudes de los síntomas neurológicos y a la etiología carcinogénica del glioma.

En cuanto a los objetivos personales, alcanzar beneficios inesperados en las actividades de la vida diaria resultó más significativo para la paciente que los fijados de antemano. Poder ir de compras después de tres años o volver al trabajo pueden dotar de un significado más profundo al proceso de la rehabilitación y hacer que la paciente mantenga o aumente el esfuerzo que ya ha invertido en sí misma, sintiéndose más realizada, motivada y recompensada, independientemente de las evaluaciones clínicas.

En conclusión, un programa de fisioterapia podría ser eficaz para mejorar las capacidades funcionales del equilibrio, la marcha y las actividades de la vida diaria y, por tanto, la calidad de vida de los pacientes con gliomatosis cerebral. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para confirmar estos hallazgos, pero el caso de esta paciente es relevante respecto a la limitada evidencia disponible debido a la baja incidencia de este tumor.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este estudio.

Agradecimientos

Este estudio ha contado con el apoyo de la Universidad Complutense de Madrid, por lo que queremos mostrar nuestro agradecimiento por hacerlo posible.

También queremos dar las gracias a nuestra paciente, ya que ha dado permiso para realizar este estudio de caso clínico. Consideramos esta información muy valiosa en el campo de la fisioterapia neurológica por el hecho de que no existe evidencia en el tratamiento de esta patología y, el presente estudio, podría iluminar y orientar otras intervenciones.

Contribución de autoría

Todos los autores participaron en la planificación, diseño, recogida de datos y escritura del estudio; Elena Lozano Cavero revisó detenidamente el proceso como investigadora principal. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito, así como las responsabilidades éticas y conflictos de intereses.

Declaración ética

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de los datos recogidos, incluido este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. BRUNA J, VELASCO R. Gliomatosis cerebral. *Neurología* 2010; 25(3): 143-147. [https://doi.org/10.1016/s0213-4853\(10\)70001-3](https://doi.org/10.1016/s0213-4853(10)70001-3)
2. National Cancer Institute. NCI-Connect. Gliomatosis cerebral diagnóstico y tratamiento. <https://www.cancer.gov/rare-brain-spine-tumor/tumors/gliomatosis-cerebri>
3. DIVÉ I, STEIDL E, WAGNER M, FILIPSKI K, BURGER MC, FRANZ K et al. Gliomatosis cerebral crecimiento: asociación de tratamiento de primera línea con supervivencia global en WHO Grado II y III Gliomas. *Oncology* 2021; 99(4): 215-224. <https://doi.org/10.1159/000512562>
4. MIKLJA Z, GABEL N, ALTSHULER D, WANG L, HERVEY-JUMPER SL, SMITH S. Exercise improves health-related quality of life sleep and fatigue domains in adult high and low-grade glioma patients. *Support Care Cancer* 2022; 30(2): 1493-1500. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06566-2>
5. HE M, ZHANG HN, TANG ZC, GAO SG. Balance and coordination training for patients with genetic degenerative ataxia: a systematic review. *J Neurol* 2021; 268(10): 3690-3705. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09938-6>
6. TAUL-MADSEN L, CONNOLLY L, DENNETT R, FREEMAN J, DALGAS U, HVID LG. Is aerobic or resistance training the most effective exercise modality for improving lower extremity physical function and perceived fatigue in people with multiple sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2021; 102(10): 2032-2048. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.03.026>
7. PALTAMAA J, SARASOJA T, LESKINEN E, WIKSTRÖM J, MÄLKÄ E. Measuring deterioration in international classification of functioning domains of people

- with multiple sclerosis who are ambulatory. *Phys Ther* 2008; 88(2): 176-190. <https://doi.org/10.2522/ptj.20070064>
8. LEARMONTH YC, PAUL L, MCFADYEN AK, MATTISON P, MILLER L. Reliability and clinical significance of mobility and balance assessments in multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res* 2012; 35(1): 69-74. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e328350b65f>
 9. MARCHETTI GF, LIN CC, ALGHADIR A, WHITNEY SL. Responsiveness and minimal detectable change of the dynamic gait index and functional gait index in persons with balance and vestibular disorders. *J Neurol Phys Ther* 2014; 38(2): 119-124. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000015>
 10. MORTON SM, TSENG YW, ZACKOWSKI KM, DALINE JR, BASTIAN AJ. Longitudinal tracking of gait and balance impairments in cerebellar disease. *Mov Disord* 2010; 25(12): 1944-1952. <https://doi.org/10.1002/mds.23169>

