

The background of the cover features a light beige field with a red border, populated with various colorful, stylized microscopic organisms. These include purple and blue cells, yellow and red wavy structures, and black and blue beaded chains. A large black diagonal band cuts across the center, containing the journal's title and logo.

ARCHIVOS DE MEDICINA UNIVERSITARIA



Volumen 4, número 1
Mayo 2022

Comité Editorial

Manuel González Alcaide

Pablo Redruello Guerrero

Comité de Maquetación

Antonio Enamorado Plata

Comité de Traducción

Antonio Jesús Lainez Ramos-Bossini

Dirección y coordinación del curso «Producción y Traducción de Artículos Biomédicos»

Mario Rivera Izquierdo

Antonio Jesús Lainez Ramos-Bossini

Pablo Redruello Guerrero

ISSN: 2341-0361

Depósito Legal: GR-171-2014

Fecha de publicación: mayo 2022

Disponible en la web: www.archivosmedicinauniversitaria.es

Contacto: editor@archivosmedicinauniversitaria.es

Archivos de Medicina Universitaria (AMU), ©2013-2022

Archivos de Medicina Universitaria es una revista de publicación científica de ámbito nacional español sin ánimo de lucro, creada y gestionada por y para estudiantes de Medicina y ciencias afines.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

- 4 ----- LISTA DE PARTICIPANTES
- 5 ----- EDITORIAL - CAJAL Y LOS JÓVENES INVESTIGADORES
Campos, Antonio

ARTÍCULOS ORIGINALES DE INVESTIGACIÓN

- 7 ----- DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.
STATUS QUO PREVIO A LA PANDEMIA DEL COVID-19 EN UN HOSPITAL TERCIARIO
Carrasco Cáliz, Ana; González Alcaide, Manuel; Ruiz del Pino, Marta
- 19 ----- FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA DEPRESIÓN DURANTE EL CONFINAMIENTO
DOMICILIARIO POR COVID-19 EN EL PERSONAL UNIVERSITARIO
Camacho-Tapia, Joaquín J.; Albendín-Moreno, Manuel; Comino-Fernández, Sandra;
Romero-Barrionuevo, María Esperanza
- 30 ----- VACUNA BNT162B2 EN EL PERSONAL SANITARIO: ¿QUÉ POSIBILIDAD HAY DE
DESARROLLAR EFECTOS ADVERSOS?
Verdejo, Alejandro; Hinojosa-Medina, Yolanda; Galisteo-Vela, Amalia

REVISIONES NO SISTEMÁTICAS

- 40 ----- INFECTION OF LISTERIA MONOCYTOGENES ASSOCIATED TO THE CENTRAL NERVOUS
SYSTEM: CELL PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND RISK FACTORS
Miguel Ramos, Cela; Medina Martínez, Alberto Jesús; Vera Martín, Ignacio
INFECCIÓN DE LISTERIA MONOCYTOGENES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: PATOGÉNESIS
CELULAR, DIAGNÓSTICO Y FACTORES DE RIESGO
- 57 ----- EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA
LARGA DURANTE EL EMBARAZO EN EL NEURODESARROLLO INFANTIL
Martos Salcedo, Cynthia Raquel; Marín Jiménez, Ángeles; Córdoba Peláez, Paula;
Garrido Ruiz, M^a del Pilar
- 65 ----- LA RESISTENCIA BACTERIANA. GENERALIDADES, CARBAPENEMASAS Y ACTUALIDAD:
UNA REVISIÓN NARRATIVA
Lirola-Andreu, Laura; Ávila-Jiménez, Ángel Francisco; Fernández-Mariscal, Marta
Andrea; Reinoso-Espín, Ángela; Martínez-Martínez, Silvia
- 75 ----- ¿RESULTA REALMENTE EFICAZ LA OXITOCINA INTRAUMBILICAL PARA EL
ALUMBRAMIENTO DE PLACENTA RETENIDA EN CONTRA DE OTROS MÉTODOS?
Díaz Cuéllar, Pablo 1; Zurita Vega, Rocío; Sabat Navas-Parejo, Victoria

CASO CLÍNICO

- 83 ----- SÍNDROME DOLOROSO INTENSO POR CISTITIS INTERSTICIAL QUE MEJORA TRAS
BLOQUEO Y RADIOFRECUENCIA DEL GANGLIO IMPAR
Jiménez-Gutiérrez, Paula María; De Pablos-Flrido, Violeta; Cabezas Fernández,
Fátima; González-Gámiz, Francisco Javier

CARTA AL EDITOR

- 89 ----- DETECCIÓN DERMATOLÓGICA DE COVID-19
Redruello-Guerrero, Pablo; Arias-Santiago, Salvador

PRODUCCIÓN DE ARTÍCULOS BIOMÉDICOS

Profesorado – Organización – Tutorización

Láinez Ramos-Bossini, Antonio Jesús
Redruello Guerrero, Pablo
Rivera izquierdo, Mario

Profesorado – Colaboración en sesiones

Cervilla Ballesteros, Jorge Antonio
Gutiérrez Martínez, Blanca
Martin Piedra, Miguel Ángel
Martínez Ruiz, Virginia
Ruiz del Amo, Juan Luis

Autoría de los artículos

Albendín Moreno, Manuel
Ávila Jiménez, Ángel Francisco
Cabezas Fernandez, Fatima
Camacho Tapia, Joaquín Javier
Carrasco Cáliz, Ana
Comino Fernández, Sandra
Córdoba Pelaez, Paula
De Pablos Florido, Violeta
Díaz Cuéllar, Pablo
Fernández Mariscal, Marta Andrea
Galisteo Vela, Amalia
Garrido Ruiz, María del Pilar
González Alcaide, Manuel
González Gámiz, Francisco Javier
Hinojosa Medina, Yolanda María
Jiménez Gutiérrez, Paula Maria
Lirola Andreu, Laura
Marín Jiménez, Ángeles
Martínez Martínez, Silvia
Martos Salcedo, Cynthia Raquel
Medina Martinez, Alberto Jesus
Morera Fuster, Isabel
Ramos Cela, Miguel
Reinoso Espín, Ángela
Romero Barrionuevo, María Esperanza
Ruiz del Pino, Marta
Sabat Navas-parejo, Victoria
Sánchez Muñoz Sánchez Muñoz, Mayra
Vera Martín Vera Martín, Ignacio
Verdejo Iáñez, Alejandro
Zurita Vega, Rocío

Traducción

Leiza Dávila, Alba

Cajal y los jóvenes investigadores

Campos, Antonio^{1, 2, *}

¹ Catedrático de Histología, Departamento de Histología, Universidad de Granada, España.

² Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

* Autor de correspondencia: acampos@ugr.es

* Fecha de envío: 09/04/2022

* Fecha de aceptación: 09/04/2022

* Fecha de publicación: 31/05/2022

La figura de Don Santiago Ramón y Cajal es, sin duda, la más relevante de la ciencia española y, por la trascendencia de su aportación científica, una de las más relevantes de la ciencia universal, a la misma altura que Isaac Newton o que Charles Darwin. Pero Cajal es también, y al mismo tiempo, uno de los primeros investigadores que deja constancia escrita sobre como concibe el proceso y el mecanismo de investigar. El texto en el que revela su pensamiento al respecto, y que fue inicialmente un discurso académico, lleva por título “Los tónicos de la Voluntad. Reglas y Consejos sobre la investigación científica”. Lo más importante del libro, y es algo que no suele mencionarse con frecuencia, es que está dirigido a los jóvenes investigadores para, en sus propias palabras “no dejar al principiante desorientado, entregado a sus propias fuerzas y marchando sin guía ni consejo por una senda llena de dificultades y peligros”.

Al estar orientada la revista Archivos de Medicina Universitaria a los estudiantes de medicina y de las ciencias biosanitarias que se inician en la investigación y tienen sus primeros contactos con el mundo de la publicación científica, creo que es pertinente volver la vista atrás y rescatar de la obra cajaliana lo que de vigente pueda todavía seguir ayudando y estimulando a nuestros jóvenes investigadores, y muy especialmente a los autores y lectores de los Archivos de Medicina Universitaria .

De las tres series de capítulos en los que puede subdividirse la obra, las dos primeras son, a mi juicio, las de mayor interés para los actuales investigadores pues afectan al investigador como persona y, por tanto, a la respuesta que cada investigador debe adoptar como individuo, como ser humano, ante el propio acto de investigar. En los primeros capítulos, en efecto, Cajal dedica sus reflexiones y comentarios a

fortalecer la “*fe en sí mismo*” del principiante y en ellos aborda las falsas creencias que pueden asolarle, las cualidades morales que el principiante debe poseer, personal y socialmente, y las distintas enfermedades de la voluntad que pueden lastrar su proceso investigador. En la segunda serie de capítulos Cajal aborda, desde su experiencia, la descripción pormenorizada de las diferentes etapas que forman parte del proceso investigador –la observación, la experimentación, la formulación de hipótesis, etc.- y, de igual modo, los requisitos necesarios para una correcta comunicación de los resultados a través de una publicación científica. A modo de síntesis baste citar el texto que sigue a continuación en el que Cajal explica el modo de acceder al conocimiento científico “*Ante los fenómenos que desfilan por nuestros órganos sensoriales la actividad del intelecto solo puede ser verdaderamente útil y fecunda si el investigador se reduce modestamente a observarlos, describirlos, compararlos y clasificarlos, según sus analogías y diferencias, para llegar después, por inducción, al conocimiento de sus condiciones determinantes y leyes empíricas*” . Se trata de una recomendación que, a mi modo de ver, es absolutamente válida tanto para la investigación experimental como para la investigación clínica.

A partir de la tercera edición publicada en 1913 Cajal añadió a la serie de capítulos anteriores, centrados en el investigador y en el proceso de investigar, un conjunto de capítulos destinados a analizar la situación de la ciencia en la España de su tiempo y a proponer algunas soluciones para los problemas que, a su juicio, dicha situación demandaba. Aunque son capítulos que tienen un gran interés sociológico y que invitan a la reflexión no están directamente vinculados con la instrucción y la formación de los jóvenes investigadores

A pesar de que la ciencia ha cambiado notablemente en el modo de implementarse, desde el primer tercio el pasado siglo hasta nuestros días, y ha evolucionado desde un modelo de investigación individual hasta un modelo de investigación colectiva, y aunque algunas de las recomendaciones de Cajal han de ser valoradas necesariamente en su contexto temporal, la lectura de los “Tónicos de la voluntad” mantiene un grado muy alto de vigencia. Ello se debe a que, como se ha indicado con anterioridad, el investigador, y especialmente el investigador principiante a quien Cajal dedica el libro, debe, como ser humano, tomar conciencia de su modo personal de proceder en el complejo proceso que supone investigar, con independencia del modelo de ciencia que se practique: el modelo individual que ejerció Cajal o el modelo colectivo vinculado a la I+D que se practica en nuestros días.

Lo que el libro transmite en consecuencia es, por tanto, un mensaje valioso, permanente e intemporal que cualquier joven investigador de nuestro tiempo puede apreciar con provecho e incardinar en su propia vida y con el que cualquier lector, aunque no sea investigador, puede igualmente valorar lo que la investigación significa como gesta humana para descubrir y alcanzar nuevas verdades y horizontes. No puede sorprendernos por ello que el libro de Cajal que nos ocupa,

“Los Tónicos de la Voluntad”, haya seguido publicándose periódicamente desde su aparición hasta nuestros días en sucesivas ediciones, que haya sido, además, traducido a numerosos idiomas incluidos por ejemplo el húngaro o el japonés y que su lectura haya sido siempre una recomendación clásica de mentores de toda ideología y condición.

Escribía hace ya años Juan Rof Carballo, uno de los médicos e intelectuales españoles más relevantes de la segunda mitad del siglo XX, que en la vida hay que ser, de vez en cuando, “retroprogresivos”, esto es que, a veces, conviene mirar hacia atrás si queremos tomar impulso hacia delante. Esto es lo que, en última instancia, postula este editorial al proponer a nuestros jóvenes investigadores la lectura del ya centenario libro de Cajal antes mencionado. Científicos de la talla de Pio del Rio Hortega, Severo Ochoa o Rita Levi-Montalcini, los dos últimos premios Nobel de Medicina, manifestaron en su día que la lectura de los “Tónicos de la voluntad” fue decisiva para el impulso de sus carreras científicas. Ojalá este editorial estimule a muchos jóvenes a la lectura del libro y ojalá de dicha lectura surjan nuevas vocaciones para investigar y, por tanto, brillantes carreras científicas al servicio de nuestra sociedad.

ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Diagnóstico del tromboembolismo pulmonar en la práctica clínica. *Status quo* previo a la pandemia del COVID-19 en un hospital terciario.

Carrasco Cáliz, Ana ¹; González Alcaide, Manuel ^{2*}; Ruiz del Pino, Marta ¹.

¹ Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Virgen de las Nieves.

² Estudiante de grado de medicina de la universidad de Granada.

Todos los autores han contribuido en la realización de este trabajo por igual.

* Autor de correspondencia: mangonalc@gmail.com

* Fecha de envío: 23/03/2022

* Fecha de aceptación: 04/04/2022

* Fecha de publicación: 31/05/2022

Resumen

Introducción/Objetivos

Analizar si durante la pandemia de COVID-19 se ha producido un aumento en el número de Angiografías Pulmonares por Tomografía Computarizada (APTC) solicitadas. Estudiar los cambios acontecidos en la incidencia de tromboembolismo pulmonar (TEP). Analizar variables radiológicas de sobrecarga de cavidades cardíacas derechas e hipertensión pulmonar.

Material y Métodos

Estudio observacional retrospectivo longitudinal basado en una serie consecutiva de casos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (España) sobre dos cohortes: pacientes a los que se les solicitó una APTC por sospecha de TEP durante el primer año de la pandemia por COVID-19 (cohorte pandémica) comparado con pacientes a los que se les solicitó una APTC por el mismo motivo y durante el mismo intervalo de tiempo del año previo (cohorte pre-pandémica). Las variables empleadas para medir la sobrecarga de cavidades derechas fueron: calibre de Arteria Pulmonar, Ratio Ventrículo Derecho/Ventrículo Izquierdo, Ratio Arteria Pulmonar/Aorta, Modificación del tabique interventricular, Reflujo a Vena Cava Inferior o suprahepáticas.

Resultados

Se solicitaron en total 1375 APTC durante el período pandémico, frente a 530 durante el período pre-pandémico. No se detectaron diferencias en la incidencia de TEP entre ambas cohortes (23,2% pre-pandémica versus 19,6% pandémica). Sin embargo, sí aumentó la incidencia de TEP periféricos durante la pandemia (6,5% versus 42%). Estos TEP periféricos se acompañaron de menor sobrecarga de cavidades cardíacas derechas e hipertensión pulmonar que los de localización central.

Conclusiones

Hemos detectado un notable aumento en el número de APTC realizadas durante el período de pandemia sin observarse un aumento significativo de la incidencia de TEP con respecto al período pre-pandemia ($p=0,078$). No obstante, se ha producido un aumento en la incidencia de TEP periféricos, acompañados de menor repercusión hemodinámica que los centrales.

Palabras clave: Tromboembolismo pulmonar, APTC, pandemia, COVID-19.

1. Introducción

El tromboembolismo pulmonar (TEP) constituye un problema de salud pública de gran magnitud, ya que, a pesar de ser menos frecuente que el infarto de miocardio o el ictus, su gravedad es equiparable a la de dichas enfermedades y supone una importante causa de mortalidad. Así, se estima una incidencia aproximada de TEP de un caso por cada 1000 habitantes al año, aunque probablemente esta se encuentre subestimada (1,2).

El mecanismo fisiopatológico subyacente consiste en el enclavamiento, en alguna de las arterias pulmonares, de un émbolo originado en el territorio venoso profundo, tratándose en la mayoría de los casos de una trombosis venosa profunda en miembros inferiores que, a menudo, es asintomática (3) (figura 1). Entre los factores de riesgo para desarrollar TEP destacan: la cirugía mayor reciente, especialmente ortopédica (prótesis de cadera o rodilla), las fracturas en miembros inferiores, los politraumatismos, el daño espinal, las situaciones que impliquen inmovilización, el puerperio, los antecedentes personales de enfermedad tromboembólica venosa, la terapia hormonal estrogénica, la trombofilia, el cáncer, la quimioterapia, el ser portador de catéteres venosos, etc. (1).

El diagnóstico de TEP se ha basado tradicionalmente en la combinación de la sospecha clínica, los niveles de dímero-D y la información aportada por las pruebas de imagen (4,5). Históricamente el diagnóstico de TEP ha supuesto un reto para los clínicos y, durante la pandemia, estas dificultades diagnósticas se han hecho aún más acuciantes, por varias razones que a continuación describimos (6):

- Solapamiento sintomatológico existente entre la propia infección por COVID-19 y muchas de sus posibles complicaciones (disnea de nueva aparición o empeoramiento de la disnea basal, dolor torácico, síncope, hipotensión, etc.). Las escalas habitualmente empleadas para estimar la probabilidad pretest de TEP, como la escala Wells o la de Ginebra, no han sido aún validadas en el contexto de la infección por COVID-19 (7,8).

- Incertidumbre existente en torno a la adecuada interpretación y la verdadera significación del aumento, casi generalizado, de los niveles de dímero-D, que pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios para comprobar si los puntos de corte empleados previamente por su elevado valor predictivo negativo siguen siendo válidos en estos pacientes (6,9-11).

- Dificultad que entraña la realización de Angiografía Pulmonar por Tomografía Computarizada (APTC) u otras pruebas de diagnóstico por imagen en pacientes hospitalizados a menudo inestables y, en su mayoría,

dependientes de ventilación mecánica, especialmente en el contexto de la pandemia (6). Esta dificultad para disponer de APTC ha contribuido a un mayor uso de la ecografía compresiva de miembros inferiores con el objetivo de

identificar trombosis venosa profunda y justificar la indicación de anticoagulación ante la sospecha de TEP cuando no puede ser confirmada (12).

La controversia es aún mayor si nos centramos en los TEP de localización periférica. No existe un consenso amplio sobre la influencia que tiene esta patología en el pronóstico de los pacientes y, por tanto, aún no hay directrices claras a seguir en lo que se refiere al diagnóstico y tratamiento de esta entidad. (13-15).

Son muchos los autores que defienden que la COVID-19 está directamente implicada en el estado protrombótico que parecen presentar muchos de los pacientes infectados (16). Esta podría ser una de las razones por las que durante la pandemia parece haber aumentado la incidencia de TEP, también la de los periféricos (figura 2) (17,18). En este contexto de incertidumbre, adquiere una importancia capital la realización de estudios que nos permitan avanzar en el conocimiento, proporcionen evidencias en las que basar las decisiones clínicas y, por ende, mejoren la atención a los pacientes.

El objetivo principal de este trabajo es comprobar si existen diferencias en la incidencia de TEP, diagnosticado mediante APTC, entre los períodos prepandemia y pandemia COVID-19, analizando si existen diferencias según la localización (TEP central y TEP periférico) y cómo afecta dicho factor a la estabilidad hemodinámica de los pacientes, empleando para valorarla parámetros radiológicos asociados a sobrecarga de cavidades derechas.

2. Material y Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo longitudinal basado en una serie consecutiva de casos atendidos en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (España). Se seleccionaron dos grupos de pacientes: en primer lugar, una cohorte integrada por pacientes a los que se les realizó una Angiografía Pulmonar por Tomografía Computarizada (APTC) de emergencia por sospecha de TEP durante el primer año de pandemia (cohorte pandémica: del 15 de marzo de 2020 al 14 de marzo de 2021); y, en segundo lugar, otra cohorte con los mismos criterios de inclusión, pero con pacientes seleccionados durante el año previo al comienzo de la pandemia (cohorte prepandémica: del 15 de marzo de 2019 al 14 de marzo de 2020). La cohorte pandémica fue seleccionada de forma independiente al estado de infección por SARS-CoV-2. Los criterios de exclusión empleados fueron: edad menor de 15 años, solicitud de la APTC fuera de urgencias, Tomografía Computarizada no diagnóstica por artefactos u otros problemas como la extravasación del contraste, sospecha diagnóstica distinta al TEP y TEP crónico.

Para seleccionar ambas cohortes se usó la base de datos del Sistema de Información Radiológica de dicho hospital, atendiendo a todas las APTC disponibles dentro del sistema de comunicación y archivado de imágenes médicas (SCAI).

Como criterio de búsqueda se usaron los términos clave «embolia pulmonar» y «tromboembolismo pulmonar», seleccionando los informes radiológicos que los contuvieran. Una vez seleccionados, se revisaron manualmente dichos informes y se les aplicaron los criterios de exclusión mencionados con anterioridad.

Las variables estudiadas en cada paciente fueron:

- Edad y sexo.
- Fecha de realización de la APTC.
- Localización del TEP atendiendo a si es central (arterias principales o lobares) o periférico (arterias segmentarias o subsegmentarias).

A su vez, dentro de la variable de TEP confirmada, se valoraron los siguientes signos radiológicos de sobrecarga de cavidades derechas o hipertensión pulmonar:

- Calibre de la arteria pulmonar (calibre AP).
- Ratio Ventrículo Derecho / Ventrículo izquierdo (ratio VD/VI).
- Ratio Arteria Pulmonar / Aorta (ratio AP/Ao).
- Modificación del tabique interventricular (IV).
- Reflujo a Vena Cava Inferior (VCI) o venas suprahepáticas.

Una vez seleccionada la muestra final, se realizó un estudio descriptivo de los distintos subgrupos y un análisis estadístico comparando las distintas variables recogidas, utilizando el test de chi-cuadrado en las variables cualitativas y test T de Student en las cuantitativas. Para ello se usó el programa estadístico *IBM SPSS Statistics* versión 25 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, Estados Unidos).

3. Resultados

El estudio que presentamos incluyó a un total de 1905 pacientes con una media de edad de 68,3 años (desviación estándar=16,5), como muestra la tabla 1. El 20,6% del total de pacientes (n=392) presentaron TEP. El 69,1% de dichos TEP se produjeron en localización central y el 30,9% en localización periférica.

El total de pacientes se dividió en dos grupos (tabla 2): la cohorte prepandémica, integrada por 530 pacientes, con una incidencia de TEP de 23,2%, siendo el 93,5% de ellos centrales y el 6,5%, periféricos; y cohorte pandémica, con un total de 1375 pacientes. En este último grupo, la incidencia de TEP fue de 19,6%, por tanto, menor que en la cohorte prepandémica, aunque no se detectaron diferencias. El 58% de los TEP diagnosticados en la cohorte pandémica fueron centrales y el 42% periféricos. Existen diferencias significativas ($p<0,05$) entre ambos grupos en cuanto a la localización del TEP. Así, el diagnóstico de TEP periférico fue más frecuente durante el período pandémico.

Se detectaron diferencias en la variable edad entre ambos grupos de comparación (tabla 2). Los pacientes pertenecientes a la cohorte pandémica fueron ligeramente más jóvenes que los del grupo control (67,7 años de edad media en la cohorte pandémica versus 69,9 en la cohorte prepandémica).

Si nos centramos en la cohorte prepandémica, dentro del análisis por subgrupos realizado en función de la localización del TEP (tabla 3), no se encontraron diferencias en ninguna de las variables estudiadas. Por el contrario, al evaluar la cohorte pandémica (tabla 4), se observó que todos los análisis comparativos realizados entre TEP central y periférico, en lo que a signos de sobrecarga de cavidades derechas se refiere (calibre de AP, ratio VD/VI, ratio AP/Ao, modificación de tabique IV y reflujo a VCI o a venas suprahepáticas), arrojaron resultados estadísticamente significativos ($p<0,05$). En la cohorte pandémica, los TEP centrales se acompañaron con mayor frecuencia que los periféricos de signos de sobrecarga de cavidades cardíacas derechas. Así, del total de TEP periféricos diagnosticados en la cohorte pandémica (n=113), solo el 23% cursaron con calibre AP >30 mm; el 17,7%, con ratio VD/VI >1 ; el 14,2%, con ratio AP/aorta >1 ; el 2,7%, con reflujo grave a VCI o suprahepáticas; y menos del 0,1%, con inversión del tabique IV.