LETTER TO THE EDITOR

Catamenial pneumothorax: a rare condition

Neumotórax catamenial: una afección inusual

Vitorino Modesto dos Santos¹, Lister Arruda Modesto dos Santos²

Dear Editor,

In the last number of the journal *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, Ordóñez Lozano published the case study of 47-year-old woman with moderate chest pain and dyspnea synchronous with menstruation that was diagnosed as a classical catamenial pneumothorax (CP)¹. She had antecedents of asthma, endometriosis, and the partial resection of the right upper lung lobe due to a spontaneous pneumothorax treated two years ago. The recurrent ipsilateral pneumothorax with persistent air leak was surgically managed by correction of a fissure bleb and numerous millimetric fenestrations in the diaphragm; after an uneventful postoperative course she was discharged to home on the second day¹. The author emphasized the main physio-pathological hypotheses for a CP development including high prostaglandin F2 levels, transgenital or transdiaphragmatic air passage, micro embolism of endometrial tissue, and tissue migration by retrograde menstruation¹.

First reported in 1958, CP is a rare recurrent entity (incidence around 1 case per 100,000 inhabitants and year). CP affects females in childbearing age; it associates with endometriosis and can be controlled by hormone therapy or surgery¹⁻¹⁰. While CP occurs between 24 h before and 72 h after the onset of the menses, the pneumothorax occurring out of the menstrual period in patients with pelvic or thoracic

endometriosis is named endometriosis-related non-catamenial pneumothorax (ER non-CP).

Despite being a well-known entity, during 2023 and 2024 novel studies and clinical cases of CP have been published. Here they are shortly commented aiming to stress the role of current literature on this uncommon entity that frequently poses diagnostic challenges.

In Martinique, 479 cases of pneumothorax from January 2004 to 31 December 2020 were reviewed; 44% of the 212 cases in women were CP, while thoracic endometriosis syndrome (TES) was confirmed in 71 cases including 49 pneumothorax, 14 hemopneumothorax and 8 hemothorax; the incidence of TES was 1.1 cases/100,000 inhabitants/year; mean age at CP diagnosis was 36 ± 6 years, 32 had prior abdominopelvic surgery². Among 71 patients with TES, 69 underwent surgery, 44 (62%) had recurrences in a mean time of 20 ± 33 months; the rates were 84.2% in exclusive medical therapy, 64.7% in only surgery, and 51.8% in patients treated by surgery and medical therapy².

Another single-center retrospective study, performed from January 2011 to December 2020 in France, included 1,284 patients older than 18 years with previously operated pneumothorax. Of them, 331 were women (25.8%), 47 had a CP or ER non-CP (14.2%) and 42 had intra-thoracic endometriosis; 14/47 (30%) had pleural and visceral nodules, 28/47 (60%) had diaphragmatic defects, and 5/47

1. Catholic University. Department of Medicine. Brasília-DF. Brazil. 

2. Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE). Advanced General Surgery and Oncosurgery. São Paulo-SP. Brazil. 

Received: April 10, 2024 • Revised: May 13, 2024 • Accepted: May 21, 2024

Corresponding author:

Vitorino Modesto dos Santos [vitorinomodesto@gmail.com]

Cite as:

dos Santos VM, dos Santos LAM. Catamenial pneumothorax: a rare condition. *An Sist Sanit Navar* 2024; 47(2): e1076

<https://doi.org/10.23938/ASSN.1076>



(10%) had no gross lesions⁶. They were grouped depending on the presence of pleural nodules (N), diaphragmatic perforations (P) or no lesions (NL); seven, twelve and two patients with endometriosis in each group underwent hormonal therapy⁶. The authors emphasized that endometriosis nodular lesions can increase pneumothorax recurrence, and should be resected to prevent prolonged air leaking after the surgery⁶.

A 43-year-old patient with recurrent right-sided chest pain and dyspnea by CP presented pleural effusion, ascites, and left ovarian cyst; thoracoscopy showed hemorrhagic pleural fluid, cysts, nodules and *gunshot lesions* due to pleural endometriosis². She underwent hysterectomy and salpingo-oophorectomy with confirmed endometriosis in the ovary³.