4. Discusión

Durante el periodo pandémico se ha observado un incremento considerable en el número de APTC realizadas, que no ha ido acompañado de un aumento paralelo en la incidencia de TEP. Sin embargo, cuando se examinaron los resultados atendiendo a la localización del TEP, se detectó un crecimiento importante en la incidencia de TEP periféricos con respecto a los centrales. Los TEP de localización periférica diagnosticados durante el primer año de pandemia por SARS-CoV-2 se asociaron a menor sobrecarga de cavidades cardíacas derechas e hipertensión pulmonar que los TEP centrales diagnosticados en el mismo intervalo de tiempo.

Se ha reportado un aumento importante en el número de APTC realizadas durante la pandemia de COVID-19, como muestran los resultados de este estudio. Por ejemplo, Tuck AA, *et al.* observan un incremento del 50% en el número de APTC realizadas en el año 2020 con respecto al 2019. Este dato es similar al incremento del 40% que nuestro estudio ha detectado para períodos de tiempo equiparables (19). Hammer MM y Raptis CA atribuyen este aumento a que, en la literatura, se alertó de manera exagerada sobre el alto riesgo de TEP que supuestamente tenían los pacientes COVID-19. Basan estas declaraciones en el hecho de que la mayoría de APTC realizadas no fueron diagnósticas de TEP (20).

Cuando comparamos la frecuencia de TEP obtenida en la cohorte pandémica de este estudio, que ha sido del 19,6%,

observamos que es similar a la detectada en otros trabajos recientes que solo incluyeron a pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada. El metaanálisis realizado por Suh Y *et al.* encuentra una incidencia de TEP del 16,5%, aunque ésta osciló entre el 0,7% y el 57% entre los distintos estudios incluidos (21). Interpretar unos datos tan dispares es una tarea compleja. Las diferencias encontradas pueden deberse a que los trabajos publicados hasta el momento son muy heterogéneos, tanto en lo que se refiere a criterios de clasificación de los pacientes como infectados por SARS-CoV-2 como a los de indicación de APTC. En los estudios en los que se realizó APTC de forma protocolizada a todos los pacientes se obtuvo una incidencia de TEP del 30,2%, mientras que aquellos estudios en los que solo algunos pacientes se sometieron a APTC fue del 11,3% ($p < 0,001$) (21).

Hammer MM y Raptis CA, en la carta al editor que envían en respuesta al metaanálisis realizado por Suh YJ *et al.*, destacan que es necesario un contexto para interpretar la incidencia de TEP en pacientes COVID-19 que reportan los diferentes estudios. La mayoría de los trabajos carece de grupo control y los pacientes críticos que, *per se*, suelen tener un alto riesgo tromboembólico independiente del estatus COVID-19, suponen el grueso de los casos incluidos. Hammer MM y Raptis CA no encontraron diferencias en la incidencia de TEP diagnosticado mediante APTC entre pacientes infectados por SARS-CoV-2 y no infectados (12% versus 9%, respectivamente). Concluyen que aún no existen evidencias suficientes para confirmar que el riesgo de TEP esté aumentado en los pacientes COVID-19 y siembran dudas sobre la implicación que debería concederse al diagnóstico de TEP en el tratamiento de estos pacientes (20).

En nuestro estudio, se detectaron diferencias en la variable edad entre las cohortes prepanémica y pandémica. Aunque pensamos que se trata de una diferencia poco relevante y más bien relacionada con el amplio tamaño muestral del estudio, existen otros trabajos que apuntan en la misma dirección y encuentran diferencias más amplias. Un estudio retrospectivo que solo incluyó a pacientes infectados por SARS-CoV-2 y que fue liderado por Cerdà P *et al.* concluyó que la edad más joven se comporta como factor de riesgo de TEP en este subgrupo de pacientes. La media de edad del grupo de pacientes COVID-19 sin TEP fue de 69,9 (ds=12,5), mientras que las de aquellos con TEP fue de 63,9 (ds=13,7) (9).

Según los datos de nuestro estudio, el 58% de los TEP diagnosticados en la cohorte pandémica fueron centrales y el 42% periféricos. Existen diferencias significativas ($p < 0,05$) entre ambos grupos en cuanto a la localización del TEP. Aunque existen pocos estudios que clasifiquen los TEP diagnosticados según su localización, el metaanálisis realizado por Suh YJ *et al.* concluyó que, en los pacientes COVID-19, el TEP se localizó con más frecuencia en zonas

periféricas del pulmón (60,4%) que en las arterias pulmonares centrales (39%) (21).

Los resultados obtenidos en cuanto a sobrecarga de cavidades derechas e hipertensión pulmonar en los pacientes con TEP pertenecientes a la cohorte prepanémica no mostraron diferencias entre los TEP centrales y los periféricos. Sin embargo, es difícil extraer conclusiones de estos datos, ya que el número de pacientes diagnosticados de TEP periférico perteneciente a esta cohorte fue muy pequeño ($n=8$, 6,5%). Por el contrario, sí que se observan diferencias entre los TEP centrales y periféricos diagnosticados durante el primer año de pandemia. De este modo, la mayoría de los TEP periféricos no fueron acompañados de inestabilidad hemodinámica, aunque este dato se ha inferido a partir de criterios puramente radiológicos.

Aún hoy sigue siendo incierto cómo influye en el pronóstico de los pacientes el diagnóstico de TEP periférico, especialmente en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 (24). Podría tratarse de infartos pulmonares de pequeño tamaño que no dieran lugar a fallo de ventrículo derecho o inestabilidad hemodinámica. Cabría plantearse si el hecho de que durante la pandemia se haya centrado la atención en el estado protrombótico supuestamente desencadenado por la infección por SARS-CoV-2 podría estar conduciendo al sobrediagnóstico y, por consiguiente, al sobretratamiento de estos pacientes, con las consiguientes consecuencias negativas, como sangrados potencialmente mortales debidos a la potente terapia anticoagulante (25-27).

Cada vez son más los autores que defienden que el verdadero origen de los TEP asociados a la infección por SARS-CoV-2 se encuentra en la inmunotrombosis *in situ* y no en la clásica fisiopatología del TEP (28-32). Esta hipótesis es refrendada por el hecho de que las lesiones suelen tener menor carga trombótica, con frecuencia no se acompañan de diagnóstico concomitante de TVP (42% frente al 60% que cabría esperar) y tienden a afectar a zonas más periféricas del parénquima pulmonar, que también son las más dañadas por la COVID-19 (21). Si dicha hipótesis continúa consolidándose, sería oportuno adaptar el algoritmo diagnóstico-terapéutico, validado para el TEP convencional, a las particularidades de esta situación. Además, sería importante valorar si la información disponible hasta el momento sobre el potencial protrombótico de la infección por SARS-CoV-2 podría estar favoreciendo la incurrencia en un sesgo de confirmación. El aumento en la incidencia de TEP periféricos durante la pandemia podría deberse, en parte, a un mayor esfuerzo diagnóstico.

Creemos firmemente que los resultados obtenidos en este trabajo son de gran interés científico. Se trata de un estudio con un amplio tamaño muestral que, además, incluye una cohorte de pacientes a los que se realizó APTC por sospecha de TEP durante la época prepanémica. Incluir un grupo

control es una de sus mayores fortalezas, ya que la mayoría de los trabajos similares publicados hasta el momento carecen del mismo, lo cual dificulta la adecuada interpretación de los resultados. Otra de las grandes novedades que introduce este estudio es analizar por separado los casos de TEP según su localización: central o periférica.

En cuanto a las **limitaciones** de este estudio cabe destacar que la cohorte pandémica podría no ser representativa del conjunto de pacientes COVID-19, ya que incluye a todos los pacientes que se sometieron a APTC por sospecha de TEP, independientemente de su estatus COVID-19. Otra de sus debilidades es inherente a que es un estudio retrospectivo basado en un registro de casos hospitalario que se completó durante el primer año de la pandemia, momento en el que la carga asistencial era elevada y puede haberse producido algún error durante el proceso de recogida de datos. Por último, destacar que no se ha analizado la coexistencia de factores de riesgo trombótico previamente conocidos que podrían haberse comportado como factores de confusión. Además, la prevalencia de dichos factores de riesgo probablemente haya aumentado durante el primer año de la pandemia, especialmente marcado por el confinamiento de la población. Son necesarios más estudios que subsanen en lo posible estas limitaciones y que incorporen, además de variables radiológicas, criterios clínicos que permitan conocer la gravedad y el pronóstico de los pacientes en función de la estrategia terapéutica adoptada.

5. Conclusiones

Hemos detectado un notable aumento en el número de APTC realizadas durante el período pandémico y destaca que no ha venido acompañado de un incremento paralelo en la incidencia de TEP. Sin embargo, si analizamos los resultados según la localización del TEP, observamos que sí ha aumentado la incidencia de TEP periféricos con respecto a los centrales. Además, la mayoría de dichos TEP periféricos no produjeron inestabilidad hemodinámica importante.

Aún no podemos afirmar que el énfasis, probablemente excesivo, que se ha puesto durante la pandemia sobre el potencial protrombótico del SARS-CoV-2 haya contribuido al posible sobrediagnóstico de TEP periféricos. Para ello, son necesarios nuevos estudios que profundicen en esta cuestión.

Declaraciones

Agradecimientos

En primer lugar, queremos expresar nuestro agradecimiento a los organizadores del curso Producción y Traducción de Artículos Científicos Biomédicos, por su paciencia y dedicación, y por haber puesto siempre a nuestra disposición todo su conocimiento y experiencia. Su apoyo y dirección han sido decisivos para la elaboración de este trabajo.

Al servicio de Radiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves por haber aportado la información científica que ha posibilitado la realización de este trabajo de investigación y a todos los trabajadores, sanitarios y no sanitarios, que a diario se enfrentan a esta emergencia global.

Conflictos de interés

Manuel González Alcaide es el editor jefe de esta revista.

Financiación

No se dispone de financiación para la realización del presente estudio.

Referencias

1. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, *et al.* Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. Archivos de Bronconeumología. 2013;49(12):534-547.
2. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, *et al.* Pulmonary embolism. Nat Rev Dis Primers. 2018;17(4):5-8.
3. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, Toledano-Macías M, Toledano-Samaniego N, *et al.* Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. Thromb Res. 2020;192:23-26.
4. Láinez-Ramos-Bossini AJ, Moreno-Suárez S, Pérez-García MC, Gálvez-López R, Garrido-Sanz F, Rivera-Izquierdo M. Use of clinical probability scores and D-dimer in suspected pulmonary embolism. Results from a Spanish retrospective study. European Journal of Emergency Medicine. 2020;27(6):468-469.
5. Láinez-Ramos-Bossini AJ, Moreno-Suárez S, Pérez-García MC, Gálvez-López R, Sanz FG, Rivera-Izquierdo M. Acute pulmonary embolism: appropriateness of emergency department management according to clinical guidelines. Tromboembolismo pulmonar agudo: adecuación del manejo de pacientes según las guías de práctica clínica en el servicio de urgencias. Radiología. 2020;S0033-8338(20):1-9.
6. Stals MAM, Kaptein FHJ, Kroft LJM, Klok FA, Huisman MV. Challenges in the diagnostic approach of suspected pulmonary embolism in COVID-19 patients. Postgraduate Medicine. 2021;133:36-41.
7. Karimzadeh S, Raut A, Huy NT. COVID-19 and pulmonary embolism: Diagnostic imaging trends. Journal of Nuclear Medicine. Society of Nuclear Medicine Inc. 2020;61:1102.
8. Van Es N, Van Der Hulle T, Van Es J, Den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, *et al.* Wells rule and d-dimer testing to rule out pulmonary embolism: a systematic review and individual-patient data meta-analysis. Ann Intern Med. 2016;165(4):253-261.

9. Cerdà P, Ribas J, Iriarte A, Mora-Luján JM, Torres R, del Río B, et al. Blood test dynamics in hospitalized COVID-19 patients: Potential utility of D-dimer for pulmonary embolism diagnosis. *PLoS ONE*. 2020;15:1-15.
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847.
11. Garcia-Olivé I, Sintés H, Radua J, et al. D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism. *Respir Med*. 2020;169:106023.
12. Ippolito D, Capodaglio C, Maino C, Corso R, Leni D, Fior D, et al. Compressive ultrasound can predict early pulmonary embolism onset in COVID patients. *Journal of Ultrasound*. 2022:1-7.
13. Yoo HH, Nunes-Nogueira VS, Fortes Villas Boas PJ. Anticoagulant treatment for subsegmental pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2(2):10-22.
14. Carrier M, Klok FA. Symptomatic subsegmental pulmonary embolism: to treat or not to treat?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):237-241.
15. Baumgartner C, Tritschler T. Clinical significance of subsegmental pulmonary embolism: An ongoing controversy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;5(1):14-16.
16. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-1098.
17. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-186.
18. Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zonzin P, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;82:29-37.
19. Tuck AA, White HL, Abdalla BA, Cartwright GJ, Figg KR, Murphy EN, et al. To scan or not to scan - D-dimers and computed tomography pulmonary angiography in the era of COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(2):155-160.
20. Hammer MM, Raptis CA. COVID-19 and Pulmonary Thromboembolism. *Radiology*. 2021;299(2):252.
21. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 298, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc. 2021;298:70-80.
22. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*. 2020;296(3):189-191.
23. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020;297(3):335-338.
24. Valle C, Bonaffini PA, Dal Corso M, Mercanzin E, Franco PN, Sonzogni A, et al. Association between pulmonary embolism and COVID-19 severe pneumonia: Experience from two centers in the core of the infection Italian peak. *Eur J Radiol*. 2021;137:6-13.
25. Halaby R, Cuker A, Yui J, et al. Bleeding risk by intensity of anticoagulation in critically ill patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2021;19(6):1533-1545.
26. Cheruiyot I, Sehmi P, Ominde B, Bundi P, Mislani M, Ngure B, Olabu B, Ogeng'o JA. Intracranial hemorrhage in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Neurol Sci*. 2021;42(1):25-33.
27. Beyrouti R, Best JG, Chandratheva A, Perry RJ, Werring DJ. Characteristics of intracerebral haemorrhage associated with COVID-19: a systematic review and pooled analysis of individual patient and aggregate data. *J Neurol*. 2021;268(9):3105-3115.
28. van Dam LF, Kroft LJM, van der Wal LI, Cannegieter SC, Eikenboom J, de Jonge E, et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease? *Thrombosis Research*. 2020;193:86-89.
29. Meiler S, Hamer OW, Schaible J, Zeman F, Zorger N, Kleine H, et al. Computed tomography characterization and outcome evaluation of COVID-19 pneumonia complicated by venous thromboembolism. *PLoS ONE*. 2020;15:1-16.
30. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319-329.
31. Shaw RJ, Bradbury C, Abrams ST, Wang G, Toh CH. COVID-19 and immunothrombosis: emerging understanding and clinical management. *Br J Haematol*. 2021;194(3):518-529.
32. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167-173.

Tablas y figuras

Tabla 1. Descripción de las principales variables de la muestra.

Variable	n, x	%, sd
Edad (x, sd)	68,3	16,5
Sexo (n, %)		
Mujeres	981	51,5
Hombres	924	48,5
Cohorte (n, %)		
PreCOVID	530	27,8
COVID	1375	72,2
Detección de TEP¹ (n, %)		
Sí	392	20,6
TEP central (n, %)	271	69,1
TEP periférico (n, %)	121	30,9
No	1513	79,4

¹ Tromboembolismo Pulmonar

Tabla 2. Principales variables de la muestra estratificadas por la cohorte de seguimiento (prepandemia vs. pandemia).

Variable	Prepandemia	Pandemia	Valor P
Edad (x, sd)	69,9 (16,7)	67,7 (16,4)	0,009
Sexo (n, %)			
Mujeres	278 (52,4%)	703 (51,1%)	0,604
Hombres	252 (47,6%)	672 (48,9%)	
Detección de TEP¹ (n, %)	123 (23,2%)	269 (19,6%)	0,078
TEP central (n, %)	115 (93,5%)	156 (58%)	<0,001
TEP periférico (n, %)	8 (6,5%)	113 (42%)	

¹ Tromboembolismo Pulmonar

Tabla 3. Análisis de la cohorte prepandémica.

Variable	TEP ¹ Central	TEP periférico	Valor P
Edad (x, sd)	70,8 (17,1)	69,4 (15,6)	0,817
Sexo (n, %)			
Mujeres	62 (53,9%)	3 (37,5%)	0,369
Hombres	53 (46,1%)	5 (62,5%)	
Signos de sobrecarga de cavidades derechas/hipertensión pulmonar			
Calibre AP² (n, %)			
<30 mm	62 (53,9%)	4 (50%)	0,830
>30 mm	53 (46,1%)	4 (50%)	
Ratio VD/VI³ (n, %)			
≤1	95 (82,6%)	6 (75%)	0,587
>1	20 (17,4%)	2 (25%)	
Ratio AP/aorta (n, %)			
≤1	95 (82,6%)	6 (75%)	0,587
>1	20 (17,4%)	2 (25%)	
Modificación del tabique IV⁴ (n, %)			
Normal	55 (47,8%)	5 (62,5%)	0,369
Rectificación	37 (32,2%)	3 (37,5%)	
Inversión	23 (20%)	0 (0%)	
Reflujo a VCI/venas suprahepáticas⁵ (n, %)			
No/leve	49 (42,6%)	5 (62,5%)	0,275
Moderado	39 (33,9%)	3 (37,5%)	
Grave	27 (23,5%)	0 (0%)	

¹ Tromboembolismo Pulmonar

² Calibre Arteria Pulmonar

³ Ratio Ventrículo Derecho Ventrículo Izquierdo

⁴ Modificación del tabique interventricular

⁵ Reflujo a Vena Cava Inferior o venas suprahepáticas

Tabla 4. Análisis de la cohorte pandémica.

Variable	TEP ¹ Central	TEP periférico	Valor P
Edad (x, sd)	68,3 (15,9)	68,1 (15,9)	0,924
Sexo (n, %)			
Mujeres	77 (49,4%)	66 (58,4%)	0,142
Hombres	79 (50,6%)	47 (41,6%)	
Signos de sobrecarga de cavidades derechas/hipertensión pulmonar			
Calibre AP² (n, %)			
<30 mm	88 (56,4%)	87 (77%)	<0,001
>30 mm	68 (43,6%)	26 (23%)	
Ratio VD/VI³ (n, %)			
≤1	107 (68,6%)	93 (82,3%)	0,011
>1	49 (31,4%)	20 (17,7%)	
Ratio AP/aorta (n, %)			
≤1	116 (74,4%)	97 (85,8%)	0,022
>1	40 (25,6%)	16 (14,2%)	
Modificación del tabique IV⁴ (n, %)			
Normal	86 (55,1%)	90 (79,6%)	<0,001
Rectificación	45 (28,9%)	22 (19,5%)	
Inversión	25 (16%)	1 (<0,1%)	
Reflujo a VCI/venas suprahepáticas⁵ (n, %)			
No/leve	115 (74,7%)	98 (87,5%)	0,021
Moderado	24 (15,6%)	11 (9,8%)	
Grave	15 (9,7%)	3 (2,7%)	

¹ Tromboembolismo Pulmonar

² Calibre Arteria Pulmonar

³ Ratio Ventrículo Derecho Ventrículo Izquierdo

⁴ Modificación del tabique interventricular

⁵ Reflujo a Vena Cava Inferior o venas suprahepáticas

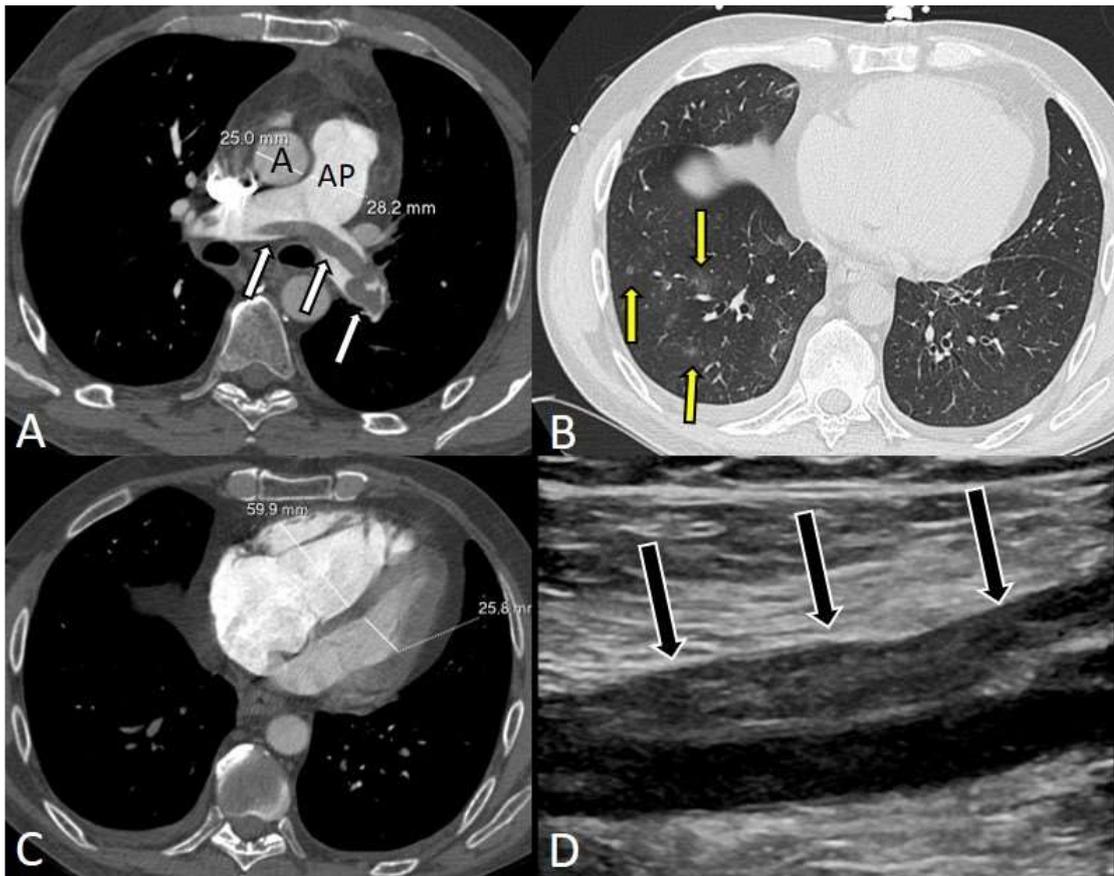


Figura 1. Tromboembolismo pulmonar central bilateral con signos de sobrecarga de cavidades derechas en paciente COVID-19. A. APTC, imagen axial a nivel del tronco de la arteria pulmonar (ventana mediastínica). Se observa un defecto de repleción en el tronco de la arteria pulmonar (AP) con extensión a las ramas principales derecha e izquierda («trombo acabalgado», flechas). Nótese la inversión de la ratio AP/aorta, sugestivo de hipertensión pulmonar. B. APTC, imagen axial a nivel de lóbulos inferiores (ventana de pulmón). Opacidades parcheadas con densidad «en vidrio deslustrado» en el lóbulo inferior derecho (flechas), compatibles con afectación pulmonar leve por COVID-19 (confirmado mediante PCR). C. APTC, imagen axial a nivel de las cavidades cardíacas (ventana mediastínica). Dilatación de cavidades derechas con inversión de la ratio ventrículo derecho/ventrículo izquierdo normal, signo indirecto de sobrecarga de cavidades derechas. D. Ecografía de miembro inferior izquierdo, imagen sagital en modo B sobre el eje central de la vena femoral superficial. Se observa material ecogénico en la luz de la vena femoral superficial compatible con trombosis venosa profunda (flechas).

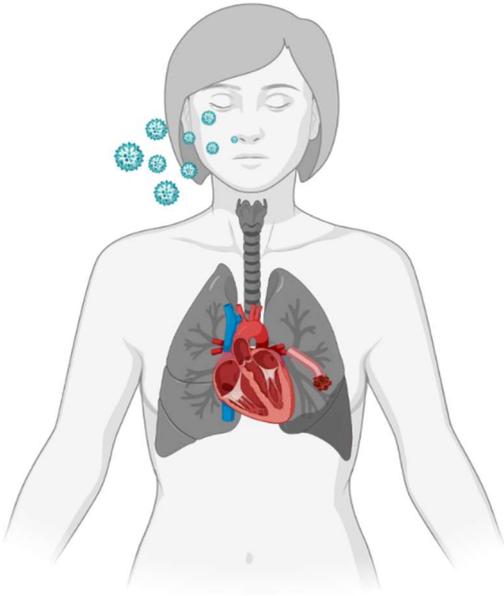


Figura 2. Representación del tromboembolismo pulmonar periférico en el contexto de una infección por COVI

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Factores de riesgo asociados a la depresión durante el confinamiento domiciliario por COVID-19 en el personal universitario

Camacho-Tapia, Joaquín J. ^{1**}; Albendín-Moreno, Manuel ^{1*}; Comino-Fernández, Sandra ^{1*}; Romero-Barrionuevo, María Esperanza ^{1*}

¹ Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

* Todos los autores han trabajado en la misma proporción.