A 31-year-old woman with recurrent pleural effusions presented dyspnea and hemoptysis, a pelvic mass and CA-125 high levels; besides episodes of hematemesis during menses⁴. Chest images revealed right pleural effusion, atelectasis, and ascites; a thoracentesis drained two liters of bloody fluid; further video-thoracic procedure evacuated 3.75 liters of hemorrhagic fluid and detected openings in the diaphragm allowing the fluid flow⁴. The pleural implants were biopsied and the immunostaining confirmed the endometriosis; she then underwent a gonadotropin-releasing hormone of depot to prevent the recurrences⁴.

A 34-year-old nulliparous who had dysmenorrhea, presented chest pain and dyspnea during menstrual periods, and there was a right pneumothorax with lung compression, needing a video-assisted thoracoscopic surgery to resect a bulla on the upper lung lobe⁴. With recurrent pneumothorax, and images of uterine fibroids and endometrial polyps, she first used drospirenone and ethinylestradiol, changed to a 19-nortestosterone derivative⁵.

Koike *et al.* reported two cases of CP in Japan. Firstly, a 42-year-old patient with previous endometriosis treated by hormonal therapy, and right sided pneumothorax recurrence⁷. Video-assisted thoracoscopy (VATS) showed endometriosis in diaphragm and pleura; after their resection and placement of an oxidized regenerated cellulose mesh, no recurrence occurred⁷. The other one was a 40-year-old patient with endometriosis treated by hormonal therapy, and recurrent pneumothorax, who underwent VATS to resect multiple endometrial lesions on diaphragm and pleura and

similar covering using mesh sheets; no recurrences occurred⁷.

A 21-year-old nulliparous with recurrent right-sided pneumothorax manifested two to three hours prior to the menstrual cycles, was treated by oxygen via a non-rebreather mask, but two weeks later she had recurrent pneumothorax 48 to 72 hours of menses⁸. Pulmonary implants were treated by VATS, and lesions on diaphragm were biopsied; being discharged utilizing norethindrone acetate and gonadotropin-releasing hormone⁸.

A 38-year-old nulliparous who had an ovarian cyst as a teenager and right pneumothorax at age 35 that was managed by wedge resection, pleurodesis, and diaphragm plication presented intense lower abdominal pain beginning a soon after the menstrual period⁹. Imaging studies revealed a pelvic hematoma in the right adnexal area and large hyperdense right pleural effusion, suggesting passage of blood by diaphragmatic defect⁹. She underwent a laparoscopy which showed approximately one liter of dark red blood and clots in the abdominal cavity, the uterus and adnexa adhered to the colon and pelvic wall, besides lesions resembling endometriosis disseminated throughout the abdomen⁹. The surgical management included lysis of adhesions and irrigation of the hematoma; after hospital discharge under continuous oral contraception for menstrual suppression, the patient was referred to have the regular follow-up in outpatient gynecology service⁹.

A 34-year-old high smoker patient had dyspnea and choking sensation after few days with nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain, coinciding with her menstruation period; imaging study showed a right-sided pneumothorax, treated ed thoracic tube placement¹⁰. A month later, the right-sided pneumothorax recurred and she underwent with success a VATS with wedge resection for apical bleb removal, besides the mechanical pleurodesis; however, six months later the chest symptoms recurred associated with menstrual cycle. Reviewing antecedents, she had pelvic endometriosis, but did not use contraceptives; at the recent menses she had right pneumothorax treated by drainage and talc pleurodesis¹⁰.

The authors strongly believe that publishing single case studies on exceeding uncommon and challenging entities can enhance the awareness and suspicion index of primary care workers and non-specialists, favoring early diagnosis and due management.

REFERENCES

1. ORDÓÑEZ LOZANO PA. Neumotórax catamenial con fuga aérea persistente. *An Sist Sanit Navar* 2024; 47(1): e1069. <https://doi.org/10.23938/ASSN.1069>
2. AGOSSOU M, SANCHEZ BG, ALAUZEN PH, OLIVIER M, CÉCILIA-JOSEPH E, CHEVALLIER L et al. Thoracic endometriosis syndrome (TES) in Martinique, a French West Indies Island. *J Clin Med* 2023; 12(17): 5578. <https://doi.org/10.3390/jcm12175578>
3. CHETAMBATH R, KUMAR P, NANDINI V, CHANDRAN S, CHACKO A. Catamenial haemothorax: A rare cause of pleural effusion. *Lung India* 2023; 40(6): 541-544. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_144_23.
4. GANESAN PR, KANG D, KHAN Z, MILTEER HB. Diaphragmatic endometriosis presenting as recurrent catamenial pneumothorax: A case report. *Cureus* 2023; 15(9): e45179. <https://doi.org/10.7759/cureus.45179>
5. HIRONO T, FENG Y, WANG W, YU H. Spontaneous recurrent menstrual pneumothorax: A case report. *Ann Med Surg (Lond)* 2023; 86(2): 1096-1100. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001592>
6. ISSARD J, VAUDELIN C, IMBERTON D, VAYSSETTE A, LEROUX M, GIOL M et al. In endometriosis-related pneumothorax surgery, presence of endometriotic nodules increases postoperative air leaks and long-term relapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2024; 296: 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.02.030>
7. KOIKE S, KOBAYASHI N, MIYAZAWA M. Positive outcome of diaphragm covering and total pleural covering techniques for catamenial pneumothorax. *J Surg Case Rep* 2023; 2023(7): rjad421. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjad421>
8. NGUYEN K, NUDELMAN BG, QUIROS J, CORTES M, SAVU C. Catamenial pneumothorax: A rare diagnosis among menstruating women. *Cureus* 2023; 15(9): e45769. <https://doi.org/10.7759/cureus.45769>
9. ROMETTI M, PATTI L. Catamenial pneumothorax in a patient with endometriosis: A case report. *Cureus* 2023; 15(7): e42193. <https://doi.org/10.7759/cureus.42193>
10. SOLANKI KK, SHOOK M, YORKE J, VANLANDINGHAM A. A rare case of catamenial pneumothorax and a review of the current literature. *Cureus* 2023; 15(7): e42006. <https://doi.org/10.7759/cureus.42006>

CARTA AL EDITOR

Veinte años de la apendicectomía transumbilical en Navarra: Acabamos de empezar

Twenty years of transumbilical appendectomy in Navarre: This is just the beginning

Julio César Moreno-Alfonso^{1,2}, Ada Molina-Caballero¹, Alberto Pérez-Martínez¹,

en nombre del equipo actual e histórico de cirujanos pediátricos del Hospital Universitario de Navarra que iniciaron y consolidaron este avance quirúrgico

Sra. Editora:

La apendicitis aguda es la urgencia quirúrgica abdominal más frecuente en el ser humano, con un riesgo acumulado a lo largo de la vida de 7-9%¹ y la población pediátrica no es la excepción.

Actualmente, el conocimiento de la etiología, fisiopatología y tratamiento de la apendicitis aguda ha aumentado considerablemente, de tal forma que el abordaje vía laparotomía –técnica de elección durante un amplio periodo de tiempo– ha pasado a un segundo plano y las técnicas de mínima invasión, fundamentalmente la laparoscopia, se han convertido en el acceso quirúrgico de elección para el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad², también en los pacientes pediátricos.

Sin embargo, en Navarra nuestro equipo tomó un rumbo diferente. Sin abandonar el terreno de la cirugía mínimamente invasiva, consideramos que la apendicectomía laparoscópica convencional, con tres incisiones y un elevado coste económico, podía sustituirse por una técnica realizada con una única incisión en el ombligo. Las ventajas de esta sustitución son menores costes, menor dolor postoperatorio y mejor resultado estético, todo ello con los mismos resultados, o mejores, que las otras

opciones quirúrgicas. De esta forma obtenemos la excelente visualización y beneficios perioperatorios de la cirugía mínimamente invasiva sin perder la seguridad y maniobrabilidad de la cirugía abierta, con unos resultados cosméticos difícilmente mejorables (Fig. 1).