* Autor de correspondencia: jjcamachot@correo.ugr.es

* Fecha de envío: 23/04/2022

* Fecha de aceptación: 06/04/2022

* Fecha de publicación: 31/05/2022

Resumen

Introducción/Objetivos

La pandemia causada por SARS-CoV-2 obligó a la población mundial a un confinamiento obligatorio para frenar el ascenso de contagios. El aislamiento aumentó las tasas de depresión y otras patologías mentales en la población general, sin embargo, el efecto del confinamiento por COVID-19 no ha sido convenientemente estudiado en personal universitario. El objetivo fue estudiar la depresión en el personal universitario confinado por la pandemia por SARS-CoV-2 y los potenciales factores de riesgo frente a aquellos que no estuvieron confinados durante los meses de mayo y junio de 2020.

Material y Métodos

El estudio se dirigió al personal administrativo, docente e investigador afiliado a la Universidad de Granada. Fueron evaluados mediante una encuesta online a través de la plataforma LimeSurvey distribuida por el correo interno de la Universidad abierta entre mayo y junio de 2020. Se analizaron distintas variables y factores de riesgo estandarizados. Se empleó IBM SPSS 24.0 mediante descriptivos de frecuencias y medias y test bivariantes de chi-cuadrado. Valores p menores a 0,05 se consideraron significativos.

Resultados

96 personas respondieron el cuestionario. La prevalencia de depresión fue del 8,3%. En el cuestionario se estudiaron los posibles factores de riesgo asociados a la depresión. Se encontraron evidencias significativas de asociación entre depresión y los síntomas por COVID-19 ($p=0,012$), antecedentes personales ($p=0,005$), problemas laborales ($p=0,008$), eventos vitales que han afectado notablemente en bienestar psíquico en los últimos 6 meses ($p=0,005$) y el nivel de ejercicio durante la pandemia ($p=0,034$).

Conclusiones

Se hallaron evidencias de asociación entre la prevalencia de depresión y una serie de factores de riesgo (síntomas por COVID-19, antecedentes personales, problemas laborales, eventos vitales y nivel de ejercicio) a los que se vio expuesto el personal universitario durante el confinamiento por COVID-19.

Palabras clave: depresión, personal universitario, salud mental, COVID-19, factores de riesgo.

1. Introducción

La pandemia causada por SARS-CoV-2 y su rápida expansión llevó a la adopción de medidas de restricción de movilidad con el fin de controlar la situación epidemiológica. El aislamiento durante esta cuarentena desató en la ciudadanía un aumento de las afecciones en salud mental, como la depresión (1,2) u otras patologías mentales como la ansiedad (2). La depresión se considera un descenso del estado anímico acompañado de tristeza, ansiedad, desesperanza, vacío, ausencia de sentimientos y falta de vitalidad (3). Puede presentarse junto a trastornos vegetativos y de los ritmos vitales, con manifestaciones como trastornos de la alimentación o insomnio (4). Se ha estudiado el impacto del confinamiento sobre la salud mental sobre todo en personal sanitario y estudiantes universitarios, pero, en cambio, no se encontraron demasiados estudios referidos a trabajadores universitarios. Ante la escasez de literatura científica, resultó oportuno investigar acerca de la salud mental y, en especial, de la depresión, en el personal universitario. Un personal que tras el confinamiento no creía poder volver a trabajar de forma segura al campus (5) con las repercusiones que ello supone para la docencia universitaria. El objetivo del trabajo fue estudiar la prevalencia de depresión en el personal universitario confinado por la pandemia por SARS-CoV-2 expuesto a potenciales factores de riesgo frente a aquellos que no lo estuvieron durante los meses de mayo y junio de 2020.

2. Material y Métodos

Se diseñó un estudio observacional transversal dirigido al personal administrativo, docente e investigador afiliado a la Universidad de Granada. Fueron evaluadas mediante una encuesta online a través de la plataforma *LimeSurvey* distribuida por el correo interno de la Universidad de Granada abierta entre mayo y junio de 2020. La encuesta consistió en preguntas autorreferidas de problemas de salud general (cuestionario SF-12 (6)), funcionalidad y factores de riesgo estandarizados (7). Se seleccionaron únicamente las respuestas de aquellas personas que completaron la encuesta hasta el final, que fue un total de 96 personas. Se consideraron herramientas diagnósticas mediante las preguntas de la MINI (8). Las variables que se estudiaron fueron sexo, edad, estado civil, estado laboral, nivel académico, región, zona de residencia (urbana, poblaciones con más de 10.000 habitantes; intermedia, poblaciones entre 2.000 y 10.000 habitantes; y rural, menos de 2.000 habitantes) y personal de la Universidad de Granada (profesor funcionario, profesor no funcionario, investigador contratado, investigador becado, personal de administración y servicios (PAS), PAS interino y otros contratos). Del mismo modo, se analizaron factores de riesgo estandarizados: desempleo, no estar en relación de pareja, antecedentes personales y familiares de primer grado, situaciones vitales estresantes, maltrato infantil, problemas laborales, discriminación, problemas familiares, apoyo social

percibido, estrés percibido, consumo de sustancias (tabaco, alcohol y drogas); riesgo de suicidio, considerando riesgo si una de ellas es positiva: ideación suicida, tedio vital, autoagresión, planificación suicida e intentos actuales o previos. Se incluyeron preguntas exploratorias como el ejercicio físico antes y durante el confinamiento o la experiencia de enfermedad de la COVID-19. Los datos fueron analizados por el programa de análisis estadístico IBM SPSS versión 24.0 mediante descriptivos de frecuencias y medias y tests bivariantes de chi-cuadrado. Valores p menores a 0,05 se consideraron significativos. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Universidad de Granada (ref. 2152/CEIH/2021).

3. Resultados

Se incluyó en el estudio una muestra total de 96 participantes, con una prevalencia de depresión del 8,3%. La tabla 1 presenta detalladamente las características sociodemográficas de la muestra. En resumen, participaron 37 hombres (38,5%) y 59 mujeres (61,5%). La media de edad fue de 47,7 años. El 60,4% de los encuestados (58 personas) están casados o tienen pareja estable. Asimismo, el 78 (81,3%) estaban contratados o trabajando como autónomos, mientras que el resto o bien estaban en paro (3,1%), jubilados (3,1%), estudiando a jornada completa (2,1%) u otra circunstancia (9,4%). La mayoría de los participantes son licenciados (27,1%) o doctorados (43,8%). El 91,7% eran originarios de regiones del sur y el 64,6% residían en zonas urbanas. Todos trabajaban en la Universidad de Granada como se especifica en la tabla 1. En las figuras 1 y 2 se representan, respectivamente, la prevalencia de depresión según los grupos de edad identificados en la tabla 1 y la prevalencia de depresión según su situación actual en la Universidad de Granada. En la figura 2 se destaca que la mitad de los encuestados con depresión son parte del PAS, aunque podría ser debido a que es la ocupación con mayor representación en la muestra. A continuación, se analizaron antecedentes personales, antecedentes familiares, problemas laborales, maltrato en la infancia, problemas familiares, eventos vitales que han afectado notablemente en bienestar psíquico en los últimos 6 meses, discriminación o aislamiento social, relación de pareja o no, amigos en los que confiar, salud física actual, si su salud física le impidió desarrollar una vida normal durante el último mes, consumo de tabaco, consumo de alcohol, consumo de drogas, ideas suicidas, tedio vital (durante el último mes pensó que estaría mejor muerto o desearía estarlo), si durante el último mes quiso hacerse daño, si durante el último mes planeó cómo suicidarse, si durante el último mes intentó suicidarse, si alguna vez en su vida lo ha intentado, si durante esta situación de pandemia realizó ejercicio físico, su situación de actividad física actual en comparación con la previa a la pandemia, nivel de ejercicio físico antes de la pandemia y si fue diagnosticado de COVID-19 (tabla 2). En relación a las variables anteriormente expuestas, se realizó el test bivalente

de chi-cuadrado para comprobar la asociación entre la depresión y estos factores de riesgo en la muestra. Los resultados se presentan en la tabla 2. Se hallaron evidencias significativas de asociación entre la depresión y los síntomas por COVID-19 ($p=0,012$), entre la depresión y antecedentes personales ($p=0,005$), entre la depresión y problemas laborales ($p=0,008$), entre la depresión y eventos vitales que afectaron notablemente en bienestar psíquico en los últimos 6 meses ($p=0,005$) y entre la depresión y el nivel de ejercicio durante la pandemia ($p=0,034$). Todos los factores para los que se hallaron evidencias significativas se presentan gráficamente en la figura 3.

4. Discusión

En el trabajo original de investigación, se estudió la prevalencia de depresión en el personal universitario en estas circunstancias y asociada a distintos posibles factores de riesgo. Nuestros resultados sugirieron que existe una asociación entre la depresión y haber presentado síntomas por COVID-19, entre la depresión y antecedentes personales por depresión, entre depresión y problemas laborales, entre depresión y eventos vitales que afectaron de manera significativa en los últimos 6 meses el bienestar psíquico y entre la depresión y el nivel de ejercicio durante la pandemia. En el estudio, se halló que el personal universitario con mayor prevalencia de depresión fue el PAS. Le siguieron los investigadores becados, el PAS externo y los profesores no funcionarios. La pandemia por SARS-CoV-2 obligó a las diferentes autoridades a tomar medidas drásticas para tratar de controlar su expansión desde marzo de 2020. La distancia social y el confinamiento obligatorio de los ciudadanos en sus respectivos domicilios fue una de ellas y supuso relevantes consecuencias en la salud mental como ansiedad o depresión (1,2). Múltiples estudios reportaron que el confinamiento tuvo efectos negativos (depresión, ansiedad, estrés...) en la salud mental de la población general y sectores concretos como la comunidad universitaria (9-16). En la población general de países azotados por la COVID-19, un metaanálisis con una muestra de algo más de 30.000 personas obtuvo una prevalencia de depresión del 22,8% (9,10). Por otro lado, un estudio realizado a la población general en China durante la última fase del confinamiento, estimó que el 17,9% de la población expresaba síntomas de moderados a excesivamente severos de depresión (11). Sobre el personal universitario, un estudio de EE. UU. halló una prevalencia del 4,4%-8,3% entre el personal administrativo y del 9,7%-10,0% entre el personal docente (12). Otro artículo describió que el 30,6% de profesores universitarios refirieron durante la pandemia una puntuación media de depresión de 6,8 sobre 10 (13). Otro estudio analizó el impacto emocional de la COVID-19 sobre 1055 miembros del personal universitario y comprobó que entre el 22 y el 24% de los mismos presentaban aumentados los niveles de ansiedad y depresión (14). Mayor cantidad de evidencia científica se encontró sobre los estudiantes

universitarios. Un estudio en una universidad de Perú reportó un aumento en el 46% de los encuestados de depresión y ansiedad a consecuencia de la COVID-19 y el confinamiento (15). Otro estudio, también peruano, con población de ocho facultades de Medicina halló síntomas depresivos en el 74% de los participantes (16). Estos resultados sugirieron la necesidad de reforzar las plantillas de personal universitario con ayuda psicológica para paliar estos efectos sobre la salud mental de los trabajadores. Esto supondría una mejora evidente en su calidad de vida, así como en el adecuado desempeño laboral.

Los resultados obtenidos concordaron con la literatura revisada (9-16) en que el confinamiento por COVID-19 tuvo efectos negativos en la salud mental. En la literatura se puso de manifiesto que había elevadas tasas de depresión tanto en la población general como en el personal universitario por el confinamiento y COVID-19. Nuestro trabajo relacionó la incidencia de la depresión con los potenciales factores de riesgo para la depresión durante el confinamiento domiciliario por COVID-19 y los resultados obtenidos podrían utilizarse para crear medidas de apoyo al personal universitario. Entre las limitaciones de nuestro estudio destacamos el reducido tamaño muestral; el ser un estudio observacional y transversal, pues no permitió determinar la evolución de los individuos en el tiempo, y la escasa literatura respecto al personal universitario en el contexto del confinamiento por COVID-19. Asimismo, cualquier estudio analizado mediante un cuestionario a realizar por el encuestado, puede denotar cierta subjetividad. Futuros trabajos podrían utilizar muestras mayores y de diferentes instituciones o realizar estudios prospectivos para estudiar la causalidad entre las variables.

5. Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que la prevalencia de depresión durante el confinamiento en el personal universitario se asoció con síntomas por COVID-19, antecedentes personales, problemas laborales, eventos vitales y nivel de ejercicio. Dichas variables podrían actuar como factores de riesgo, por lo que programas de intervención preventivos destinados a su abordaje podrían ser útiles para reducir la depresión en esta población.

Declaraciones

Agradecimientos

Los autores agradecen a Pablo Redruello Guerrero, Mario Rivera Izquierdo, Virginia Martínez Ruiz y Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini por su asesoramiento en la elaboración del proyecto, así como al Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Granada.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Moura AAM de, Bassoli IR, Silveira BV da, Diehl A, Santos MA dos, Santos RA dos, et al. Is social isolation during the COVID-19 pandemic a risk factor for depression? *Rev Bras Enferm.* 2022;75.
2. Joseph CA, O'Shea BQ, Eastman MR, Finlay JM, Kobayashi LC. Physical isolation and mental health among older US adults during the COVID-19 pandemic: longitudinal findings from the COVID-19 Coping Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2022;en línea:1-10.
3. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis - UpToDate [Internet]. [actualizado el 4 de octubre de 2021; acceso 17 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depresi%C3%B3n&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
4. Real Academia Nacional de Medicina: Buscador [Internet]. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=depresi%C3%B3n
5. Melnyk BM, Tan A, Hsieh AP, Amaya M, Regan EP, Stanley L. Beliefs, mental health, healthy lifestyle behaviors and coping strategies of college faculty and staff during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Health J ACH.* 2021;en línea:1-11.
6. Brugha T, Bebbington P, Tennant C, Hurry J. The List of Threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychol Med.* 1985;15(1):189-94.
7. Cervilla JA, Ruiz I, Rodríguez-Barranco M, Rivera M, Ibáñez-Casas I, Molina E, et al. Protocolo y metodología del estudio epidemiológico de la salud mental en Andalucía: PISMA-ep. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2016;9(4):185-94.
8. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Braz J Psychiatry.* 2000;22:106-15.
9. Amador-Castilla LM, Camacho-Tapia JJ, Romero-Barrionuevo ME. Impacto de la COVID-19 en la salud mental de médicos y enfermeros en Europa: una revisión de la literatura actualizada. *Arch Med Univ.* 2022;3(1):194-197.
10. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2020;88:901-7.
11. Du J, Mayer G, Hummel S, Oetjen N, Gronewold N, Zafar A, et al. Mental Health Burden in Different Professions During the Final Stage of the COVID-19 Lockdown in China: Cross-sectional Survey Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(12):e24240.
12. Melnyk BM, Tan A, Hsieh AP, Amaya M, Regan EP, Stanley L. Beliefs, mental health, healthy lifestyle behaviors and coping strategies of college faculty and staff during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Health.* 2021;0(0):1-11.
13. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10227):912-20.
14. Jojoa M, Lazaro E, Garcia-Zapirain B, Gonzalez MJ, Urizar E. The Impact of COVID 19 on University Staff and Students from Iberoamerica: Online Learning and Teaching Experience. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):5820.
15. García MRT, Tarazona ZEM, Natividad PM. Trastornos de las emociones a consecuencia del COVID-19 y el confinamiento en universitarios de las diferentes escuelas de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán. *Rev Comun Salud.* 2020;10(2):343-54.
16. Huarcaya-Victoria J, Elera-Fitzcarrald C, Crisol-Deza D, Villanueva-Zúñiga L, Pacherrres A, Torres A, et al. Factors associated with mental health in Peruvian medical students during the COVID-19 pandemic: a multicentre quantitative study. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2021;en línea.

Tablas y figuras**Tabla 1.** Características de la muestra.

Variable	n (%)
Sexo	
Mujer	59 (61,5)
Hombre	37 (38,5)
Franjas de edad	
18-30	12 (12,5)
31-45	27 (28,1)
46-60	43 (44,8)
61-75	14 (14,6)
Estado civil	
Casado/a o pareja estable	58 (60,4)
Separado/a	2 (2,1)
Viudo/a	2 (2,1)
Divorciado/a	13 (13,5)
Soltero/a	21 (21,9)
Estado laboral	
Contratado o trabaja como autónomo/a	78 (81,3)
En paro y/o buscando empleo	3 (3,1)
Jubilado/a	3 (3,1)
Estudiando a jornada completa	2 (2,1)
Cuidando de la familia o el hogar	1 (1,0)
Otro	9 (9,4)
Nivel académico	
Primaria	3 (3,1)
Secundaria	15 (15,6)
Diplomado	10 (10,4)
Licenciado	26 (27,1)
Doctorado	42 (43,8)
Región	
Norte	1 (1,0)
Centro	5 (5,2)
Este	2 (2,1)
Sur	88 (91,7)
Zona	
Urbana	62 (64,6)
Intermedia	24 (25,0)
Rural	10 (10,4)
Situación actual en la Universidad de Granada	
Profesor funcionario	22 (22,9)
Profesor no funcionario	9 (9,4)
Investigador contratado	7 (7,3)
Investigador becado	8 (8,3)
PAS	34 (35,4)
PAS interino	9 (9,4)
Otros contratos	7 (7,3)

Tabla 2. Factores de riesgo asociados y asociación con la depresión.

Factores de riesgo	n (%)	Valor p
FR1 Antecedentes Personales		
No	74 (77,1)	0,005
Sí	22 (22,9)	
FR2 Antecedentes Familiares		
No	73 (76,0)	0,428
Sí	23 (24,0)	
FR5 Problemas laborales		
No	80 (83,3)	0,008
Sí	16 (16,7)	
FR6 Maltrato Infancia		
No	91 (94,8)	p<0,001
Sí	5 (5,2)	
FR8 Problemas Familiares		
No	57 (59,4)	0,188
Sí	39 (40,6)	
FR9 Eventos Vitales		
No	66 (68,8)	0,005
Sí	30 (31,3)	
FR10 Discriminación		
No	92 (95,8)	p<0,001
Sí	4 (4,2)	
FR7 Pareja		
Sí	69 (71,9)	0,837
No	27 (28,1)	
FR11 Amigos		
Sí	87 (90,6)	0,342
No	9 (9,4)	
FR3 Salud Física		
Excelente	12 (12,5)	0,034
Buena	54 (56,3)	
Bastante buena	15 (15,6)	
Regular	13 (13,5)	
Mala	2 (2,1)	
FR4 Salud Física Impide		
No al absoluto	76 (79,2)	p<0,001
Un poco	15 (15,6)	
Bastante	4 (4,2)	
Mucho	1 (1,0)	
Tabaco		
No, en ningún momento	84 (87,5)	0,440
Algo o quizá uno/dos días, muy raramente	2 (2,1)	
Moderado, más de la mitad de los días	1 (1,0)	
Grave, casi cada día	9 (9,4)	
Alcohol		

No, en ningún momento	70 (72,9)	0,356
Algo o quizá uno/dos días, muy raramente	23 (24,0)	
Moderado, más de la mitad de los días	2 (2,1)	
Grave, casi cada día	1 (1,0)	
Drogas		
No, en ningún momento	93 (96,9)	0,596
Algo o quizá uno/dos días, muy raramente	3 (3,1)	
Ideas suicidas		
No	86 (89,6)	p<0,001
Sí	10 (10,4)	
Tedio vital		
No	85 (88,5)	p<0,001
Sí	11 (11,5)	
Autoagresión		
No	91 (94,8)	p<0,001
Sí	5 (5,1)	
Planificación suicida		
No	91 (94,8)	p<0,001
Sí	5 (5,2)	
Intento suicida		
No	96 (100)	p<0,001
Sí	0 (0)	
Intento previo		
No	90 (93,8)	p<0,001
Sí	6 (6,3)	
Deporte Covid		
No	26 (27,1)	0,332
Sí	70 (72,9)	
Pandemia condición física		
0	11 (11,5)	0,116
1	12 (12,5)	
2	10 (10,4)	
3	9 (9,4)	
4	5 (5,2)	
5	11 (11,6)	
6	7 (7,3)	
7	14 (14,6)	
8	7 (7,3)	
9	3 (3,1)	
10	7 (7,3)	
Deporte PreCovid		
No	26 (27,1)	0,332
Sí	70 (72,9)	
Diagnóstico Covid		
No	96 (100)	p<0,001
Sí	0 (0)	

Síntomas Covid		
No	79 (82,3)	0,012
Sí	17 (17,7)	

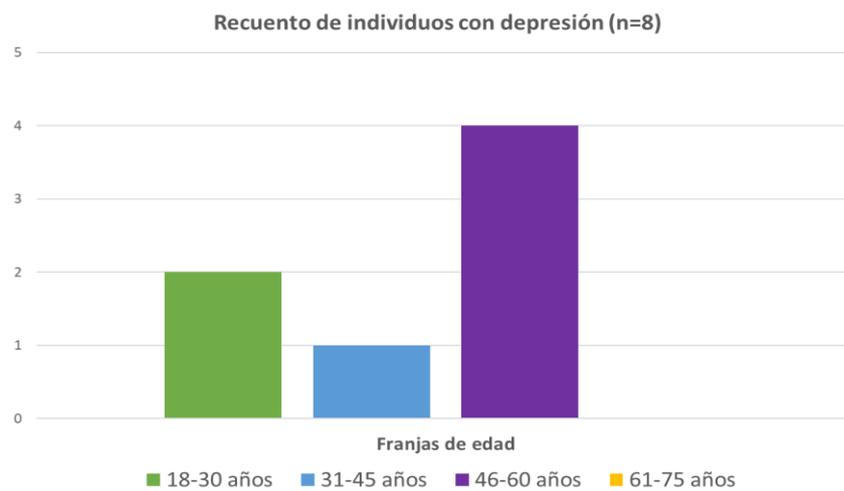


Figura 1. Individuos con depresión distribuidos según su edad.

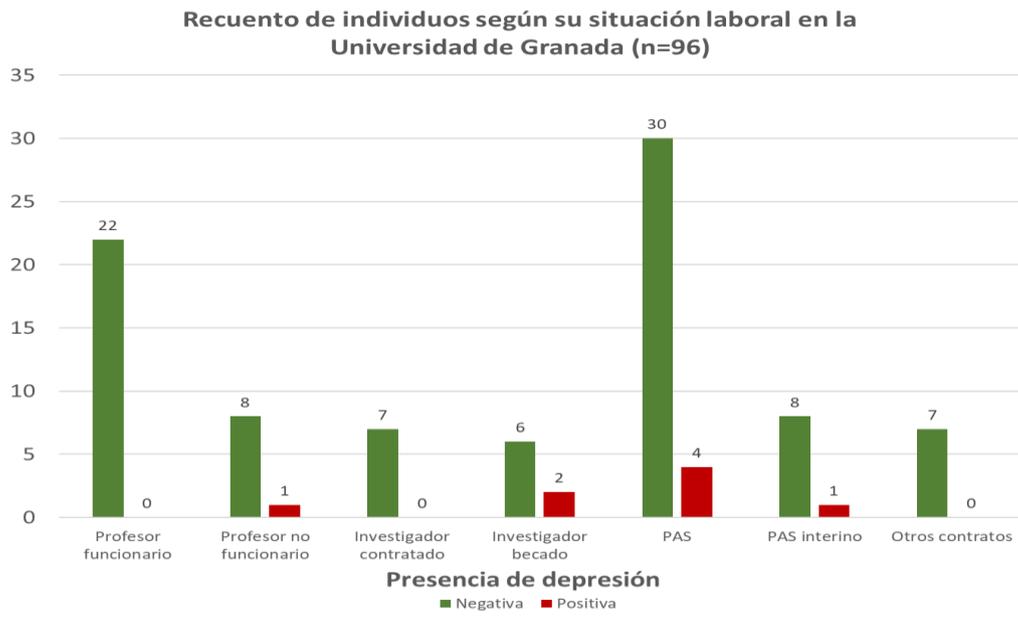


Figura 2. Prevalencia de depresión según su situación actual en la Universidad de Granada.