El 11 de septiembre de 2003 introdujimos por primera vez un toracoscopio a través del ombligo de un niño de 10 años con sospecha de apendicitis aguda, comprobando el diagnóstico. Exteriorizamos el apéndice a través de la incisión umbilical y lo extirpamos sin complicaciones de forma convencional. Esta fue la primera apendicectomía transumbilical videoasistida de nuestra institución, y tal vez la primera –hasta donde tenemos conocimiento– en España. Conforme hemos adquirido experiencia, esta técnica se ha convertido en el acceso de elección para el tratamiento quirúrgico de la apendicitis aguda y un abordaje adicional en muchas otras indicaciones, como las lesiones intestinales secundarias a traumatismos, la cirugía hepato-biliar, gastrointestinal, urológica y ginecológica³. Veinte años después seguimos perfeccionando la técnica, enriqueciéndola y complementándola con diferentes maniobras y dispositivos, procurando extrapolar este abordaje a todas aquellas indicacio-

1. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Hospital Universitario de Navarra. Cirugía Pediátrica. Pamplona. Navarra. España. 

2. Universidad Pública de Navarra (UPNA). Escuela de Doctorado en Ciencias de la Salud. Pamplona. Navarra. España. 

Correspondencia:

Julio César Moreno-Alfonso [juliomoreno.md@gmail.com]

Citación:

Moreno-Alfonso JC, Molina-Caballero A, Pérez-Martínez A. Veinte años de la apendicectomía transumbilical en Navarra: Acabamos de empezar. An Sist Sanit Navar 2024; 47(2): e1082.

<https://doi.org/10.23938/ASSN.1082>

Recibido: 04/06/2024 • Aceptado: 18/06/2024



© 2024 Gobierno de Navarra. Artículo Open Access distribuido bajo Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual 4.0 Internacional. Publicado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. 

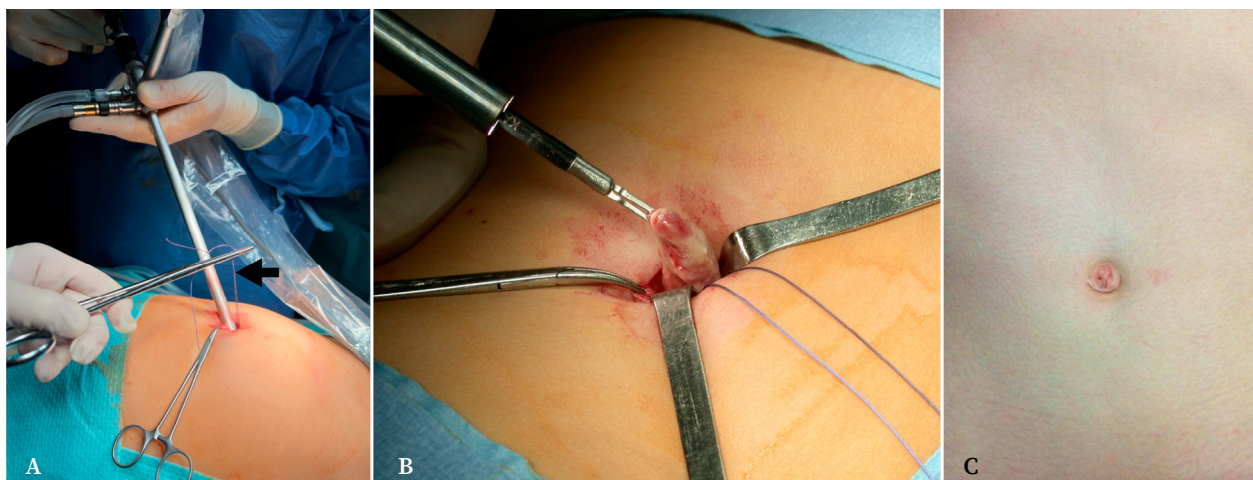


Figura 1. A. Introducción de la óptica de laparoscopia a través del ombligo y sutura continua en *bolsa de tabaco* rodeando la fascia umbilical para evitar la fuga del neumoperitoneo (flecha). B. Exteriorización del apéndice cecal vía umbilical. C. Aspecto de la cicatriz en el postoperatorio tardío.

nes quirúrgicas en las cuales sea posible resolver con seguridad el problema en cuestión.

A día de hoy hemos realizado más de 2.300 intervenciones quirúrgicas por esta vía, fundamentalmente apendicectomías pero también resecciones intestinales por traumatismos o malformaciones congénitas, colecistectomías y toma de biopsias, entre otras^{3,4}. Un estudio publicado por nuestro grupo en 2007 con 208 pacientes operados por apendicitis aguda sirve para ilustrar los mejores resultados observados en las 162 apendicectomías por la vía transumbilical (77,9%) respecto a las 48 apendicectomías abiertas (23,1%) realizadas durante un año: significativamente menor estancia media (2,8 frente a 4,8 días), menor dolor postoperatorio y menor necesidad de analgesia, a pesar de una mayor frecuencia (no significativa) de complicaciones infecciosas (4,2 frente a 1,7%) y por último, pero no menos importante, la técnica transumbilical supuso un ahorro de aproximadamente 90.561 €/año comparado con el coste que supondría la apendicectomía laparoscópica, y unos 42.232 €/año comparado con la cirugía abierta tradicional, sin aumento de la morbilidad⁵.

Estos 20 años de cirugía transumbilical nos han enseñado varias lecciones:

- i) por su privilegiada localización y flexibilidad de la pared abdominal en los niños, el ombligo permite acceso casi a cualquier estructura peritoneal;
- ii) el uso de retractores quirúrgicos permite aumentar el diámetro de la incisión umbi-

lical y proteger el trayecto de la herida para extraer a su través diferentes órganos y culminar el procedimiento fuera de la cavidad abdominal como en la cirugía abierta (Fig. 2B);

- iii) a su vez, al borde plástico del retractor se puede acoplar un guante u otros dispositivos prefabricados para insertar instrumentos adicionales, con o sin trocar, y realizar un procedimiento laparoscópico a través de una única incisión umbilical (Fig. 2A);
- iv) el bloqueo anestésico ecoguiado de la vaina de los rectos es un complemento excelente a la analgesia multimodal, con buenos resultados en el control del dolor postoperatorio;
- v) el uso de suturas impregnadas con triclosán y adhesivos tisulares cutáneos puede aportar seguridad y simplicidad al procedimiento;
- vi) la neumostasia suele mantenerse adecuadamente con la sutura en bolsa de tabaco; no obstante, si el cirujano lo prefiere también se pueden emplear trócares. Nosotros prescindimos de estos, porque para procedimientos cortos creemos que resulta más cómodo, económico y proporciona más libertad en los movimientos del instrumental, y
- vii) este abordaje permite además la digitoclasia o maniobras bimanuales, lo cual resulta especialmente útil en algunos casos de apendicitis evolucionadas o latero-retrocecales.