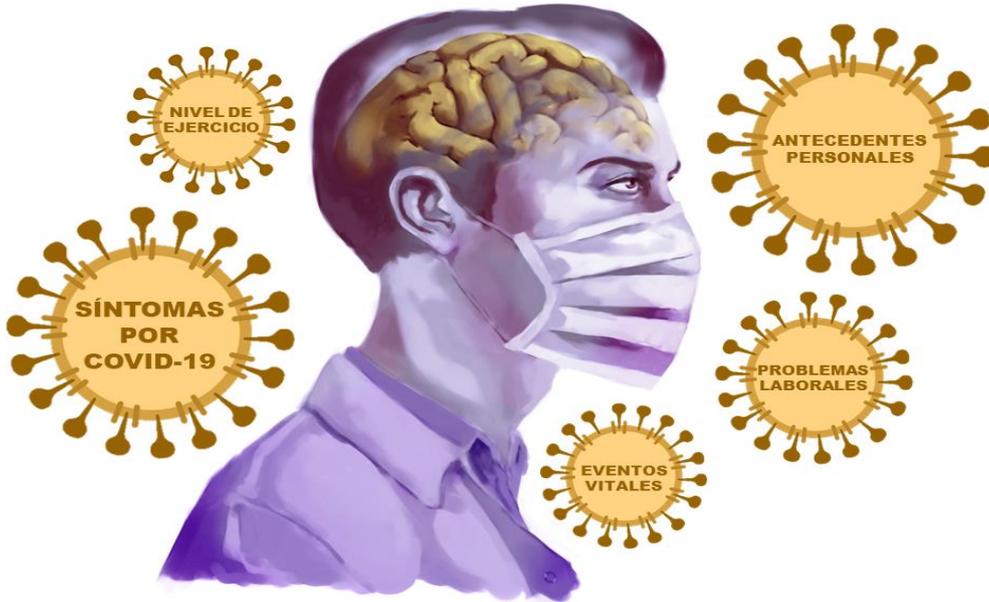


Figura 3. Factores de riesgo asociados a la depresión.

ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Vacuna BNT162b2 en el personal sanitario: ¿Qué posibilidad hay de desarrollar efectos adversos?

Verdejo Iáñez, Alejandro ¹; Hinojosa-Medina, Yolanda ¹; Galisteo-Vela, Amalia ^{1,*}

¹ Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

* Autor de correspondencia: amaliagalisteovela@gmail.com

* Fecha de envío: 23/03/2022

* Fecha de aceptación: 04/04/2022

* Fecha de publicación: 31/05/2022

Resumen

Introducción/Objetivos

Evaluar la aparición de efectos adversos a corto plazo y los factores de riesgo tras recibir la vacuna BNT162b2 en el personal sanitario del Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

Material y Métodos

Estudio observacional, longitudinal, con sentido hacia delante y prospectivo en el que se analizaron las historias clínicas de 1492 profesionales sanitarios que notificaron reacciones adversas en el periodo comprendido entre el 27 de diciembre de 2020 y el 1 de septiembre de 2021. Se aplicaron test T de Student y chi-cuadrado para buscar asociación con la edad, sexo, dosis completa e infección previa por COVID-19. Finalmente, se realizó un análisis multivariante de regresión logística para analizar el efecto de las asociaciones ajustadas por posibles factores de confusión.

Resultados

Solo el 3.8% de los participantes presentaron alguna reacción adversa. Las más frecuentes fueron malestar general (2.2%), fiebre (1.9%) y artromialgias (1.8%). No se encontró asociación entre presentar reacción adversa y la edad, el sexo o la categoría MIR/EIR. Por el contrario, sí se encontró asociación, de acuerdo con el modelo de regresión logística ajustado, entre reacción adversa y la categoría enfermería (OR = 2.59, IC95%: 1.29 - 5.69), la pauta completa (OR = 0.11, IC95%: 0.02 - 0.77) y la infección COVID-19 previa (OR = 2.22, IC95%: 1.15 - 4.06).

Conclusiones

La frecuencia de efectos adversos fue reducida entre el personal sanitario. La infección previa y ser enfermero se relacionaron con mayor riesgo de notificar reacción adversa. Los efectos adversos que se notificaron fueron leves, lo que apoya el uso de la vacuna BNT162b2 ante posibles dosis de refuerzo a este colectivo. Aun así, es necesario seguir evaluando la seguridad de esta vacuna y realizar más estudios.

Palabras clave: reacciones adversas, personal sanitario, BNT162b2, COVID-19, SARS-CoV-2, vacunación.

1. Introducción

A finales de 2019 apareció el coronavirus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19, que fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020 por la OMS (1). La COVID-19 generó mucha incertidumbre. El cuadro clínico de presentación de este síndrome es muy variado. Los casos notificados pueden ser asintomáticos o presentar una sintomatología que abarca desde fiebre, tos seca, cansancio o, en menor medida, ageusia, anosmia, mialgias, diarreas, erupciones cutáneas, etc. y los que tienen peor suerte, mueren, por ejemplo, por el síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA) o por complicaciones de sus comorbilidades (2,3). Se ha visto que, una vez combatida la infección, las personas pueden sentirse fatigadas o tener dificultades para dormir, entre otros (4). Estas secuelas se reúnen bajo el término Long COVID o COVID persistente (5).

La gravedad de la infección, junto a su gran velocidad de transmisión, provocaron la urgente necesidad de combatir el virus dada la falta de tratamientos eficaces para tratar la enfermedad. Una de las estrategias empleada fue el uso de vacunas con las que inmunizar a la población frente a este virus, hecho que supuso un gran reto biotecnológico. Entre las diferentes opciones, la vacuna de ARNm de Pfizer BNT162b2 (Comirnaty®) fue la primera aprobada para su uso de emergencia por la Agencia Europea del Medicamento, el 21 de diciembre de 2020 (6), suceso que ha cuestionado su seguridad, ya que se ha desarrollado en un periodo de tiempo muy corto respecto a otras vacunas. Desde entonces, se ha administrado un número considerable de dosis de la misma, concretamente, en Europa, unos 594 millones de dosis (7).

La evidencia científica muestra que la vacunación contra la COVID-19 es efectiva (8–10). Sin embargo, no está exenta de riesgo y efectos adversos. La información actual indica que los beneficios superan los riesgos (11). Aun así, es importante monitorizar en tiempo real los efectos que esta vacuna pueda producir y que no se hayan detectado en estudios previos. Debido a que el profesional sanitario está más expuesto al virus y ante la posibilidad de que haya que administrar varias dosis de refuerzo de la vacuna, surge la siguiente pregunta: ¿es lo suficientemente segura o, por el contrario, habría que optar por otro tipo de vacuna con menos efectos adversos?

Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar la aparición de efectos adversos a corto plazo y los factores de riesgo tras la administración de la vacuna BNT162b2 en el personal sanitario del Hospital Clínico San Cecilio de Granada entre el 27 de diciembre de 2020 (fecha en que llegó la primera vacuna a Granada) y el 1 de septiembre de 2021.

2. Material y Métodos

2.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, con sentido hacia delante y prospectivo realizado al personal sanitario del Hospital Clínico San Cecilio de Granada entre el 27 de diciembre de 2020 (fecha en que llegó la primera vacuna a Granada) y el 1 de septiembre de 2021.

2.2. Fuentes de información

Se accedió a las historias clínicas digitalizadas de un total de 1497 sanitarios que accedieron voluntariamente a vacunarse y participar en el estudio. El acceso se realizó mediante el módulo de vacunas de Diraya®. Con esa información se elaboró la base de datos utilizada. Los datos de cinco participantes se eliminaron, dado que se hizo un registro incorrecto.

Las variables estudiadas fueron edad, sexo, categoría profesional (medicina, MIR/EIR, enfermería), pauta completa de vacunación, reacción adversa a la vacuna (fiebre, malestar general, adenopatías, artromialgias, reacción local intensa, cefalea, náuseas, diarrea, reacción adversa dermatológica) y antecedentes de infección por COVID-19 confirmada.

El rango de edad del personal sanitario estuvo entre los 20 y 70 años. La pauta completa indica que la persona ha recibido las dos dosis o solo una en caso de haber sufrido la infección previamente.

2.3. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo univariante con el objetivo de resumir las características de la muestra del estudio. Para la variable “edad” se calculó la media y desviación estándar; mientras que, para el resto de variables, por ser cualitativas, se calculó la frecuencia. Por otro lado, se realizó un análisis bivariante con el que comprobar la posible asociación entre sufrir alguna reacción adversa tras la vacunación y el resto de variables medidas. En esta ocasión se realizó el test T de Student para la variable “edad” y el test chi-cuadrado para las demás. La asociación se expresó con el valor p, considerando significativos los valores de $p < 0.050$.

Por último, para analizar la influencia de potenciales factores de confusión en la asociación entre presentar reacción adversa a la vacuna y cada una de las variables, se realizó un análisis multivariante. Al ser nuestro desenlace (reacción adversa a la vacuna) una variable cualitativa y dicotómica, este análisis consistió en una regresión logística. Edad, sexo, categoría

profesional (medicina, MIR/EIR, enfermería), pauta completa de vacunación y haber pasado la infección previamente fueron las covariables utilizadas. La asociación se expresó con el valor p y como Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza al 95%.

Todos estos análisis fueron realizados con el Software estadístico R (versión 4.1.2), mediante el paquete R Commander. También se utilizó el software IBM SPSS®, versión 26, a la que se accedió mediante nuestra institución, la Universidad de Granada

2.4. Consideraciones éticas

Se cumplieron los requisitos establecidos por la Declaración de Helsinki para la investigación con datos humanos. El equipo de investigación empleó una base de datos anónima para realizar los análisis. No se utilizaron variables potencialmente identificables. Se obtuvo el consentimiento verbal de los participantes, ya que los únicos datos utilizados procedían de una base de datos anonimizada. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Provincial de Ética en Investigación de Granada (12).

3. Resultados

Se seleccionaron 1492 trabajadores sanitarios cuyas características se resumieron en la Tabla 1. La edad media de la muestra fue de 43.8 años (desviación estándar: 12.6). Se registraron datos de 1078 mujeres (72.3%) y 413 hombres (27.7%). De las tres categorías profesionales representadas, la predominante fue enfermería (55.9%), seguida de medicina (33%) y MIR/EIR (11.1%). Un total de 1483 participantes (99.5%) recibieron la pauta completa de vacunación y 220 participantes (14.8%) tenían antecedentes de infección por COVID-19. Solo 56 participantes (3.8%) tuvieron alguna reacción adversa. Las más frecuentes fueron malestar general (2.2%), fiebre (1.9%) y artromialgias (1.8%) (Tabla 1; Figura 1).

En la Tabla 2 se recogieron los factores relacionados con padecer alguna reacción adversa. Para las variables edad, sexo o categoría MIR/EIR no se encontró asociación significativa con padecer alguna reacción adversa ($p > 0.050$). El resto de variables sí la presentaron, de manera que los médicos tuvieron menos riesgo de notificar reacción adversa ($p = 0.014$), aquellos con pauta completa de vacunación tuvieron menos riesgo ($p = 0.001$), los enfermeros tuvieron más riesgo ($p = 0.003$) y los que tuvieron antecedentes de infección previa tuvieron más riesgo ($p = 0.010$).

Los resultados del análisis multivariante de regresión logística ajustado para edad, sexo, categoría profesional, pauta completa e infección previa se recogieron en la Tabla 3. No se obtuvo significación estadística, para edad, sexo ni

categoría MIR/EIR. Para la categoría enfermería, la OR fue 2.59 (IC al 95%, 1.29 - 5.69); para la pauta completa, la OR fue 0.11 (IC al 95%, 0.02 - 0.77); y para infección previa, la OR fue 2.22 (IC al 95%, 1.15 - 4.06) (Figura 1).

4. Discusión

En este estudio se encontró que la frecuencia de presentación de reacciones adversas en el personal sanitario fue de 3.8%, principalmente malestar general (2.2%), fiebre (1.9%) y artromialgias (1.8%). No obstante, ese porcentaje de reacciones adversas fue relativamente inferior al señalado por otros artículos. La prevalencia de efectos adversos fue más reducida porque los datos se obtuvieron de historias clínicas y no se recogieron las reacciones adversas más leves y comunes que registraron otros estudios. Además, puede que la población de este estudio, por su profesión, fuese más consciente de los efectos adversos comunes de la vacunación y por ello los notifican menos (8,10,13).

Una vez ajustada la variable reacción adversa para edad, sexo, categoría profesional, pauta completa y antecedentes de infección, no se identificó ningún factor de confusión.

No se encontró asociación entre edad ni sexo con la notificación de más reacciones adversas. Este hecho coincidió con el hallazgo de Dziejic *et al.* (14), que examinaron los efectos adversos de la vacunación en sanitarios y estudiantes de medicina: vieron que no había diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, y tampoco entre edades, para desarrollar efectos adversos locales; sin embargo, en el caso de los sistémicos, detectaron que la población inferior a 29 años fue más propensa a desarrollarlos. Por otro lado, Menni *et al.* (13), encontraron asociación significativa entre ser menor de 55 años y notificar más efectos secundarios sistémicos; además, encontraron asociación entre ser mujer e informar de efectos secundarios locales; estas diferencias podrían deberse a las características de la población estudiada, no restringida al ámbito sanitario.

Dentro de la variable categoría profesional, los enfermeros reportaron más reacciones adversas que los médicos, OR = 2.59 (IC al 95%, 1.29 - 5.69). Esto podría deberse a que los médicos tienden a infranotificar las reacciones adversas.

Los profesionales con pauta completa de vacunación tuvieron menos reacciones adversas, OR = 0.11 (IC al 95%, 0.02 - 0.77). Esto se contradice con otros artículos que muestran que la segunda dosis produce más reacciones sistémicas (8,10,13). Una posible explicación es que las personas susceptibles a experimentar más efectos adversos, tras sufrirlos con la primera dosis, decidieron no recibir la segunda. Sin embargo, aquellos menos susceptibles

experimentaron menor reacción adversa y decidieron administrarse la 2ª dosis. Esto podría sesgar los datos aparentando que tener la pauta completa provocase menos efectos adversos.

Finalmente, los que padecieron previamente la infección notificaron más reacciones adversas, OR = 2.22 (IC al 95%, 1.15 - 4.06). Esto es coherente con otras investigaciones (15–19) que mostraron que la inmunidad generada previamente por la infección podría provocar una reacción más intensa a la vacunación por la memoria inmunológica. Esto puede ayudar a establecer un protocolo de vacunación más adecuado en aquellos que hayan pasado ya la enfermedad.

Este estudio tiene varias limitaciones. No se registraron efectos adversos a largo plazo, en parte porque el tiempo de seguimiento fue distinto de unos participantes a otros. No se validó el modelo de regresión logística. Al ser un estudio unicéntrico, con una población muy concreta, se dificulta la extrapolación de resultados. La notificación de las reacciones adversas a la vacuna fue subjetiva, puesto que dependía de la propia persona.

Las fortalezas de este estudio son su diseño observacional, longitudinal, prospectivo y hacia delante al igual que su abordaje sobre un tema de actualidad e interés general, respecto al cual, se han hecho pocos estudios exclusivamente en el personal sanitario. Así mismo, contó con un considerable tamaño muestral que representó casi la totalidad del personal sanitario de un hospital. Además, se realizó un modelo de regresión logística para detectar factores de confusión.

5. Conclusiones

La frecuencia de efectos adversos fue reducida entre el personal sanitario. La infección previa y ser enfermero se relacionaron con mayor riesgo de notificar reacción adversa. Los efectos adversos que se notificaron fueron leves, lo que apoya el uso de la vacuna BNT162b2 ante posibles dosis de refuerzo a este colectivo. Aun así, es necesario seguir evaluando la seguridad de esta vacuna y realizar más estudios en este ámbito.

Declaraciones

Agradecimientos

Agradecemos al curso “Producción y Traducción de Artículos Biomédicos” (IV ed.) por la oportunidad que nos han dado. En especial a Mario Rivera Izquierdo por su ayuda y dedicación con nuestro grupo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna

Referencias

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [citado 6 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020;1-14.
3. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. [citado 7 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>
4. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-32.
5. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Información científico-técnica, enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. [citado 4 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccay/es/alertasActual/nCov/ITCoronavirus/home.htm>
6. EMA. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
7. COVID-19 vaccine doses administered by manufacturer, European Union [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-vaccine-doses-by-manufacturer?country=~European+Union>
8. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1761-73.

9. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2021;398(10309):1407-16.
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
11. Lee GM. The Importance of Context in Covid-19 Vaccine Safety. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1138-40.
12. Rivera-Izquierdo M, Soler-Iborte E, de Rojas JP, Pegalajar-García MD, Gil-Villalba A, Ruiz-Villaverde R, et al. Factors Associated with Adverse Reactions to BNT162b2 COVID-19 Vaccine in a Cohort of 3969 Hospital Workers. *Vaccines (Basel)*. 2021;10(1):15.
13. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):939-49.
14. Dziejczak A, Riad A, Attia S, Klugar M, Tanasiewicz M. Self-Reported Adverse Events of COVID-19 Vaccines in Polish Healthcare Workers and Medical Students. Cross-Sectional Study and Pooled Analysis of CoVaST Project Results in Central Europe. *JCM*. 2021;10(22):5338.
15. Raw RK, Rees J, Kelly CA, Wroe C, Chadwick DR. Prior COVID-19 infection is associated with increased Adverse Events (AEs) after the first, but not the second, dose of the BNT162b2/Pfizer vaccine. *Vaccine*. 2022;40(3):418-23.
16. d'Arminio Monforte A, Tavelli A, Perrone PM, Za A, Razzini K, Tomasoni D, et al. Association between previous infection with SARS CoV-2 and the risk of self-reported symptoms after mRNA BNT162b2 vaccination: Data from 3,078 health care workers. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100914.
17. Li LL, Zheng C, La J, Do NV, Monach PA, Strymish JM, et al. Impact of prior SARS-CoV-2 infection on incidence of hospitalization and adverse events following mRNA SARS-CoV-2 vaccination: A nationwide, retrospective cohort study. *Vaccine*. 2022;40(8):1082-9.
18. Efrati S, Catalogna M, Abu Hamad R, Hadanny A, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz P, et al. Safety and humoral responses to BNT162b2 mRNA vaccination of SARS-CoV-2 previously infected and naive populations. *Sci Rep*. 2021;11(1):16543.
19. Klugar M, Riad A, Mekhemar M, Conrad J, Buchbender M, Howaldt H-P, et al. Side Effects of mRNA-Based and Viral Vector-Based COVID-19 Vaccines among German Healthcare Workers. *Biology*. 2021;10(8):752.

Tablas y figuras

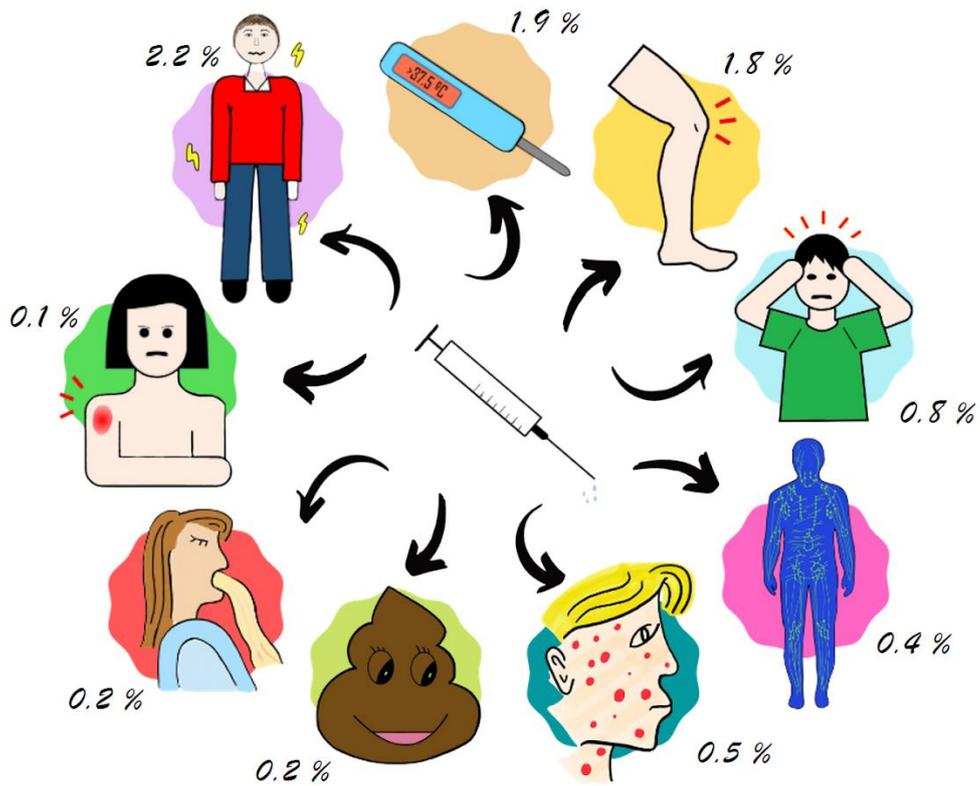


Figura 1. Frecuencia de efectos adversos tras la vacunación.

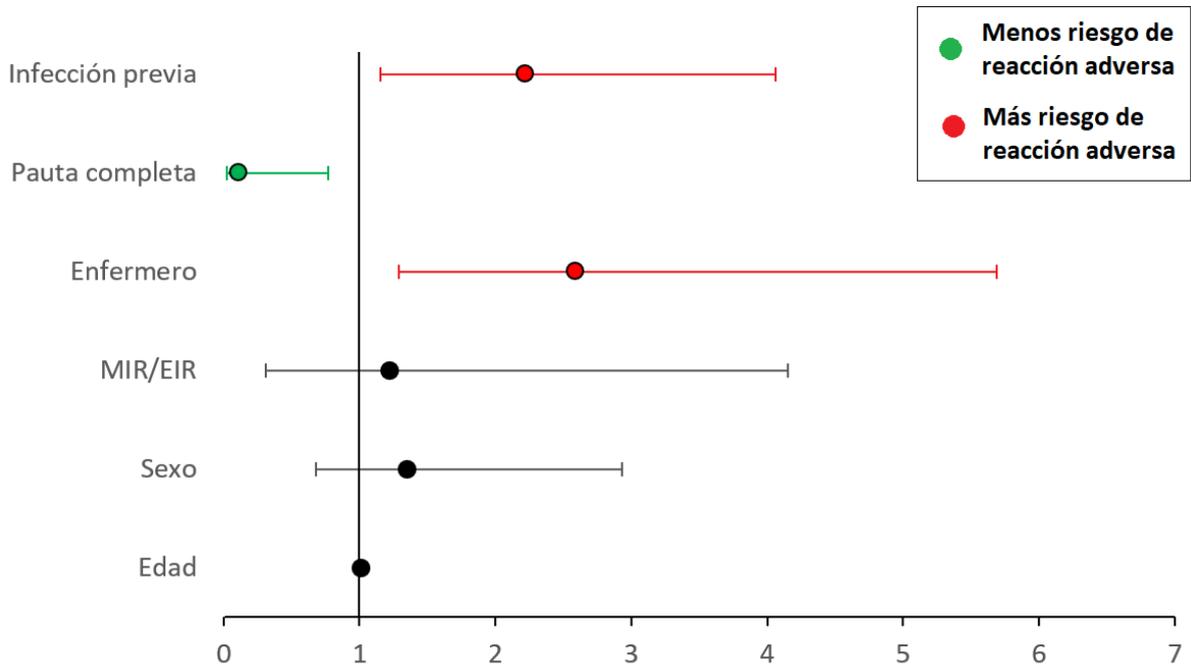


Figura 2. Odds Ratios e IC95% para el desarrollo de reacciones adversas ajustada por edad, sexo, categoría profesional, pauta completa e infección previa.

Tabla 1. Características del personal sanitario del hospital San Cecilio de Granada.

Variable	n, x	%, sd
Edad (x, sd)	43.8	12.6
Sexo (n, %)		
Mujeres	1078	72.3
Hombres	413	27.7
Categoría profesional		
Medicina	493	33
MIR/EIR	165	11.1
Enfermería	834	55.9
Pauta completa de vacunación	1483	99.5
Reacción adversa a la vacuna	56	3.8
Fiebre	29	1.9
Malestar general	32	2.2
Adenopatías	6	0.4
Artromialgias	27	1.8
Reacción local intensa	2	0.1
Cefalea	12	0.8
Náuseas	3	0.2
Diarrea	3	0.2
Reacción adversa dermatológica	8	0.5
Antecedente de infección COVID-19 confirmada	220	14.8

Tabla 2. Factores asociados con la notificación de tener alguna reacción adversa.

Variable	Reacción adversa a la vacuna	No reacción adversa a la vacuna	Valor p
Edad (x, sd)	44.8 (13.1)	43.8 (12.6)	0.525
Sexo (n, %)			0.092
Mujeres	46 (4.3%)	1030 (95.7%)	
Hombres	10 (2.4%)	403 (97.6%)	
Categoría profesional			
Medicina	10 (2%)	482 (98%)	0.014
MIR/EIR	4 (2.4%)	160 (97.6%)	0.346
Enfermería	42 (5%)	791 (95%)	0.003
Pauta completa de vacunación	54 (3.6%)	1428 (96.4%)	0.001
Antecedente de infección COVID-19 confirmada	15 (6.8%)	204 (93.2%)	0.010

Tabla 3. Modelo multivariante de regresión logística ajustado para la edad, sexo, categoría profesional, pauta completa e infección previa.

VARIABLES	OR cruda (95% CI)	OR ajustada (95% CI)	Valor p
Edad	1.01 (0.98 - 1.03)	1.01 (0.98 - 1.03)	0.600
Sexo ¹			
Hombres	1	1	
Mujeres	1.80 (0.94 - 3.81)	1.35 (0.68 - 2.93)	0.413
Categoría profesional ²			
Médico	1	1	
MIR/EIR	1.20 (0.33 - 3.66)	1.22 (0.31 - 4.15)	0.760
Enfermero	2.56 (1.32 - 5.44)	2.59 (1.29 - 5.69)	0.011
Pauta completa de vacunación	0.10 (0.02 - 0.67)	0.11 (0.02 - 0.77)	0.009
Antecedente de infección COVID-19 confirmada	2.19 (1.16 - 3.96)	2.22 (1.15 - 4.06)	0.012

¹ Para la variable sexo, la condición de hombres se utilizó como valor de referencia.

² Para la variable categoría profesional, la condición de médico se utilizó como valor de referencia.

Infection of *Listeria monocytogenes* associated to the Central Nervous System: cell pathogenesis, diagnosis and risk factors

Ramos Cela, Miguel ¹; Medina Martínez, Alberto Jesús ¹; Vera Martín, Ignacio ^{1,*}

¹ Universidad de Granada, Facultad de Medicina

* Corresponding Author: i.veram@alumnos.upm.es

* Submitted: 23/03/2022

* Accepted: 04/04/2022

* Published: 31/05/2022

Abstract

Listeria monocytogenes (LM) is a common cause of Central Nervous System (CNS) infections, especially in immunosuppressed patients, infants, and elderly people. The fact that makes LM a dangerous bacterium is that it can easily evade the immune system and be transmitted by the fecal-oral route causing a malignancy called listeriosis. Nonetheless, the current incidence of a *Listeria monocytogenes* infection is 3-6 cases per million, but its prevalence has been increasing. These bacteria become especially pathogenic when infecting the CNS, the reason why neurolisteriosis can account for as much as half the cases of invasive listeriosis, the remaining cases being usually isolated bacteremia or disease in pregnancy.

There is an ample list of risk factors related with listeriosis such as malignancies, alcoholism and/or liver disease, HIV/AIDS, or diabetes, but only some of them are closely interconnected with neurolisteriosis. These are the hormonal environment in pregnancy, aging, corticotherapy and immunosuppressive comorbidities. In this review we focus on the LM infection pathways and the main risk factors that let this bacteria act and generate nervous system-associated complications.

Keyword: *Listeria monocytogenes*, immune system, listeriosis, neurolisteriosis, Central Nervous System, risk factors

1. Introduction

Listeria monocytogenes (LM) is a foodborne Gram + bacillus which causes listeriosis, having the highest hospitalization rate among foodborne diseases (1). It is the only known *Listeria* species with pathogenic potential. Human listeriosis manifests as septicemia, CNS invasion, which is called Neurolisteriosis (NL), and maternal-fetal infections, as well as rare forms of localized infections. CNS disorders associated with Listeriosis are especially concerning as they are estimated to represent about one third of the total cases (2).

LM can be found in a wide range of environments such as soil, water and feces. It can colonize plants, birds and an

ample group of mammals. This large presence in nature favors the infection of livestock and crops, through which it can easily enter the human food chain supply and pose as a sanitary threat (3). Although its existence was discovered as early as the 1920s and after World War II it caused terrible outbreaks of fatal CNS infections and miscarriages, it was not until 1983 when its food-borne transmission was proven and fully understood (4). Since then, LM infections have escalated quickly as a major human epidemiologic issue due to the vast industrialization of the alimentary business and rapid distribution of its products, the general habit of refrigerating food (which enables LM growth), and the increased number and life-span of immunosuppressed patients (due to the increased number of newly approved immunosuppressive drugs), who are the principal risk population for listeriosis (5). This illustrates the need of

implementation of well-standardized, microbiological and epidemiologic surveillance programs, which are extremely effective to prevent large-scale outbreaks. In fact, it has been in poorly developed countries, which lack the mentioned strategies, where the most destructive outbreaks have taken place, such as the one in South Africa in 2017 which is the largest ever known still to this day (6).

Neurolisteriosis: epidemiology and treatment

Bacteremia and Neurolisteriosis (NL) are the deadliest complication of listeriosis infection, being NL the one that causes more disability in perinatal and not perinatal patients such as intellectual disability, epilepsy, motor impairment, vision loss and stroke (7). The treatment of infection by LM is different depending on if neural affectation exists. The MONALISA study found that the adjunctive treatment with corticoids such as dexamethasone increment the mortality of patients with NL meanwhile the use of Cotrimoxazole, due to this penetration in the NS, is a favorable alternative in these patients (2). In a similar way, Linezolid could be other suitable option due to his high penetration in the Cerebrospinal Fluid (CSF) (8). Unsurprisingly, it has been demonstrated that a delay in the treatment of NL is strongly associated with worse outcomes (9).

Diagnosis and clinical presentation

LM infection is often misdiagnosed because the prodromal symptoms are nonspecific and meningeal signs are uncommon. In the case of neuroinvasion, LM can cause meningitis, meningoencephalitis, or abscess formation in the brain and spinal cord (10). Rhombencephalitis is a particular form of encephalitis listeriosis affection that affects primarily the brain stem and cerebellum (rhombencephalon). Neurolisteriosis prognosis is especially concerning: 30% of the individuals who develop this clinical manifestation have a 3-month mortality rate, and above 60% of patients never fully recover (2). Moreover, as we mention before, neurolisteriosis is almost always related to some other comorbidity, mostly associated with some type of immunosuppression (11).

Therefore, neurolisteriosis is the worst clinical outcome following a *Listeria monocytogenes* infection, as it entails high morbidity and mortality. Although some risk factors for contracting this infection are known, there is still no solid evidence on them. The aim of this paper is to review CNS infections caused by LM, with special emphasis on risk factors associated with a worse clinical course. It is of paramount importance to understand and evaluate these risk factors to establish better diagnostic methods in order to improve the future treatment the individual may receive, by broadening our global knowledge of the causes that ultimately lead to neural-related physiological impairments.

2. Physiological and molecular pathogenic features of *Listeria*

Clinical symptoms after infection can be quite severe and diverse due to the physiological characteristics of the colonization process: the bacterium is able to cross the intestinal barrier, the blood-brain barrier, and the placental barrier in pregnant women, repeating the process in the fetus (12). LM can also cause invasion of the CNS through a retrograde neural route (11). A striking feature of LM is that most of its life cycle occurs in the cytoplasm of the cells that it has tropism for. This is promoted by a bacterial invasion protein exposed in its surface which induces phagocytosis in cells that are normally non-phagocytic. Immunocompromised hosts, specifically with deficient Cell-mediated immunity (CMI), are the most prone to neurolisteriosis. In this scenario, LM can rapidly multiply unrestrictedly in the hepatocytes from which they further disseminate hematogenously to the brain and elsewhere. The physiological path inside the organism, as well as the mechanism that the bacterium employs to enter the cell, escape from the phagocytic vacuole, and spread from one cell to another through actin-based motility are all summarized in Figure 1 and 2.

The non-phagocytic bacterial entry is mediated by at least two factors: Internalin A (InlA) and B (InlB). The first step occurs in non-phagocytic cells such as epithelial cells through receptor-mediated endocytosis and that is why this bacterium can spread through epithelial barriers. Exit from the vacuole requires expression of Listeriolysin O (LLO), a pore-forming toxin which in some cells can function synergistically with or be replaced by a phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PI-PLC). The pore-forming activity of extracellular LLO leads to internal changes in cell processes distinctive of the *Listeria* infection. These include changes in histone modification, deSUMOylating, mitochondrial fission, endoplasmic reticulum (ER) stress and lysosomal permeabilization (13). The vacuole escape happens more often than the transcytosis process, and lysis of the two-membrane vacuole is performed by Lecithinase A (PlcA) and B (PlcB). On the other hand, in goblet cells, it can transcytose across the cell within a vacuole, and in some macrophages, it can replicate in spacious *Listeria*-containing phagosomes (SLAPs) (14). The majority of genes coding for these virulence factors are clustered in the PrfA regulon, located on 10 kb region of the bacterial chromosome. The PrfA regulon takes its name because all known virulence genes are under the either absolute or partial control of a pleiotropic activator protein PrfA (14). This cluster is represented in Figure 2 and the structure of the PrfA transcript is shown in Figure 3. Upon vacuolar escape, the intracellular movement of the bacteria requires expression of actin assembly-inducing protein

(ActA) and polymerization of actin. This molecule enables the actin-based motility which is the way the aggressor can spread from cell to cell.

The activity of potent virulence factors causes a plethora of effects in the infected mammalian cell. Goblet cells are simple columnar epithelial cells that secrete gel-forming mucins, like mucin MUC5AC (15). In these cells *Listeria* nuclear targeted protein A (LntA) interacts with the Bromo adjacent homology domain-containing 1 protein (BAHD1) complex and induces deacetylation in histone 3 at lysine 18, leading to changes in chromatin packing. This modification is going to alter downstream gene expression. Furthermore, infection also leads to DNA damage. The host cell way to fight against *Listeria* infection is by upregulating several antibacterial effectors, for example, ISG15, which is the main actor of the ISGylation process that is based on a covalent modification of ER and Golgi proteins which modulate expression of cytokines IL6 and IL8 (16).

3. Relevant risk factors

Hormonal environment during the process of pregnancy creates a local suppression of CMI at the maternal foetal interface (17). Therefore, LM can reach the fetus from the maternal blood by the placenta. LM can also infect the baby during delivery or through a nosocomial transmission (18). The sign and symptoms of this infection include disseminated granulomatous lesions with micro abscesses (19) and hydrocephaly and delayed neurologic development (20). Although most cases are seen during second and third trimester, possibly, this reflects a bias where the early fetal losses caused by LM are not normally diagnosed (12). On the other hand, it is generally believed that the NS of the mother has not an increased risk of infection because of being pregnant. In fact, this has only been seen very exceptionally (21).

Elderliness has been demonstrated to be a strong risk factor to NL. This is caused by the partial loss of T-cell immunity that occurs in the process of aging. Despite this, bacteremia is more frequent since the age of 75 onwards, whereas NL appears more in the interval of 45-65 years old (22)

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune condition in which healthy cells and tissues are attacked throughout the organism, and infection is one of the main causes in these patients. A report of 26 cases in Mexico with SLE (23) found that, although among SLE patients neuroinfection was extremely rare (0,53-2,25%), its clinical presentation is unspecific, and its diagnosis can be easily mistaken with a neuropsychiatric lupus outbreak. LM is actually one of the top three pathogens causing CNS infections in SLE patients (24). There is not enough evidence,

however, to confirm if SLE increases the risk of LM infection, but it is clear that it worsens its prognosis. Studies (25) indicate that early diagnosis from blood and tissue cultures determine the effectiveness and success of the future treatment.

In a prospective study of 16 million people in the Netherlands (25) they found that of all bacterial meningitis among diabetic patients over 6% were caused by LM, and that these patients were at a 2-fold higher risk of developing meningitis, due to an impaired cell-mediated immunity with decreased efficacy of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and T-lymphocytes.

Other case report (26) finds the development of rhombencephalitis after a *Listeria* infection, in which the patient medical history included hypertension, type II diabetes and more importantly cryptogenic cirrhosis. As in almost every other case report, they outline the importance of an early diagnosis for future antibiotic treatment and an urgent MR brain scan for patients with progressive disabling brainstem signs.

Multiple Sclerosis (MS) by itself is not considered a risk factor for developing neuroinfection but its treatment includes alemtuzumab, an anti-CD52 monoclonal antibody that causes a massive CD8+ T-cell depletion, which may enhance LM replication after infection (27). So far, very few cases of MS patients under alemtuzumab treatment were reported to develop neuroinfection, but it is believed by the authors that these cases might be heavily underrepresented. For all this it is especially important to follow closely in MS patients the outbreak of LM infections, because most of them might be healthy carriers before alemtuzumab treatment, as they developed the disease in a matter of hours after administration. In these cases, the best option is believed to be an antibiotic prophylactic treatment.

The MONALISA study (2) found that patients with neuroinfection treated with adjuvant corticoids had a worse outcome in comparison with patient without corticotherapy. As explained before, LM is an intracellular facultative bacterium. Therefore, a suppression or decrease in the CMI is going to facilitate its dissemination and neuroinvasion. According to the MONALISA study, statistically the most frequent comorbidities which increase the chance of developing neuroinfection are solid organ cancer and diabetes mellitus.

In this study they also describe all the possible immunosuppressive causes for NL which are: daily alcohol intake (which stands for more than three drinks per day), cirrhosis, diabetes mellitus, end-stage renal disease, solid organ cancer, hematological neoplasias, hematopoietic stem-cell transplantation, solid organ transplantation, asplenia, pre-

existing neutropenia, pre-existing lymphopenia, HIV infection, inflammatory bowel diseases, inflammatory rheumatic disorders, other autoimmune diseases and congenital immune deficiency (2).

4. Conclusions

This review is a study with certain limitations. When speaking about risk factors for bacterial infections, there are many that are common to different infections in different parts of the body. Since our work is focused on the risk factors of Neurolisterosis, there are not many papers that gather such specific data, and they tend to focus either on more diverse symptomatology or even other infections caused by other bacteria.

There is a series of risk factors such as alcoholism, diabetes, bad nutritional habits, etc. that are general for listeriosis. Therefore, we decided not to analyse all of them and focus exclusively on the risk factors specific for Neurolisterosis. It is important to clarify that in this sense, the literature review is neither complete nor perfect. It could be improved by doing a meta-analysis of all the risk factors related to listeriosis and not only those exclusive to CNS impairments.

However, the future of Neurolisterosis research is promising as there is still much information to be extracted from a typical LM infection in the Central Nervous System. As a matter of fact, our work has evidenced an increased trend of investigation within this field of study, and as more clinical cases keep being published the better understanding of this disease the scientific community will have. Hence, this review could help future researchers to more easily organize the information gathered on *Listeria monocytogenes* and the risk factors associated with its neuronal infection.

Neuroinvasion due to *L. monocytogenes* can cause several forms of encephalitis and meningitis with diverse clinical manifestations, and as of today LM remains an important public health issue, particularly in the elderly, infants, immunosuppressed, and those with malignancies that may influence in any way the immune system function. For patients with a clinical diagnosis of rhombencephalitis and acute bacterial meningitis, recognition of the symptoms caused by listerial infection plays a vital role in allowing early diagnosis, treatment and ensures an optimal patient outcome without neurologic sequelae

Since LM is only sensitive to certain antibiotics, it is important to perform an early microbiological diagnosis that confirms the infectino. LM is difficult to isolate from the CSF but not so much from blood or other infected tissues. In addition to the microbiological diagnosis, MR imaging is

extremely important in demonstrating the predilection of the listerial infection for the brain stem and cerebellum.

As it has been previously explained, several scenarios exist where this infection can be considerably more dangerous and pose a life-threatening situation to the patient. In pregnant women diagnosis and detailed treatment tracing by doctors is essential, as it is at risk not only the life of the woman but also the foetus, with the additional complications a miscarriage or stillbirth may cause. Other than that, patients with impaired immune system can exist due to a wide variety of factors. Immunosuppressive treatments such as corticosteroids or monoclonal antibodies can worsen the course of a pre-existing or novel infection, and in these cases an antibiotic prophylactic treatment is of urgent need following an early diagnosis. Autoimmune conditions such as Lupus Erythematosus are also among the list of risk factors that can influence the development of neuroinvasive situations by LM, with very unspecific symptomatology.

For all of the exposed above, among these patients an early diagnosis is even more relevant and can change the course of infection. Precise evaluation of symptomatology and continuous monitoring should be always performed. The CSF in listerial infection typically reveals an increased leukocyte count, usually with the predominance of polymorphonuclear cells, increased protein, and normal glucose levels. Moreover, although it is complicated, increased and improved cell culture methods should be developed to confirm LM presence, especially in CSF. And lastly, antibiotic prophylactic treatment should be considered when patients are suspects of being healthy carriers.

Statements

Acknowledgements

We gratefully acknowledge teachers Pablo Redruello Guerrero, Mario Rivera Izquierdo and Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini for their help to conduct the present studies.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

None

Abbreviations

- Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)
- Actin assembly-inducing protein (ActA)
- Bromo adjacent homology domain-containing 1 protein (BAHD1)
- Cell-mediated immunity (CMI)
- Central Nervous System (CNS)
- Cerebro Spinal Fluid (CSF)
- Human Immunodeficiency Virus (HIV)
- Interleukin 6 (IL6)
- Interleukin 8 (IL8)
- Internalin A (InlA)
- Internalin B (InlB)
- Lecithinase A (PlcA) and B (PlcB)
- *Listeria* nuclear targeted protein A (LntA)
- *Listeria monocytogenes* (LM)
- Listeriolysin O (LLO)
- Magnetic Resonance (MR)
- Mucin 5AC gene (MUC5AC)
- Multiple Sclerosis (MS)
- Neural System (NS)
- Neurolisteriosis (NL)
- Phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PI-PLC)
- Transcription Factors (TFs)

References

1. Hedberg C. Foodborne Illness Acquired in the United States (Response). *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(7):1338–1338.
2. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(5):510–9.
3. Walland J, Lauper J, Frey J, Imhof R, Stephan R, Seuberlich T, et al. *Listeria monocytogenes* infection in ruminants: Is there a link to the environment, food and human health? A review. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2015;157(6):319–28.
4. Schlech WF. New perspectives on the gastrointestinal mode of transmission in invasive *Listeria monocytogenes* infection. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 1984;7(4):321–4.
5. Lecuit M. *Listeria monocytogenes* , a model in infection biology. *Cellular Microbiology*. 2020;22(4).
6. Thomas J, Govender N, McCarthy KM, Erasmus LK, Doyle TJ, Allam M, et al. Outbreak of Listeriosis in South Africa Associated with Processed Meat. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):632–43.
7. de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(11):1073–82.
8. Callapina M, Kretschmar M, Dietz A, Mosbach C, Hof H, Nichterlein T. Systemic and Intracerebral Infections of Mice with *Listeria monocytogenes* Successfully Treated with Linezolid. *Journal of Chemotherapy*. 2001;13(3):265–9.
9. Arslan F, Meynet E, Sunbul M, Sipahi OR, Kurtaran B, Kaya S, et al. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015;34(6):1213–21.
10. Drevets DA, Leenen PJM, Greenfield RA. Invasion of the central nervous system by intracellular bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(2):323–47.
11. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Current Infectious Disease Reports*. 2008 Jul 11;10(4):300–6.
12. Charlier C, Disson O, Lecuit M. Maternal-neonatal listeriosis. *Virulence*. 2020;11(1):391–7.
13. Cossart P, Lecuit M. Interactions of *Listeria monocytogenes* with mammalian cells during entry and actin-based movement: bacterial factors, cellular ligands and signaling. *The EMBO Journal*. 1998;17(14):3797–806.
14. Radoshevich L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(1):32–46.
15. Ma J, Rubin BK, Voynow JA. Mucins, Mucus, and Goblet Cells. *Chest*. 2018;154(1):169–76.
16. Kryptou E, Scortti M, Grundström C, Oelker M, Luisi BF, Sauer-Eriksson AE, et al. Control of Bacterial Virulence through the Peptide Signature of the Habitat. *Cell Reports*. 2019;26(7):1815–1827.e5.
17. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and Susceptibility to Infectious Diseases. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2013;2013:1–8.
18. MYLONAKIS E, PALIOU M, HOHMANN EL, CALDERWOOD SB, WING EJ. Listeriosis During Pregnancy. *Medicine*. 2002;81(4):260–9.

19. Janakiraman V. Listeriosis in pregnancy: diagnosis, treatment, and prevention. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(4):179–85.
20. Curcio AM, Shekhawat P, Reynolds AS, Thakur KT. Neurologic infections during pregnancy. *Handb Clin Neurol.* 2020;172:79–104.
21. Adriani KS, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in pregnancy: report of six cases and review of the literature. *Clinical Microbiology and Infection.* 2012;18(4):345–51.
22. Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, Fernández Escámez PS, et al. *Listeria monocytogenes* contamination of ready-to-eat foods and the risk for human health in the EU. *EFSA Journal.* 2018;16(1).
23. Horta-Baas G, Guerrero-Soto O, Barile-Fabris L. Central nervous system infection by *Listeria monocytogenes* in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of 26 cases, including the report of a new case. *Reumatología clinica.* 9(6):340–7.
24. Hung J-J, Ou L-S, Lee W-I, Huang J-L. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005;32(1):40–3.
25. van Veen KEB, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in diabetes patients: a population-based prospective study. *Sci Rep.* 2016;6:36996.
26. Carrillo-Esper R, Carrillo-Cordova LD, Espinoza de los Monteros-Estrada I, Rosales-Gutiérrez AO, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Rhombencephalitis by *Listeria monocytogenes* in a cirrhotic patient: a case report and literature review. *Ann Hepatol.* 12(5):830–3.
27. Mazzitelli M, Barone S, Greco G, Serapide F, Valentino P, Giancotti A, et al. *Listeria* infection after treatment with alemtuzumab: a case report and literature review. Would antibiotic prophylaxis be considered? *Infez Med.* 2020;28(2):258–62.

Tables and figures

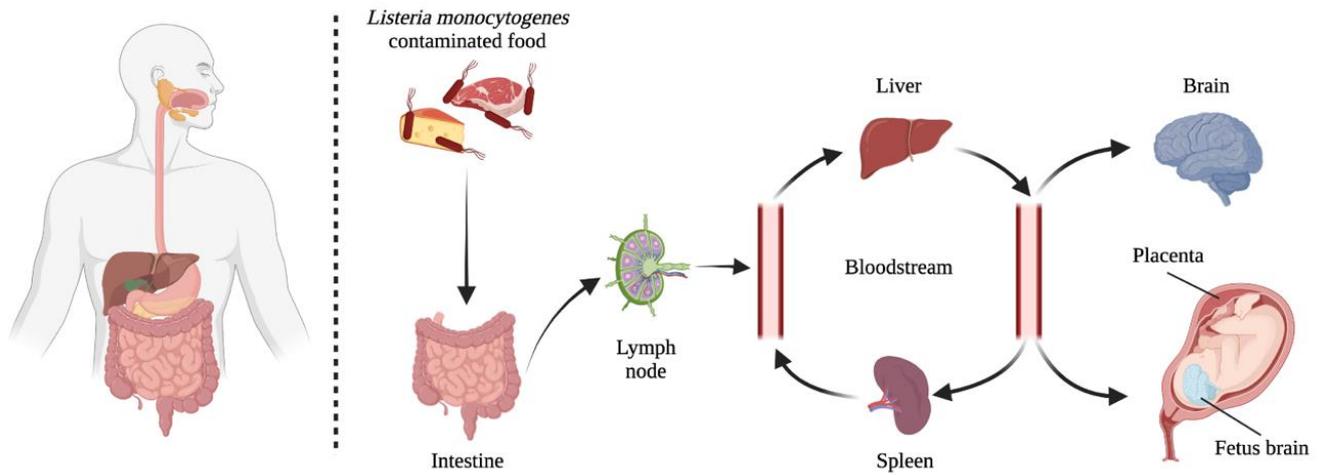


Figure 1. Schematic diagram of *Listeria infection pathway* in a human host. The infection starts after ingestion of contaminated food. Once in the intestine, *Listeria* crosses the intestinal barrier and spreads into the bloodstream through the lymph nodes. There are a lot of target tissues and organs, such as the liver or the spleen, where LM can cause disease. In addition, and especially in immunocompromised hosts, this bacterium can cross the brain barrier, as well as the fetoplacental barrier, causing NL (3). Picture adapted from Lilliana Radoshevich and Pascale Cossart (3).