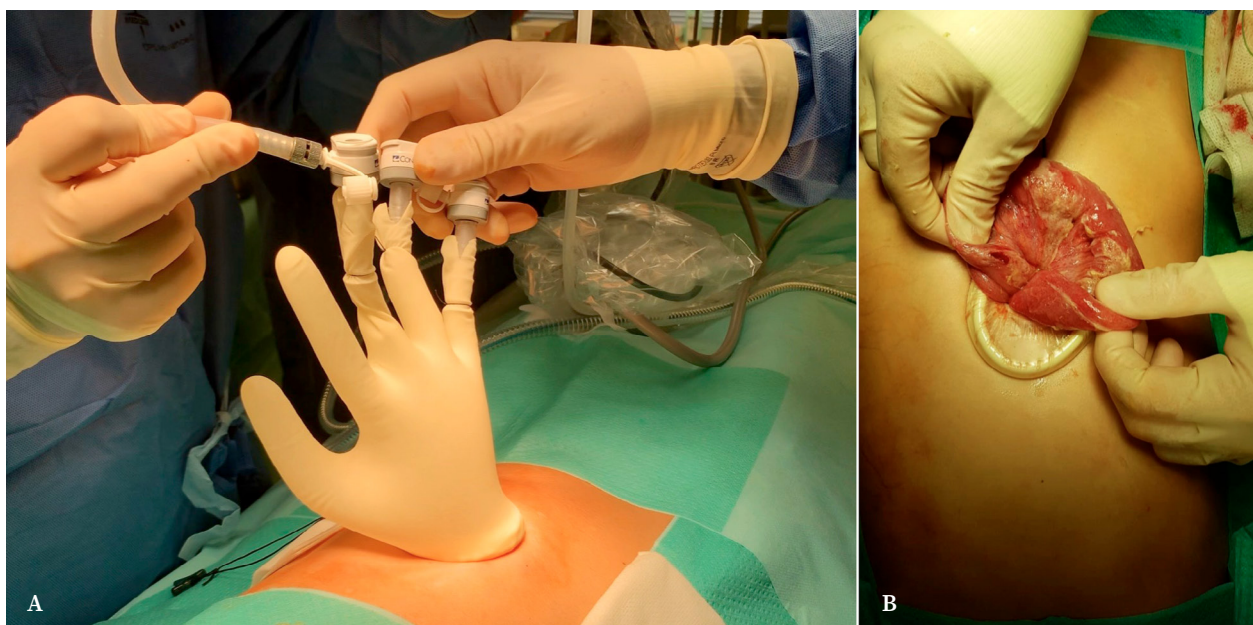


Figura 2. A. Guante estéril acoplado al retractor quirúrgico y trócares colocados a su través en la realización de una colecistectomía laparoscópica por puerto único transumbilical. B. Exteriorización de íleon vía umbilical en una perforación traumática para realización de resección intestinal y anastomosis latero-lateral mecánica.

La técnica transumbilical ha evolucionado sustancialmente; sin embargo, consideramos que aún tiene mucho que ofrecer y podría tener un futuro prometedor con la implementación de la cirugía robótica y el uso de pincería articulada que permitiría mayor maniobrabilidad y mejor triangulación por esta vía, que pueden ser algunas de sus limitaciones⁶. Actualmente, un amplio grupo de colegas nacionales e internacionales emplean la vía transumbilical en diferentes indicaciones; esperamos que con su experiencia podamos hacer crecer la técnica y sacar el máximo provecho a esta en beneficio de nuestros pacientes.

Terminamos este relato, que asumimos como simples interlocutores de una parte de la cirugía pediátrica española, sin posturas pretenciosas pero orgullosos de ser el grupo con mayor experiencia mundial en este campo de la cirugía pediátrica, recordando que el cirujano pediátrico no debería olvidar la *oración-súplica* que en 1959 escribiera Willis J. Potts al referirse a un niño afectado por una malformación grave:

“[...] si esa criatura pudiera hablar, le pediría al cirujano en tono suplicante: Por favor, emplee la mayor delicadeza en mis minúsculos tejidos y trate de corregir la deformidad en la primera operación, deme sangre y la

cantidad precisa de líquidos y electrolitos, añádale oxígeno a la anestesia y le demostraré que soy capaz de tolerar una intervención quirúrgica de enorme amplitud. Se asombrará de la rapidez de mi recuperación; de mi parte, le quedaré eternamente agradecido [...].”

BIBLIOGRAFÍA

1. MORENO-ALFONSO JC, AYUSO L, HERNÁNDEZ S, ARREDONDO J, ROS R, PÉREZ A. Urachal remnant and acute abdomen: when it's not what it seems. *An Sist Sanit Navar* 2022; 45(3): e1026. <https://doi.org/10.23938/ASSN.1026>
2. GIL LA, DEANS KJ, MINNECI PC. Appendicitis in Children. *Adv Pediatr* 2023; 70(1): 105-122. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2023.03.003>
3. MORENO-ALFONSO JC, MOLINA A, ROS R, PÉREZ A, BARDAJÍ C. Single-port transumbilical pediatric cholecystectomy: any benefits for the patient? *Cir Pediatr* 2023; 36(2): 67-72. <https://doi.org/10.54847/cp.2023.02.13>
4. HERNANDEZ-MARTIN S, AYUSO L, MOLINA AY, PISON J, MARTINEZ MA, PEREZ A. Transumbilical laparoscopic-assisted appendectomy in children: is it worth it? *Surg Endosc* 2017; 31(12): 5372-5380. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5618-6>

5. PÉREZ-MARTÍNEZ A, BERMEJO MA, CORTÉS JC, ORAYEN CG, CHACÓN JP, BRAVO LB. [Appendectomy with a single trocar through the umbilicus: results of our series and a cost approximation]. *Cir Pediatr* 2007; 20(1): 10-14.
6. LIAO W, ZHAO X, HUANG H, PENG Q. Transumbilical single incision combined with robot-assisted surgery in pediatric congenital choledochal cyst excision: A case report. *Asian J Surg* 2023; 46(9): 3820-3821. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2023.03.122>