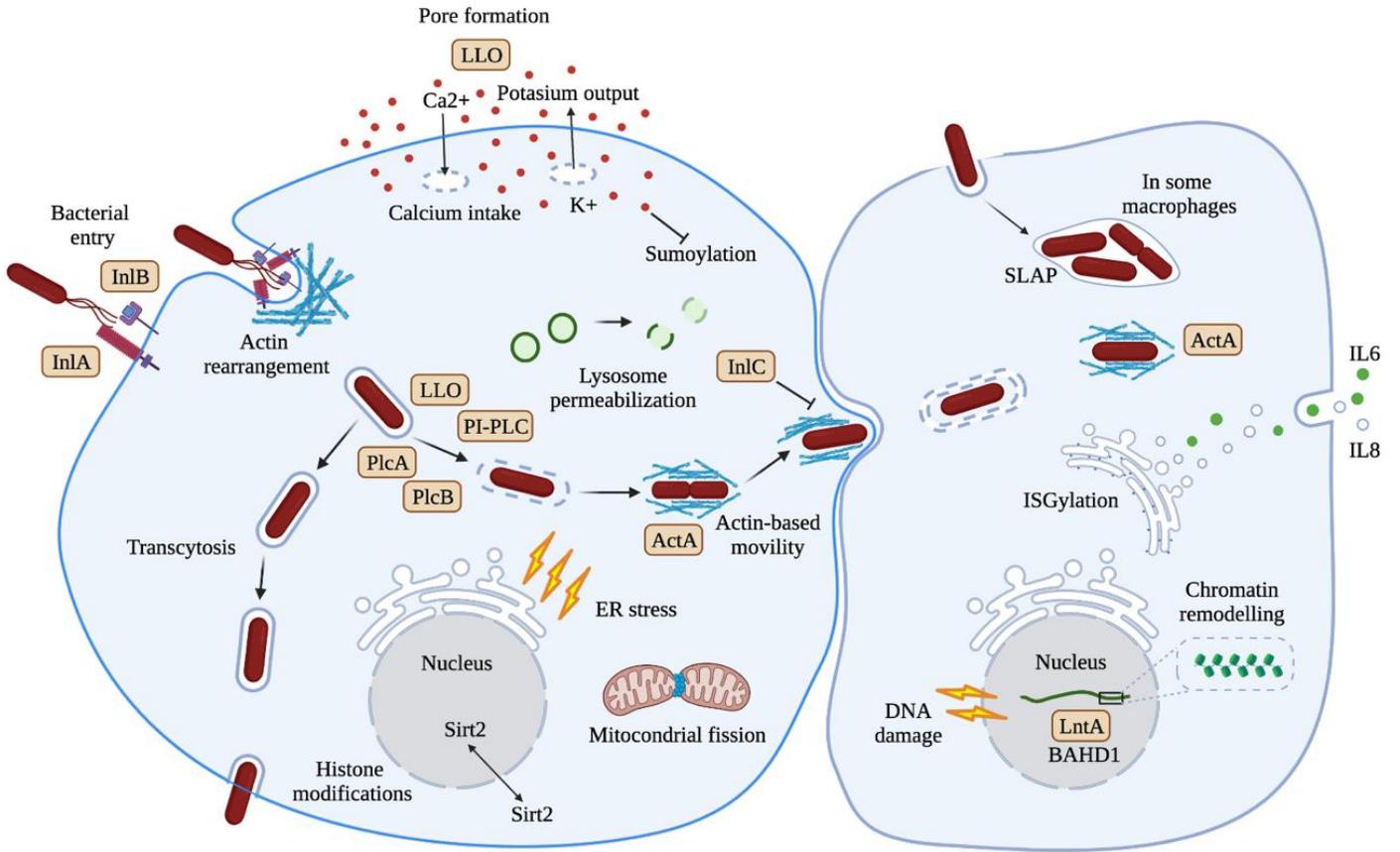


Figure 1: Schematic representation of the different phases of the cell infection process by *Listeria*. The bacterial factors involved are indicated in brown text shape. Picture adapted from Lilliana Radoshevich and Pascale Cossart (3).

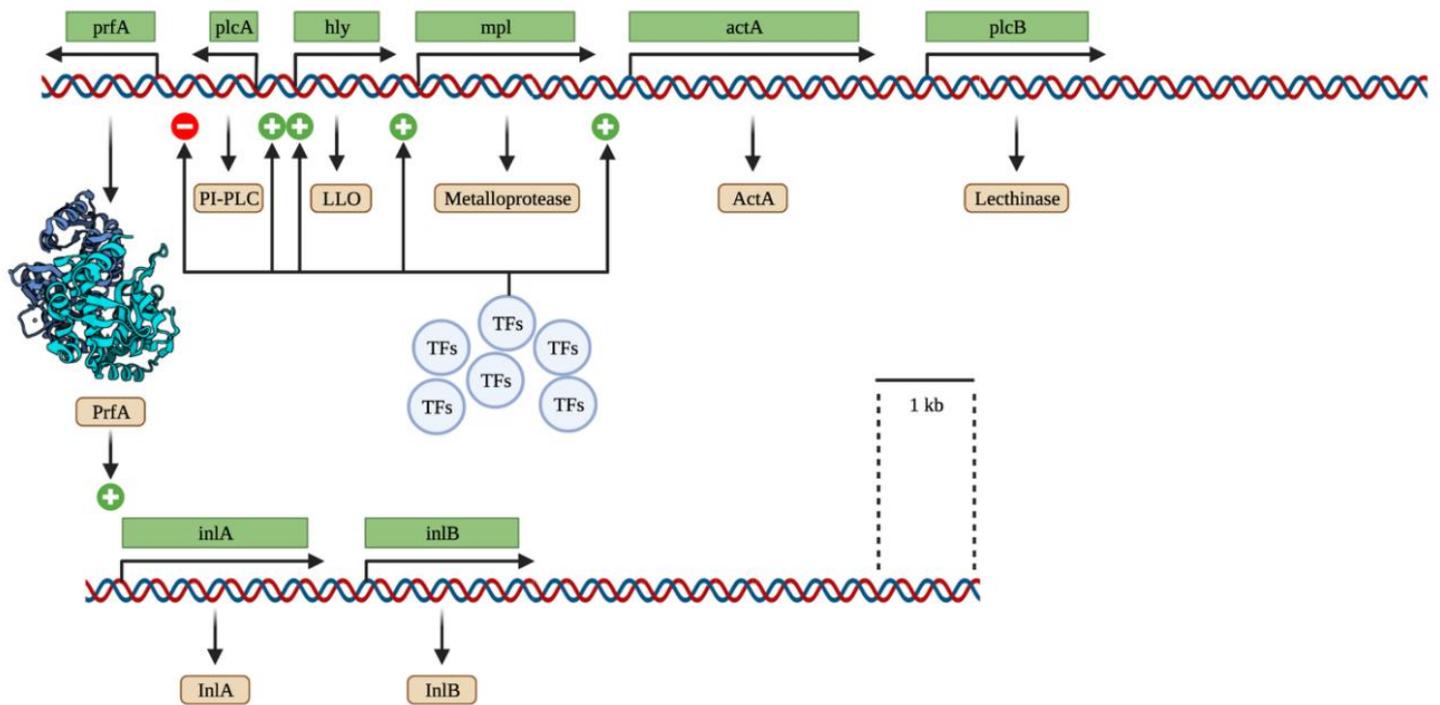


Figure 3. The PrfA cluster and its regulation. In the diagram is shown the PrfA transcripts retrieved from PDB, specifically 6HCK, the Transcriptional Regulator PrfA from LM in complex with dipeptide Leu-Leu (14). Intriguingly, in some culture conditions, PrfA can be present but inactive, revealing a requirement either for a cofactor or a post-translational modification necessary for activation. Nowadays evidence indicates that such a PrfA-activating factor exists (12).

Infección de *Listeria monocytogenes* en el Sistema Nervioso Central: patogénesis celular, diagnóstico y factores de riesgo

Ramos Cela, Miguel ¹; Medina Martínez, Alberto Jesús ¹; Vera Martín, Ignacio ^{1,*}

¹ Universidad de Granada, Facultad de Medicina

* Corresponding Author: i.veram@alumnos.upm.es

* Enviado: 23/03/2022
* Aceptado: 04/04/2022
* Publicado: 31/05/2022

Resumen

La *Listeria monocytogenes* (LM) es una causa común de infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), especialmente en pacientes inmunodeprimidos, lactantes y ancianos. El hecho que convierte a la LM en una bacteria peligrosa es que puede evadir fácilmente el sistema inmunitario y transmitirse por vía fecal-oral causando una enfermedad llamada listeriosis. No obstante, la incidencia actual de una infección por *Listeria monocytogenes* es de 3 a 6 casos por millón, pero su prevalencia ha ido en aumento. Esta bacteria se vuelve especialmente patógena cuando infecta el SNC, razón por la cual la neurolisteriosis puede representar hasta la mitad de los casos de listeriosis invasiva, siendo el resto de casos generalmente bacteriemia aislada o enfermedad en el embarazo. Existe una amplia lista de factores de riesgo relacionados con la listeriosis, como las neoplasias, el alcoholismo y/o la hepatopatía, el VIH/SIDA o la diabetes, pero sólo algunos de ellos están estrechamente relacionados con la neurolisteriosis. Estos son el entorno hormonal en el embarazo, el envejecimiento, la corticoterapia y las comorbilidades inmunosupresoras. En esta revisión nos centramos en las vías de infección del LM y en los principales factores de riesgo que permiten a esta bacteria actuar y generar complicaciones asociadas al sistema nervioso.

Palabras clave: *Listeria monocytogenes*, Sistema inmunitario, listeriosis, neurolisteriosis, Sistema Nervioso Central, factores de riesgo.

1. Introducción

Listeria monocytogenes (LM) es un bacilo Gram + transmitido por los alimentos que causa la listeriosis, que tiene la mayor tasa de hospitalización entre las enfermedades transmitidas por los alimentos (1). Es la única especie de *Listeria* conocida con potencial patógeno. La listeriosis humana se manifiesta como septicemia, invasión del SNC, que se denomina Neurolisteriosis (NL), e infecciones materno-fetales, así como formas raras de infecciones localizadas. Los trastornos del SNC asociados a la listeriosis son especialmente preocupantes, ya que se estima que representan alrededor de un tercio del total de casos (2).

La LM puede encontrarse en una amplia gama de entornos, como el suelo, el agua y las heces. Puede colonizar plantas, aves y un amplio grupo de mamíferos. Esta amplia presencia en la naturaleza favorece la infección del ganado y los

cultivos, a través de los cuales puede entrar fácilmente en la cadena alimentaria humana y suponer una amenaza sanitaria

(3). Aunque su existencia se descubrió ya en la década de 1920 y después de la Segunda Guerra Mundial causó terribles brotes de infecciones mortales del sistema nervioso central y abortos, no fue hasta 1983 cuando se demostró y se comprendió plenamente su transmisión a través de los alimentos (4). Desde entonces, las infecciones por LM han aumentado rápidamente como un importante problema epidemiológico humano debido a la gran industrialización del negocio alimentario y la rápida distribución de sus productos, el hábito general de refrigerar los alimentos (que permite el crecimiento de la LM) y el aumento del número y la duración de la vida de los pacientes inmunodeprimidos (debido al mayor número de fármacos inmunosupresores recientemente aprobados), que son la principal población de riesgo para la

listeriosis (5). Esto ilustra la necesidad de implementar programas de vigilancia microbiológica y epidemiológica bien estandarizados, que son extremadamente efectivos para prevenir brotes a gran escala. De hecho, ha sido en los países poco desarrollados, que carecen de las estrategias mencionadas, donde se han producido los brotes más destructivos, como el de Sudáfrica en 2017, que es el mayor conocido hasta la fecha (6).

Neurolisteriosis: epidemiología y tratamiento

La bacteriemia y la NL son la complicación más mortífera de la infección por listeriosis, siendo la NL la que más discapacidades provoca en pacientes perinatales y no perinatales, como discapacidad intelectual, epilepsia, alteraciones motoras, pérdida de visión e ictus (7). El tratamiento de la infección por LM es diferente dependiendo de si existe afectación neuronal. El estudio MONALISA encontró que el tratamiento coadyuvante con corticoides como la dexametasona incrementa la mortalidad de los pacientes con NL mientras que el uso de Cotrimoxazol, debido a su penetración en el SN, es una alternativa favorable en estos pacientes (2). Del mismo modo, el Linezolid podría ser otra opción adecuada debido a su alta penetración en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) (8). Como es lógico, se ha demostrado que un retraso en el tratamiento de la NL se asocia fuertemente con peores resultados (9).

Diagnóstico y presentación clínica

La infección por LM suele diagnosticarse erróneamente porque los síntomas prodrómicos son inespecíficos y los signos meníngeos son infrecuentes. En caso de neuroinvasión, la LM puede causar meningitis, meningoencefalitis o formación de abscesos en el cerebro y la médula espinal (10). La rombencefalitis es una forma particular de afección por encefalitis listeriosis que afecta principalmente al tronco cerebral y al cerebelo (rombencefalo). El pronóstico de la neurolisteriosis es especialmente preocupante: el 30% de los individuos que desarrollan esta manifestación clínica tienen una tasa de mortalidad de 3 meses, y más del 60% de los pacientes nunca se recuperan del todo (2). Además, como mencionamos anteriormente, la neurolisteriosis está casi siempre relacionada con alguna otra comorbilidad, en su mayoría asociada a algún tipo de inmunosupresión (11).

Por tanto, la neurolisteriosis es el peor resultado clínico tras una infección por LM, ya que conlleva una elevada morbilidad y mortalidad. Aunque se conocen algunos factores de riesgo para contraer esta infección, todavía no hay pruebas sólidas sobre ellos. El objetivo de este trabajo es revisar las infecciones del SNC causadas por LM, haciendo especial hincapié en los factores de riesgo asociados a una peor evolución clínica. Es de suma importancia comprender y evaluar estos factores de riesgo para establecer mejores métodos de diagnóstico con el fin de mejorar el futuro tratamiento que pueda recibir el individuo, ampliando nuestro conocimiento global de las causas que finalmente conducen a

las alteraciones fisiológicas relacionadas con el sistema nervioso.

2. Características fisiológicas y moleculares de LM

Los síntomas clínicos tras la infección pueden ser bastante graves y diversos debido a las características fisiológicas del proceso de colonización: la bacteria es capaz de atravesar la barrera intestinal, la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria en las mujeres embarazadas, repitiendo el proceso en el feto (12). El LM también puede causar la invasión del SNC a través de una ruta neural retrógrada (11). Una característica llamativa del LM es que la mayor parte de su ciclo vital ocurre en el citoplasma de las células por las que tiene tropismo. Esto es promovido por una proteína de invasión bacteriana expuesta en su superficie que induce la fagocitosis en células que normalmente no son fagocíticas. Los huéspedes inmunocomprometidos, específicamente con una inmunidad celular deficiente, son los más propensos a la NL. En este escenario, los LM pueden multiplicarse rápidamente y sin restricciones en los hepatocitos, desde donde se diseminan de forma hematogena al cerebro y a otros lugares. El camino fisiológico dentro del organismo, así como el mecanismo que emplea la bacteria para entrar en la célula, escapar de la vacuola fagocítica y diseminarse de una célula a otra mediante la motilidad basada en la actina, se resumen en las figuras 1 y 2.

La entrada bacteriana no fagocítica está mediada por al menos dos factores: Internalina A (InlA) y B (InlB). El primer paso se produce en las células no fagocíticas, como las células epiteliales, a través de la endocitosis mediada por receptores y por eso esta bacteria puede propagarse a través de las barreras epiteliales. La salida de la vacuola requiere la expresión de la Listeriolisina O (LLO), una toxina formadora de poros que en algunas células puede funcionar de forma sinérgica o ser sustituida por una fosfolipasa C específica de fosfatidilinositol (PI-PLC, por sus siglas en inglés). La actividad formadora de poros de la LLO extracelular conduce a cambios internos en los procesos celulares distintivos de la infección por LM. Estos incluyen cambios en la modificación de las histonas, la deSUMOilación, la fisión mitocondrial, el estrés del retículo endoplásmico (RE) y la permeabilización lisosomal (13). El escape de la vacuola ocurre con más frecuencia que el proceso de transcitosis, y la lisis de la vacuola de dos membranas es realizada por la lecitinasa A (PlcA) y B (PlcB). Por otro lado, en las células caliciformes, puede transitar a través de la célula dentro de una vacuola, y en algunos macrófagos, puede replicarse en fagosomas espaciosos que contienen *Listeria* (SLAPs, por sus siglas en inglés) (14). La mayoría de los genes que codifican estos factores de virulencia se agrupan en el regulón PrfA, situado en una región de 10 kb del cromosoma bacteriano. El regulón PrfA recibe su nombre porque todos los genes de virulencia

conocidos están bajo el control absoluto o parcial de una proteína activadora pleiotrópica PrfA (14). Este cluster se representa en la Figura 2 y la estructura del transcrito PrfA se muestra en la Figura 3. Tras el escape vacuolar, el movimiento intracelular de la bacteria requiere la expresión de la proteína inductora del ensamblaje de actina (ActA) y la polimerización de la actina. Esta molécula permite la motilidad basada en la actina, que es la forma en que el agresor puede propagarse de célula a célula.

La actividad de los potentes factores de virulencia provoca una plétora de efectos en la célula de mamífero infectada. Las células caliciformes son células epiteliales columnares simples que secretan mucinas gelificantes, como la mucina MUC5AC (15). En estas células, la proteína A dirigida al núcleo de *Listeria* (LntA, por sus siglas en inglés) interactúa con el complejo de la proteína que contiene el dominio de homología adyacente Bromo 1 (BAHD1, por sus siglas en inglés) e induce la desacetilación de la histona 3 en la lisina 18, lo que provoca cambios en el empaquetamiento de la cromatina. Esta modificación va a alterar la expresión génica aguas abajo. Además, la infección también provoca daños en el ADN. La forma en que la célula huésped lucha contra la infección por *Listeria* es regulando al alza varios efectores antibacterianos, por ejemplo, ISG15, que es el actor principal del proceso de ISGilación que se basa en una modificación covalente de las proteínas del RE y del Golgi que modulan la expresión de las citoquinas IL6 e IL8 (16).

3. Factores de riesgo relevantes

El entorno hormonal durante el proceso de embarazo crea una supresión local de la CMI en la interfaz materno-fetal (17). Por lo tanto, el LM puede llegar al feto desde la sangre materna a través de la placenta. La LM también puede infectar al bebé durante el parto o a través de una transmisión nosocomial (18). Los signos y síntomas de esta infección incluyen lesiones granulomatosas diseminadas con microabscesos (19) e hidrocefalia y retraso en el desarrollo neurológico (20). Aunque la mayoría de los casos se observan durante el segundo y tercer trimestre, posiblemente, esto refleja un sesgo en el que las pérdidas fetales tempranas causadas por la LM no se diagnostican normalmente (12). Por otra parte, generalmente se cree que el SN de la madre no tiene un mayor riesgo de infección por estar embarazada. De hecho, esto sólo se ha visto muy excepcionalmente (21).

Se ha demostrado que la vejez es un fuerte factor de riesgo para la NL. Esto se debe a la pérdida parcial de la inmunidad de las células T que se produce en el proceso de envejecimiento. A pesar de ello, la bacteriemia es más frecuente a partir de los 75 años, mientras que la NL aparece más en el intervalo de 45-65 años (22).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en la que se ataca a las células y tejidos sanos de todo el organismo, y la infección es una de las principales causas en estos pacientes. Un informe de 26 casos en México con LES (23) encontró que, aunque entre los pacientes con

LES la neurolisteriosis era extremadamente rara (0,53-2,25%), su presentación clínica es inespecífica, y su diagnóstico puede confundirse fácilmente con un brote de lupus neuropsiquiátrico. De hecho, el LM es uno de los tres principales patógenos causantes de infecciones del SNC en pacientes con LES (24). Sin embargo, no hay pruebas suficientes para confirmar si el LES aumenta el riesgo de infección por LM, pero está claro que empeora su pronóstico. Los estudios (25) indican que el diagnóstico precoz a partir de cultivos de sangre y tejidos determina la eficacia y el éxito del futuro tratamiento.

En un estudio prospectivo de 16 millones de personas en los Países Bajos (25) encontraron que de todas las meningitis bacterianas entre los pacientes diabéticos más del 6% estaban causadas por LM, y que estos pacientes tenían un riesgo 2 veces mayor de desarrollar meningitis, debido a una inmunidad celular deteriorada con una eficacia disminuida de los leucocitos polimorfonucleares, monocitos y linfocitos T. Otro informe de caso (26) constata el desarrollo de una rombencefalitis tras una infección por *Listeria*, en el que los antecedentes médicos del paciente incluían hipertensión, diabetes de tipo II y, lo que es más importante, cirrosis criptogénica. Como en casi todos los informes de casos, destacan la importancia de un diagnóstico precoz para el futuro tratamiento antibiótico y de una resonancia magnética cerebral urgente para los pacientes con signos progresivos incapacitantes en el tronco cerebral.

La Esclerosis Múltiple (EM) por sí misma no se considera un factor de riesgo para desarrollar NL, pero su tratamiento incluye alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD52 que provoca una depleción masiva de células T CD8+, lo que puede potenciar la replicación del LM tras la infección (27). Hasta ahora, se ha informado de muy pocos casos de pacientes con EM bajo tratamiento con alemtuzumab que hayan desarrollado NL, pero los autores creen que estos casos podrían estar muy infrarrepresentados. Por todo ello, es especialmente importante seguir de cerca en los pacientes con EM el brote de infecciones por LM, ya que la mayoría de ellos podrían ser portadores sanos antes del tratamiento con alemtuzumab, ya que desarrollaron la enfermedad en cuestión de horas tras la administración. En estos casos, se cree que la mejor opción es un tratamiento profiláctico con antibióticos. En el estudio MONALISA (2) se observó que los pacientes con neurolisteriosis tratados con corticoides adyuvantes tenían un peor resultado en comparación con los pacientes sin corticoterapia. Como ya se ha explicado, la LM es una bacteria facultativa intracelular. Por tanto, una supresión o disminución del CMI va a facilitar su diseminación y neuroinvasión. Según el estudio MONALISA, estadísticamente las comorbilidades más frecuentes que aumentan la posibilidad de desarrollar NL son el cáncer de órgano sólido y la diabetes mellitus.

En este estudio también describen todas las posibles causas inmunosupresoras de la NL que son la ingesta diaria de alcohol (que supone más de tres bebidas al día), la cirrosis, la diabetes mellitus, la enfermedad renal terminal, el cáncer de

órgano sólido, las neoplasias hematológicas, el trasplante de células madre hematopoyéticas, el trasplante de órganos sólidos, la asplenia, la neutropenia preexistente, la linfopenia preexistente, la infección por VIH, las enfermedades inflamatorias intestinales, los trastornos reumáticos inflamatorios, otras enfermedades autoinmunes y la inmunodeficiencia congénita (2).

4. Conclusiones

Esta revisión es un estudio con ciertas limitaciones. Cuando se habla de factores de riesgo de infecciones bacterianas, hay muchos que son comunes a diferentes infecciones en diferentes partes del cuerpo. Dado que nuestro trabajo se centra en los factores de riesgo de la NL, no hay muchos trabajos que recojan datos tan específicos, y suelen centrarse en sintomatología más diversa o incluso en otras infecciones causadas por otras bacterias.

Hay una serie de factores de riesgo como el alcoholismo, la diabetes, los malos hábitos nutricionales, etc. que son generales para la listeriosis. Por ello, hemos decidido no analizarlos todos y centrarnos exclusivamente en los factores de riesgo específicos de la NL. Es importante aclarar que, en este sentido, la revisión bibliográfica no es completa ni perfecta. Podría mejorarse haciendo un meta-análisis de todos los factores de riesgo relacionados con la listeriosis y no sólo de los exclusivos de las alteraciones del SNC.

Sin embargo, el futuro de la investigación sobre la NL es prometedor, ya que aún queda mucha información por extraer de una infección típica de LM en el Sistema Nervioso Central. De hecho, nuestro trabajo ha evidenciado una tendencia creciente de investigación dentro de este campo de estudio, y a medida que se sigan publicando más casos clínicos la comunidad científica tendrá un mejor conocimiento de esta enfermedad. Por lo tanto, esta revisión podría ayudar a los futuros investigadores a organizar más fácilmente la información recopilada sobre LM y los factores de riesgo asociados a su infección neuronal.

La neuroinvasión debida a LM puede causar varias formas de encefalitis y meningitis con diversas manifestaciones clínicas, y a día de hoy la LM sigue siendo un importante problema de salud pública, sobre todo en ancianos, lactantes, inmunodeprimidos y personas con neoplasias que puedan influir de algún modo en la función del sistema inmunitario. En el caso de los pacientes con diagnóstico clínico de rombencefalitis y meningitis bacteriana aguda, el reconocimiento de los síntomas causados por la infección listerial desempeña un papel fundamental para permitir el diagnóstico y el tratamiento tempranos y garantizar una evolución óptima del paciente sin secuelas neurológicas.

Dado que la LM sólo es sensible a ciertos antibióticos, es importante realizar un diagnóstico microbiológico temprano que confirme el infectivo. La LM es difícil de aislar del LCR, pero no tanto de la sangre u otros tejidos infectados. Además

del diagnóstico microbiológico, las imágenes de RM son extremadamente importantes para demostrar la predilección de la infección listerial por el tronco cerebral y el cerebelo.

Como se ha explicado anteriormente, existen varios escenarios en los que esta infección puede ser considerablemente más peligrosa y suponer una situación de riesgo vital para el paciente. En las mujeres embarazadas es fundamental el diagnóstico y el seguimiento detallado del tratamiento por parte de los médicos, ya que está en riesgo no sólo la vida de la mujer, sino también la del feto, con las complicaciones adicionales que puede ocasionar un aborto espontáneo o el nacimiento de un bebé muerto. Aparte de eso, puede haber pacientes con el sistema inmunitario deteriorado debido a una gran variedad de factores. Los tratamientos inmunosupresores, como los corticosteroides o los anticuerpos monoclonales, pueden empeorar el curso de una infección preexistente o nueva, y en estos casos es urgente un tratamiento profiláctico con antibióticos tras un diagnóstico precoz. Las afecciones autoinmunes como el Lupus Eritematoso también se encuentran entre la lista de factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo de situaciones neuroinvasivas por LM, con una sintomatología muy inespecífica.

Por todo lo expuesto anteriormente, entre estos pacientes un diagnóstico precoz es aún más relevante y puede cambiar el curso de la infección. Se debe realizar siempre una evaluación precisa de la sintomatología y un seguimiento continuo. El LCR en la infección listerial suele revelar un aumento del recuento de leucocitos, generalmente con predominio de células polimorfonucleares, aumento de las proteínas y niveles normales de glucosa. Además, aunque es complicado, deben desarrollarse más y mejores métodos de cultivo celular para confirmar la presencia de LM, especialmente en el LCR. Y, por último, debe considerarse el tratamiento profiláctico con antibióticos cuando se sospeche que los pacientes son portadores sanos.

Declaraciones

Agradecimientos

Agradecemos a los profesores Pablo Redruello Guerrero, Mario Rivera Izquierdo y Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini su ayuda para realizar los presentes estudios.

Conflicts of interest

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna

References

1. Hedberg C. Foodborne Illness Acquired in the United States (Response). *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(7):1338–1338.
2. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(5):510–9.
3. Walland J, Lauper J, Frey J, Imhof R, Stephan R, Seuberlich T, et al. *Listeria monocytogenes* infection in ruminants: Is there a link to the environment, food and human health? A review. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2015;157(6):319–28.
4. Schlech WF. New perspectives on the gastrointestinal mode of transmission in invasive *Listeria monocytogenes* infection. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 1984;7(4):321–4.
5. Lecuit M. *Listeria monocytogenes*, a model in infection biology. *Cellular Microbiology*. 2020;22(4).
6. Thomas J, Govender N, McCarthy KM, Erasmus LK, Doyle TJ, Allam M, et al. Outbreak of Listeriosis in South Africa Associated with Processed Meat. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):632–43.
7. de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(11):1073–82.
8. Callapina M, Kretschmar M, Dietz A, Mosbach C, Hof H, Nichterlein T. Systemic and Intracerebral Infections of Mice with *Listeria monocytogenes* Successfully Treated with Linezolid. *Journal of Chemotherapy*. 2001;13(3):265–9.
9. Arslan F, Meynet E, Sunbul M, Sipahi OR, Kurtaran B, Kaya S, et al. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015;34(6):1213–21.
10. Drevets DA, Leenen PJM, Greenfield RA. Invasion of the central nervous system by intracellular bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(2):323–47.
11. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Current Infectious Disease Reports*. 2008 Jul 11;10(4):300–6.
12. Charlier C, Disson O, Lecuit M. Maternal-neonatal listeriosis. *Virulence*. 2020;11(1):391–7.
13. Cossart P, Lecuit M. Interactions of *Listeria monocytogenes* with mammalian cells during entry and actin-based movement: bacterial factors, cellular ligands and signaling. *The EMBO Journal*. 1998;17(14):3797–806.
14. Radoshevich L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(1):32–46.
15. Ma J, Rubin BK, Voynow JA. Mucins, Mucus, and Goblet Cells. *Chest*. 2018;154(1):169–76.
16. Kryptou E, Scortti M, Grundström C, Oelker M, Luisi BF, Sauer-Eriksson AE, et al. Control of Bacterial Virulence through the Peptide Signature of the Habitat. *Cell Reports*. 2019;26(7):1815–1827.e5.
17. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and Susceptibility to Infectious Diseases. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2013;2013:1–8.
18. MYLONAKIS E, PALIOU M, HOHMANN EL, CALDERWOOD SB, WING EJ. Listeriosis During Pregnancy. *Medicine*. 2002;81(4):260–9.
19. Janakiraman V. Listeriosis in pregnancy: diagnosis, treatment, and prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(4):179–85.
20. Curcio AM, Shekhawat P, Reynolds AS, Thakur KT. Neurologic infections during pregnancy. *Handb Clin Neurol*. 2020;172:79–104.
21. Adriani KS, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in pregnancy: report of six cases and review of the literature. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(4):345–51.
22. Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, Fernández Escámez PS, et al. *Listeria monocytogenes* contamination of ready-to-eat foods and the risk for human health in the EU. *EFSA Journal*. 2018;16(1).
23. Horta-Baas G, Guerrero-Soto O, Barile-Fabris L. Central nervous system infection by *Listeria monocytogenes* in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of 26 cases, including the report of a new case. *Reumatologia clinica*. 9(6):340–7.
24. Hung J-J, Ou L-S, Lee W-I, Huang J-L. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005;32(1):40–3.
25. van Veen KEB, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in diabetes patients: a population-based prospective study. *Sci Rep*. 2016;6:36996.
26. Carrillo-Esper R, Carrillo-Cordova LD, Espinoza de los Monteros-Estrada I, Rosales-Gutiérrez AO, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Rhombencephalitis by *Listeria monocytogenes* in a cirrhotic patient: a case report and literature review. *Ann Hepatol*. 12(5):830–3.
27. Mazzitelli M, Barone S, Greco G, Serapide F, Valentino P, Giancotti A, et al. *Listeria* infection after treatment with alemtuzumab: a case report and literature review. Would antibiotic prophylaxis be considered? *Infez Med*. 2020;28(2):258–62.

Tablas y figuras

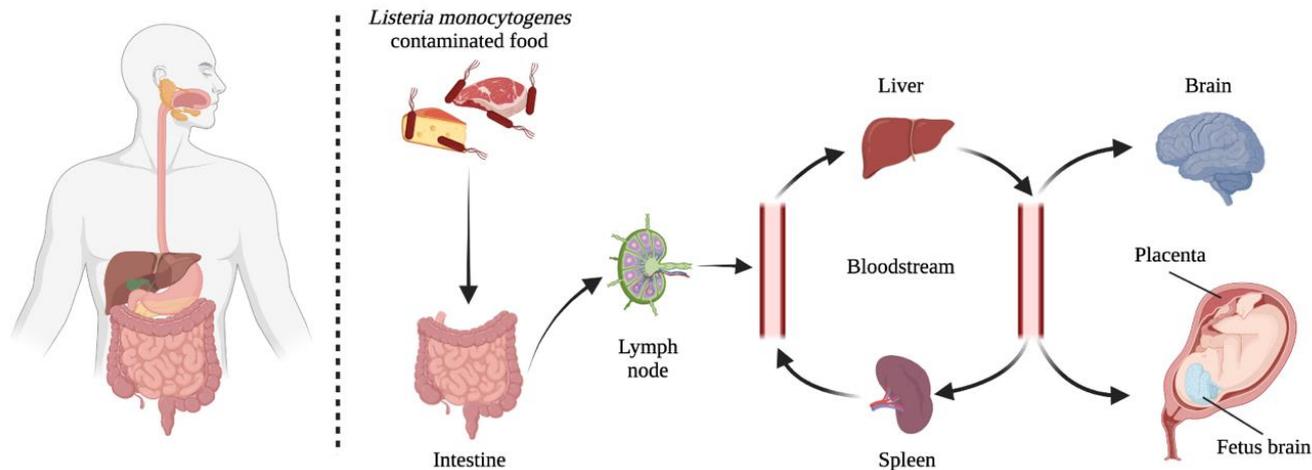


Figura 1. Diagrama esquemático de la vía de infección de *Listeria* en un huésped humano. La infección comienza tras la ingestión de alimentos contaminados. Una vez en el intestino, *Listeria* atraviesa la barrera intestinal y se propaga al torrente sanguíneo a través de los ganglios linfáticos. Hay muchos tejidos y órganos diana, como el hígado o el bazo, donde la LM puede causar la enfermedad. Además, y especialmente en huéspedes inmunocomprometidos, esta bacteria puede atravesar la barrera cerebral, así como la barrera fetoplacentaria, causando NL (3). Imagen adaptada de Lilliana Radoshevich y Pascale Cossart (3).

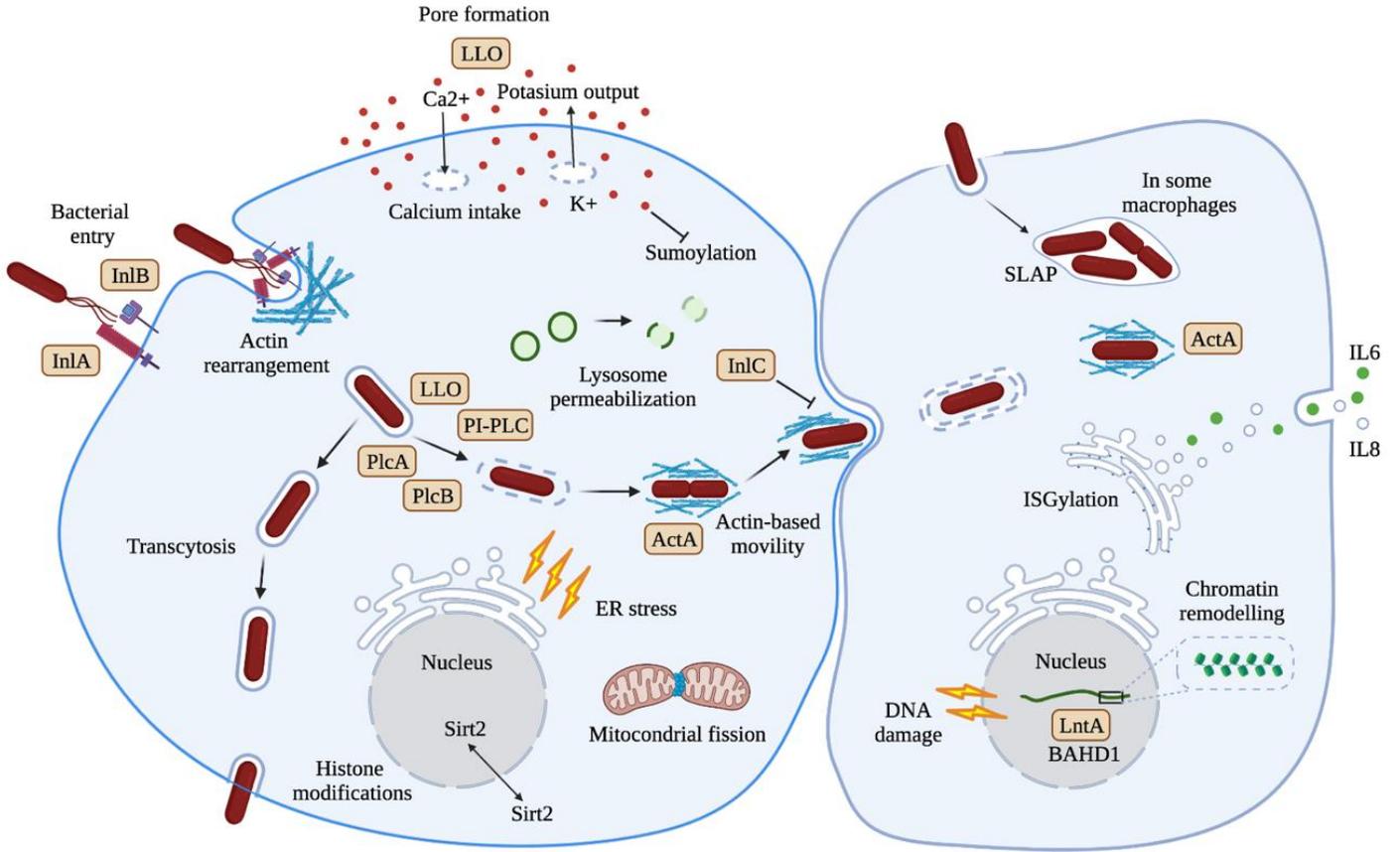


Figura 1. Representación esquemática de las diferentes fases del proceso de infección celular por *Listeria*. Los factores bacterianos implicados se indican en forma de texto marrón. Imagen adaptada de Lilliana Radoshevich y Pascale Cossart (3).

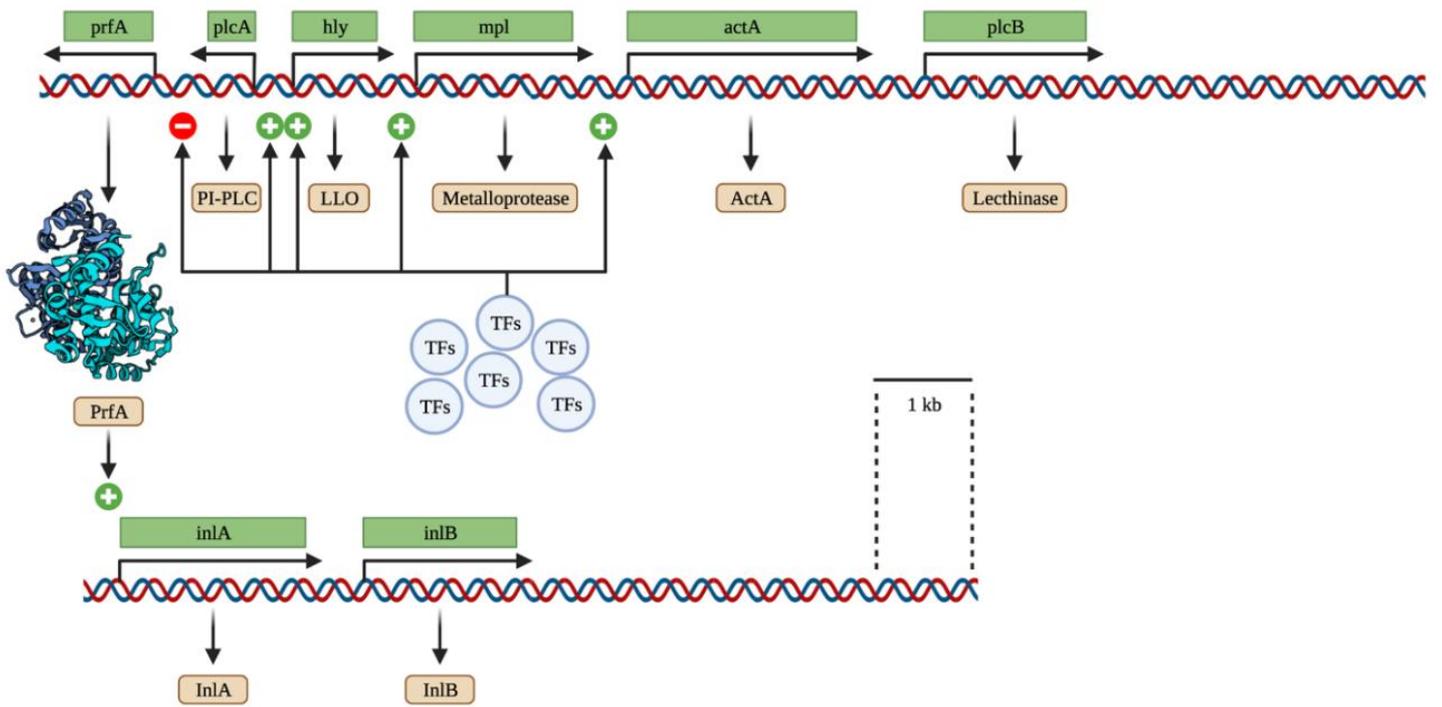


Figura 3. El grupo PrfA y su regulación. En el diagrama se muestran los transcritos de Prfa recuperados de PDB, concretamente el 6HCK, el regulador transcripcional PrfA de LM en complejo con el dipéptido Leu-Leu (14). Curiosamente, en algunas condiciones de cultivo, la PrfA puede estar presente pero inactiva, lo que revela la necesidad de un cofactor o de una modificación postraduccional necesaria para su activación. En la actualidad, las pruebas indican que existe tal factor activador de la PrfA (12).

Efecto de la suplementación de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga durante el embarazo en el neurodesarrollo infantil

Martos Salcedo, Cynthia Raquel ¹; Marín Jiménez, Ángeles ¹; Córdoba Peláez, Paula ²; Garrido Ruiz, M^a del Pilar ¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Granada

² Facultad de Medicina, Universidad de Málaga

* Autor de correspondencia: angelesmarin03@correo.ugr.es

* Fecha de envío: 23/04/2022

* Fecha de aceptación: 04/04/2022

* Fecha de publicación: 31/05/2022

Resumen

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (ÁGPICL) son claves en el neurodesarrollo embrionario, fetal y durante la infancia. Además, son esenciales para el ser humano, lo que significa que no se pueden sintetizar y han de ser ingeridos en la dieta. Durante el embarazo, se adquieren de forma directa a partir de los alimentos consumidos por la madre y en la infancia a través de la leche materna y de complementos nutricionales. Las conclusiones obtenidas sugieren que la toma de estos suplementos sería solamente útil para el neurodesarrollo del bebé en aquellas mujeres que tengan un déficit debido a factores exógenos como la dieta, o endógenos como factores genéticos para la polimerización ÁGPICL; así como en prematuros, no viéndose efectos aparentes en mujeres que poseen niveles normales de ÁGPICL ni en bebés nacidos a término.

Palabras clave: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, neurodesarrollo, suplementación materna, embarazo.

1. Introducción

El consumo de ácidos grasos (ÁG) esenciales durante el embarazo y la lactancia es fundamental para el neurodesarrollo y el crecimiento normal del recién nacido (1). Los ÁG se clasifican en función de la presencia o ausencia de dobles enlaces en su estructura: si los presentan, hablamos de ÁG insaturados; si no es así, son ÁG saturados (Figura 1). Se les llama esenciales a aquellos ÁG que no pueden ser sintetizados por el organismo, entre estos se incluyen los ÁG omega-3 y omega-6. El DHA proviene concretamente del Ácido Alfa Linoleico (ALA), el cual es un tipo de omega-3 y el AA proviene del Ácido Linoleico (LA) el cual es un tipo de omega-6.

Ambas rutas, aunque parten de distintos ácidos omega comparten la enzima Delta-6-desaturasa, que se encargará de polimerizar y despolimerizar los ÁG hasta llegar a los productos.

En la ruta del ALA, gracias a la enzima Delta-6-desaturasa pasaremos a ácido eicosatetraenoico (ETA), el cual pasará a un compuesto común en las dos rutas, el Delta-5-desaturasa y

finalmente nos dará DHA o EPA. En resumen, la ruta comienza con un ÁG de 18 carbonos con 3 dobles enlaces en los carbonos 9, 12 y 15 (ALA) y finaliza con un ÁG de 22 carbonos con 6 dobles enlaces en los carbonos 4,7,10,13,16 y 19 (DHA) (Figura 2).

La ruta del AA tiene un paso más. Tras el paso de LA a ácido gamma-linoleico (GLA), pasaremos a ácido dihomo gamma-linoleico (DGLA), llegando al Delta-5-desaturasa y finalmente al AA. Esta ruta comienza con un ÁG de 18 átomos de carbono y 2 dobles enlaces en los carbonos 9 y 12 (LA) y finaliza con un ÁG de 20 carbonos con 4 dobles enlaces en los carbonos 5,8,11 y 14 (AA) (Figura 3). La regulación de ambas rutas será externa (por reguladores) e interna (entre ambas rutas) (2).

La regulación externa por enzimas viene codificada por una serie de genes denominados FADS encontrados en el cromosoma 11 (3,4). Se reconocen varios alelos de los genes FADS (mutaciones que comparten más del 1% de la población) denominados SNPs (polimorfismos de nucleótido único por sus siglas en inglés). Cada SNP está mutado de

manera distinta, por lo que de ser una mutación lo suficientemente relevante, podrían observarse en la leche materna diferentes concentraciones de los ÁG derivados de los esenciales, ya sea un aumento o una disminución.

Dentro de los omega-3, destacan el ácido eicosapentaenoico (EPA) y DHA y dentro de los omega-6, el AA. Entre todos, el DHA es el ÁGPICL el más estudiado.

El objetivo de esta revisión es analizar el efecto que tiene la suplementación materna con este tipo de ácidos grasos en el desarrollo del organismo, con el objetivo de recopilar la información disponible sobre si la toma de los mismos durante el embarazo puede tener repercusión sobre el desarrollo del niño. Finalmente, se ha realizado una discusión y se han planteado perspectivas futuras sobre la evidencia de esta suplementación.

1.1. Participación fisiológica de los ÁGPICL en el neurodesarrollo

Muchos de los ÁGPICL forman parte de las membranas celulares, mayoritariamente de la acetilcolina, fosfatidiletanolamina y la fosfatidilserina, por tanto, tienen una función estructural. Además, debido a sus dobles enlaces dan fluidez a la misma, lo que es determinante en la formación de estructuras nerviosas como el cerebro y también para el desarrollo de conos y bastones del tejido ocular (5).

Los ÁGPICL omega-3 son esenciales para la comunicación celular y la transducción de señales intracelulares, como moduladores de la respuesta inflamatoria, e incluso tienen efectos antiinflamatorios directos, mediados por eicosanoides (6).

El EPA es básico para la regulación de la funcionalidad cerebral (señal celular y riego sanguíneo neuronal), el desarrollo óptimo del cerebro y la vista, y la síntesis de prostaglandinas (7,8,9).

El DHA posee función estructural ya que forma parte de las membranas celulares al ser un componente de la fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y esfingolípidos. El DHA también tiene función de reconocimiento al ser parte de los gangliósidos, que además facilitan la unión de neurotransmisores a la membrana sináptica (4). Otra de sus implicaciones es la neurogénesis, con el almacenamiento de la información y memoria.

El AA puede ser liberado de los fosfolípidos de membrana en cualquier momento por enzimas lipoxigenasas y ciclooxigenasas para actuar con propiedades antiinflamatorias: pueden bloquear agentes proinflamatorios o bien generar antiinflamatorios. Junto con el DHA representa una quinta parte del contenido de ÁG del cerebro.

El correcto funcionamiento fisiológico de cada ÁG depende de la correcta concentración del mismo, lo que a su vez está directamente relacionado con la cantidad de enzimas de la ruta metabólica, codificados en los genes FADS ya mencionados en la introducción (3,4). En función de qué SNP posea la madre, se encuentra o no variación de unos u otros ÁGPICL tanto en la sangre como en la leche materna.

2. Suplementación en el embarazo

Los ÁGPICL mayormente estudiados son los omega-3 y los omega-6, los cuales fueron medidas sus concentraciones en leche materna y en sangre materna (3,4) para observar una correlación con distintos SNPs. Respecto al estudio (3), no se observó una relación notable respecto a la cantidad de ácidos grasos omega-3 y la concentración de ÁG.

Algunos estudios han encontrado una leve significación en la mejora del neurodesarrollo en niños cuyas madres tomaron suplementos sin tener un déficit de ÁGPICL en su dieta (7,9,10,11,12). Estos mostraban ciertas ventajas relacionadas con un mejor desarrollo cognitivo a los 18 meses de edad (atención mantenida, memoria a corto plazo, inhibición de conducta...) (10), y una mejor coordinación en niños de 24 (7,9,11) y 30 meses (12). También hubo indicios de la mejoría de la vista (9) pero el p-valor de la diferencia estudiada entre los niños suplementados y los no suplementados no llegó a ser significativo.

A su vez estos cinco estudios (7,9,10,11,12) concluyeron que, una vez llegada la edad escolar, la diferencia entre los suplementados y no tampoco fue significativa. Para comprobar si ese efecto que se encuentra en la temprana infancia acaba marcando el neurodesarrollo de durante la etapa escolar, o incluso en la adultez, uno de ellos en particular (7) insiste en la necesidad de realizar más estudios en los que se lleve a cabo un seguimiento de los niños en edades más avanzadas. Por ejemplo, un estudio (13) encontró que los niños nacidos de madres con una mayor ingesta de mariscos durante el embarazo mejoraron las habilidades motoras finas, un comportamiento prosocial más significativo, una inteligencia verbal más alta y puntajes más altos de desarrollo social a los ocho años de edad.

Por otro lado, dos de los estudios (8,14) comprobaron cómo los niños que recibieron el suplemento de ácidos omega-3 durante el embarazo (preparado tomado vía oral) tendían a alargar el embarazo, en promedio, dos días y medio, con lo cual nacían con mayor peso y tamaño. Debido a que uno de ellos (14) tiene una muestra más variada, es apreciable la sugerencia de que tal vez los ÁGPICL ayuden a evitar un parto prematuro; aunque no existe una evidencia firme sobre ello.

Cabe destacar que un experimento realizado en ratas (15) encontró ciertos efectos negativos en el SNC de las madres que habían recibido el suplemento, presentando una peor mielinización como consecuencia de la respuesta auditiva del tronco encefálico, que es sensible para identificar los efectos de la dieta en el neurodesarrollo. Sin embargo, no se ha encontrado información en relación a ello en humanos.

2.1. DHA

El DHA es el primer ÁGPICL más estudiado. Por ello se midió su concentración en leche materna y en sangre materna (3,4) para observar una correlación con distintos SNPs.

Si bien en el estudio (3) no se observó ninguna relevancia a los ÁG omega-3 y por tanto de los DHA, en un estudio de Moltó-Puigmartí presencié una pronunciada diferencia entre la concentración de las mujeres con un determinado genotipo y el consumo semanal de grasa de pescado. Esto pudo condicionar los resultados, ya que el estudio se realizó sobre una población alemana, donde el consumo de pescado es menor.

Un artículo respecto a la suplementación materna de DHA (16) recopilaba varios estudios en los cuales se suplementaban oralmente con un preparado a las madres con y sin un déficit en la dieta de DHA. Todos estos estudios varían tanto la cantidad de dosis, como el periodo de suplementación, la edad máxima de seguimiento de los niños, así como las pruebas y escalas de medida, lo que impide la comparación de resultados entre sí.

En el primero de los casos, la suplementación en mujeres sin déficit de DHA comenzó entre las semanas 18-20 del embarazo. Dicha suplementación tenía unas dosis diarias de 0,8-2,2 g, las cuales terminaron tras tres meses de dar a luz. Se observaron tres etapas distintas de resultados: la primera a los 2,5 años, donde los niños mostraron mejoras motoras en la coordinación; una segunda a los 4 años y una tercera a los 7, en las que se encontraron mejoras cognitivas.

En el segundo caso la suplementación también se dio en mujeres sin déficit de DHA e inició en la semana 24 del embarazo hasta el parto. Dicha suplementación constaba de una dosis de 300mg/día. Al igual que en el caso anterior se dividían los periodos en 3 etapas, las cuales estaban recogidas dentro del primer año de vida: la primera a los 4 meses, donde se apreciaban diferencias en la agudeza visual; la segunda a los 6 meses, donde esas agudezas desaparecen; y una tercera a los 9 meses donde se observaba mejoría en la resolución de problemas.

En el tercer caso la suplementación tuvo lugar en mujeres con un déficit de DHA en la dieta. Para relacionar esta condición con el neurodesarrollo se tomaron dos muestras, en las cuales unas mujeres fueron suplementadas a partir de la semana 18 de gestación hasta el final de este con una dosis de hasta 400 mg/día. Los niños cuyas madres recibieron una dosis que osciló entre los 200-400 mg/día mostraron un menor riesgo de baja agudeza visual respecto aquellos cuyas madres no fueron suplementadas. Aquellas mujeres cuya dosis resultó menor a 200 mg/día no demostraron que sus hijos tuvieran datos significativos respecto a aquellas que no se suplementaron.

Asimismo, continuando con el estudio del déficit de DHA en la dieta materna, se realizó un cuarto estudio donde las madres fueron suplementadas durante los 4 primeros meses de lactancia. En este caso se utilizó una dosis oral de 200 mg/día y los niños mostraron mejoras psicomotoras hasta una edad de 30 meses. Dichas agudezas fueron medidas según el ranking del Índice de Desarrollo Psicomotor de Bayley (PDI).

2.2. DHA y AA

El AA es el segundo ÁGPICL más estudiado después del DHA. Por ello se midió su concentración en leche y sangre materna (3,4) para observar una correlación con distintos SNPs.

Se observó una disminución en la concentración de AA en aquellas mujeres que portaban un SNP menos común respecto de aquellas cuyo alelo era más común. Los SNPs observados en un primer momento (rs174547 y rs174556) se mostraron a los 6 meses después de nacer. Sin embargo, tras una corrección de test múltiple, al mes y medio se presencié una gran asociación entre los SNPs rs174626, rs1000778 y rs174455.

Por el contrario, hubo ciertos SNPs que al estar presentes en el genoma materno no mostraron una variación en la concentración de AA. Estos fueron el rs174602, rs498793 y el rs526126.

Dos estudios comprendidos en el mismo artículo (17) evaluaron el efecto en el neurodesarrollo de distintos ratios de suplementación (tomados vía oral) de preparados de AA y DHA sin incluir otros tipos de ÁGPICL. Un grupo tenía una ratio de AA:DHA de 1:1 y el otro de 2:1. La suplementación comenzó como máximo con 33 semanas de gestación y se dio a través de aceite de pescado o de soja a las madres. El grupo de madres que continuó con la suplementación durante un año tras el parto bien siguió tomando el aceite si dieron el pecho o bien alimentó a sus hijos con fórmulas enriquecidas en AA y DHA. Los resultados no fueron significativamente distintos de los niños alimentados solamente durante el embarazo y los que continuaron tras este en el grupo con la ratio 2:1.

A los 18 meses no se encontró ninguna diferencia entre los grupos, pero hubo una mayor mejora psicomotriz a los 24 meses en el estudio con la ratio 2:1 que en el 1:1, por lo que se sospecha que afectó la menor cantidad de AA. No obstante, no se encontraron diferencias en el comportamiento o en la atención entre las edades 3-5 años, ni en el IQ a los 7 años.

El estudio del AA ha demostrado que de forma individual no aporta una gran diferencia respecto a la suplementación de DHA. Este bajo impacto propone el estudio combinado de ambos suplementos (18). Sin embargo, no hay estudios suficientes para afirmar que la combinación de ambos, o la suplementación de uno solo implique una diferencia significativa respecto aquellos niños sin suplementación (19).

3. Efecto de la suplementación en recién nacidos prematuros

La mejora en el neurodesarrollo gracias a la suplementación es mucho más evidente en los niños prematuros que en los nacidos a término (14,17,20,21,22).

Entre la literatura encontrada se prioriza la investigación de la relación entre la deficiencia de ÁGPICL y los posibles efectos negativos sobre el neurodesarrollo. Destaca un estudio (20) realizado en niños nacidos a término que expuso la conexión entre los tejidos nervioso y adiposo donde se llegó a la conclusión de que ante un déficit de ÁGPICL en el

tejido adiposo se aprecia una atrofia, debido al desplazamiento de dichas biomoléculas hacia el tejido nervioso. Esto se hace más evidente en los prematuros porque su SN, especialmente la sustancia gris y los fotorreceptores, no está desarrollado completamente (14,18). Por estos motivos la suplementación de ÁGPICL en prematuros se vuelve esencial (Figura 4).

Por todo lo descrito hasta ahora, se destaca la obligatoriedad por ley de incluir ácidos omega-3 y 6 en las fórmulas de leche para bebés (22), ya que no han encontrado efectos negativos de la suplementación. De hecho, se recomienda cuando hay un déficit de ÁGPICL ya que sí hay evidencia de que resulta beneficioso en el neurodesarrollo.

4. Discusión

En primer lugar, las muestras en la mayoría de estudios no eran lo suficientemente diversas. Las madres sí tenían edades diferentes en general pero el estudio de las poblaciones fue limitado, ya que casi todos los estudios se centraban en Europa central. Las condiciones socioeconómicas (14), climáticas e incluso culturales de la población influenciaron los resultados, sobre todo desde el punto de vista dietético, ya que no es la misma alimentación la recibida entre los distintos países europeos. Tampoco era igual la condición económica de cada familia para obtener alimentos más ricos en grasas de pescado, como supondría de la dieta mediterránea en contraste con las mujeres que participaron y que tenían una baja ingesta de ÁGPICL (24).

Las circunstancias de cada estudio y a sí mismo de cada individuo pueden suponer una limitación en la concentración de ÁGPICL transmitidos al niño para su neurodesarrollo. Por lo que, a la hora de estudiar la suplementación, aquellos estudios donde los niveles de concentración base rondaban los valores normales o elevados dieron unos resultados apenas apreciables, mientras que aquellos cuyas concentraciones eran bajas obtuvieron resultados más que favorables. Es por ello que muchos de los estudios concluían con la necesidad de obtener más muestras diversas, ya sea de diferentes nacionalidades, culturas o dietas como posible solución.

5. Conclusiones

La evidencia parece indicar que la suplementación es innecesaria cuando los requerimientos nutricionales están cubiertos por la dieta y la genética. Sin embargo, en aquellas embarazadas que tengan un déficit en alguno de estos ÁG, puede ser de utilidad la toma de suplementos con la finalidad de mejorar el neurodesarrollo del bebé.

Asimismo, la suplementación de los niños prematuros ha concluido grandes resultados positivos, siendo apoyada esta información con la regulación por ley de la concentración de ÁG en las leches en polvo para prevenir y cubrir todos los posibles requerimientos metabólicos (22).

A pesar de ello, aunque parece ser innecesaria la suplementación en neonatos sanos nacidos a término, aún no se dispone de la suficiente evidencia como para afirmar dicha conclusión que realmente pueda ser beneficiosa (16). Por todo ello, se ha concluido que se necesitan más estudios para dar una respuesta certera a la cuestión que se plantea en esta revisión, y poder conocer más a fondo la utilidad de estos ÁGPICL.

Declaraciones

Agradecimientos

Las autoras de este trabajo agradecen la implicación de los coordinadores y docentes del curso «Producción y traducción de artículos biomédicos (IV ed.)».

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Montes M, Martín Islán ÁP. Ácidos grasos esenciales. Omega-3 y Omega-6. Offarm. 2010.
2. Velarde DC. Omega-3 y Omega-6: el obligado equilibrio. *neuronae* 2014. <https://www.neuronae.net/post/2014/11/06/omega3-y-omega6-el-obligado-equilibrio> (accessed April 4, 2022).
3. Lattka E, Rzehak P, Szabó É, Jakobik V, Weck M, Weyermann M, et al. Genetic variants in the FADS gene cluster are associated with arachidonic acid concentrations of human breast milk at 1.5 and 6 mo postpartum and influence the course of milk dodecanoic, tetraoctadecenoic, and trans-9-octadecenoic acid concentrations over the duration of lactation. *Am J Clin Nutr* 2011;93:382–91.
4. Xie L, Innis SM. Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster are associated with altered (n-6) and (n-3) essential fatty acids in plasma and erythrocyte phospholipids in women during pregnancy and in breast milk during lactation. *J Nutr* 2008;138:2222–8.
5. Morales BR, González IG, Morales AM, Sanhueza PJ, Valenzuela CJ. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω -3 y enfermedad cardiovascular. *Revista Chilena de Nutrición* n.d.
6. Fetterman JW Jr, Zdanowicz MM. Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1169–79.

7. Azaryah H, Verdejo-Román J, Martín-Pérez C, García-Santos JA, Martínez-Zaldívar C, Torres-Espínola FJ, et al. Effects of maternal fish oil and/or 5-methyltetrahydrofolate supplementation during pregnancy on offspring brain resting-state at 10 years old: A follow-up study from the NUHEAL randomized controlled trial. *Nutrients* 2020;12:2701.
8. Heath RJ, Klevebro S, Wood TR. Maternal and neonatal polyunsaturated fatty acid intake and risk of neurodevelopmental impairment in premature infants. *Int J Mol Sci* 2022;23:700.
9. Meldrum S, Dunstan JA, Foster JK, Simmer K, Prescott SL. Maternal fish oil supplementation in pregnancy: a 12 year follow-up of a randomised controlled trial. *Nutrients* 2015;7:2061–7.
10. Nevins JEH, Donovan SM, Snetselaar L, Dewey KG, Novotny R, Stang J, et al. Omega-3 fatty acid dietary supplements consumed during pregnancy and lactation and child neurodevelopment: A systematic review. *J Nutr* 2021;151:3483–94.
11. Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy and/or lactation on neurodevelopment and visual function in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr* 2010;29:443–54.
12. Chmielewska A, Dziechciarz P, Gieruszczak-Białek D, Horvath A, Pieścik-Lech M, Ruszczyński M, et al. Effects of prenatal and/or postnatal supplementation with iron, PUFA or folic acid on neurodevelopment: update. *Br J Nutr* 2019;122:S10–5.
13. Lauritzen L, Carlson SE. Maternal fatty acid status during pregnancy and lactation and relation to newborn and infant status: Transfer of fatty acids from mother to child. *Matern Child Nutr* 2011;7 Suppl 2:41–58.
14. Makrides M, Collins CT, Gibson RA. Impact of fatty acid status on growth and neurobehavioural development in humans: Fatty acids, growth and development. *Matern Child Nutr* 2011;7 Suppl 2:80–8.
15. Haubner LY, Stockard JE, Saste MD, Benford VJ, Phelps CP, Chen LT, et al. Maternal dietary docosahexanoic acid content affects the rat pup auditory system. *Brain Res Bull* 2002;58:1–5.
16. Lauritzen L, Fewtrell M, Agostoni C. Dietary arachidonic acid in perinatal nutrition: a commentary. *Pediatr Res*
17. Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill Cosp X. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007901. 2015;77:263–9.
18. Klevebro S, Juul SE, Wood TR. A more comprehensive approach to the neuroprotective potential of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants is needed—should we consider maternal diet and the n-6:N-3 fatty acid ratio? *Front Pediatr* 2019;7:533.
19. Sass L, Bjarnadóttir E, Stokholm J, Chawes B, Vinding RK, Mora-Jensen A-RC, et al. Fish oil supplementation in pregnancy and neurodevelopment in childhood—A randomized clinical trial. *Child Dev* 2021;92:1624–35.
20. De Giuseppe R, Roggi C, Cena H. n-3 LC-PUFA supplementation: effects on infant and maternal outcomes. *Eur J Nutr* 2014;53:1147–54.
21. Gould JF, Colombo J, Collins CT, Makrides M, Hewawasam E, Smithers LG. Assessing whether early attention of very preterm infants can be improved by an omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intervention: a follow-up of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2018;8:e020043.
22. BOE.es - DOUE-L-2016-80201 Reglamento Delegado (UE) 2016/127 de la Comisión, de 25 de septiembre de 2015, que complementa el Reglamento (UE) no 609/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los requisitos específicos de composición e información aplicables a los preparados para lactantes y preparados de continuación, así como a los requisitos de información sobre los alimentos destinados a los lactantes y niños de corta edad. Boe.es n.d. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2016-80201> (accessed April 4, 2022).
23. Agostoni C. Docosahexanoic acid (DHA): from the maternal-foetal dyad to the complementary feeding period. *Early Hum Dev* 2010;86 Suppl 1:3–6.
24. Valentine CJ, Morrow G, Pennell M, Morrow AL, Hodge A, Haban-Bartz A, et al. Randomized controlled trial of docosahexanoic acid supplementation in midwestern U.S. human milk donors. *Breastfeed Med* 2013;8:86–91.

Tablas y figuras

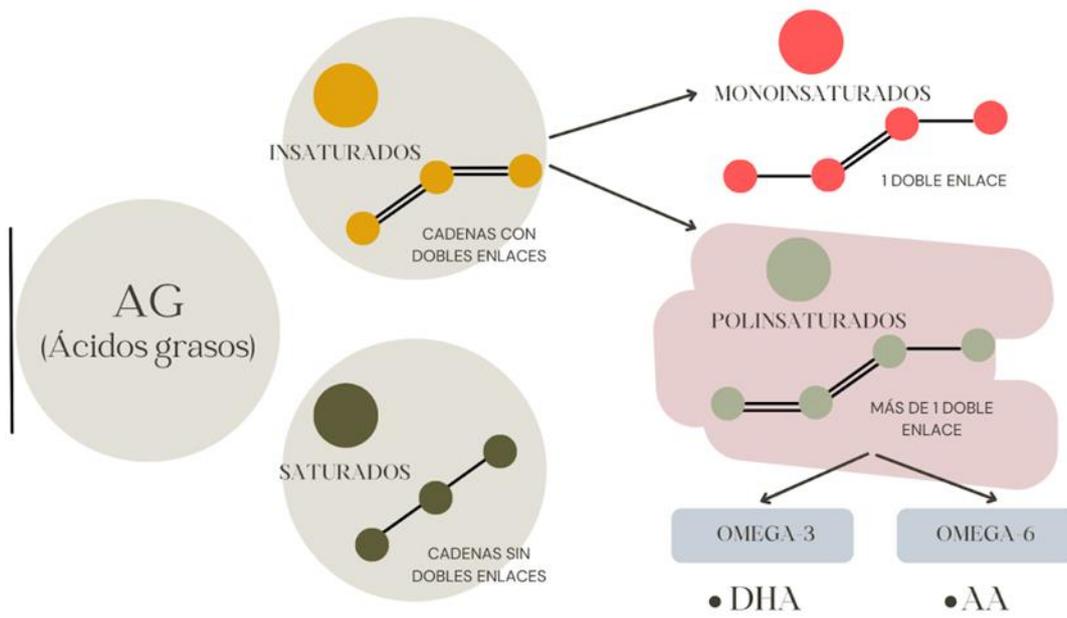


Figura 1. Tipos de ácidos grasos según la presencia de dobles enlaces. Imagen original creada desde la plataforma Canva.

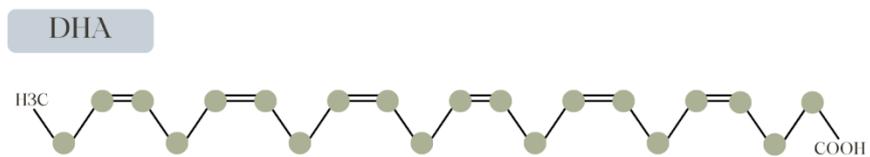


Figura 2. Estructura molecular del DHA. Imagen original creada desde la plataforma Canva.

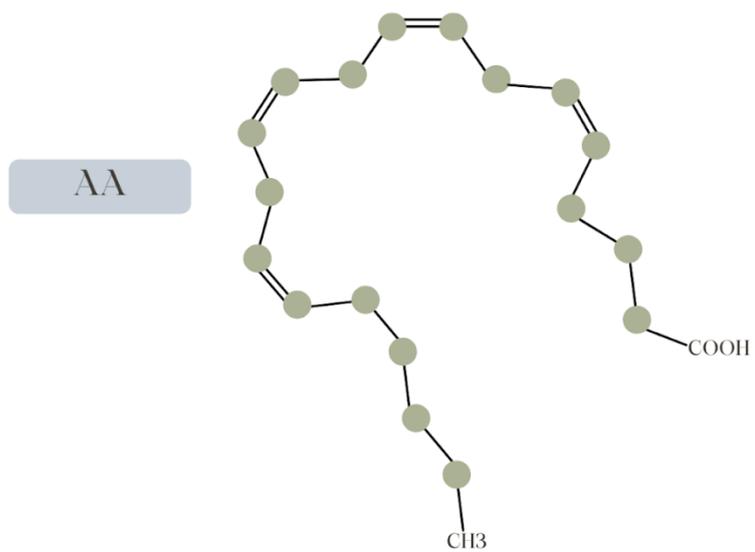


Figura 3. Estructura molecular del AA. Imagen original creada desde la plataforma Canva.

La resistencia bacteriana. Generalidades, carbapenemasas y actualidad: una revisión narrativa.

Lirola-Andreu, Laura ^{1,*}; Ávila-Jiménez, Ángel Francisco ¹; Fernández-Mariscal, Marta Andrea ¹; Reinoso-Espín, Ángela ¹; Martínez-Martínez, Silvia ¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Granada (UGR)

* Autor de correspondencia: lirolaandreulaura@gmail.com

* Fecha de envío: 23/03/2022

* Fecha de aceptación: 04/04/2022

* Fecha de publicación: 31/05/2022

Resumen

En la actualidad, la resistencia a los antibióticos es un problema de gran impacto en la salud a nivel mundial. Los datos de grandes organizaciones mundiales como la Organización Mundial de la Salud apuntan a que se trata de un peligro real que requiere de inmediata actuación. La resistencia a los antibióticos es consecuencia directa del uso inapropiado de dichos medicamentos. Los antibióticos fueron concebidos para acabar con las infecciones bacterianas mediante distintos mecanismos. No obstante, debido a su abuso, están provocando una presión selectiva sobre las poblaciones bacterianas, favoreciendo la “supervivencia de los más aptos”. Por otro lado, las bacterias son capaces de generar resistencia a dichos fármacos, ya sea a través de mutaciones o por la adquisición de nuevo material genético. Los mecanismos de resistencia son múltiples y muy diversos. Sin embargo, por su especial protagonismo en los últimos años destaca un proceso de inhibición enzimática englobado dentro del grupo de las β -lactamasas, las carbapenemasas. Existen muchos tipos de carbapenemasas, cada una con sus características particulares, y que son producidas por un amplio espectro de bacterias. En particular, se hace especial alusión a tres tipos de carbapenemasas de gran relevancia en los últimos años: las KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemasas*), las NDM (*New Delhi Metallo- β -lactamasas*) y las similares a OXA-48. Por último, ante la aplastante evidencia, los esfuerzos por buscar soluciones y alternativas no cesan. En España se están llevando a cabo múltiples investigaciones y proyectos destinados a este propósito. Por ejemplo, se presentan el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos o, ya en el ámbito de la investigación, la participación del Centro Nacional de Biotecnología.

Palabras clave: resistencia bacteriana; mecanismos; antibióticos; carbapenemasas; investigaciones.

1. Introducción

Una bacteria multiresistente es aquella que desarrolla resistencia a más de un antibiótico. En la actualidad, la resistencia bacteriana supone una de las mayores preocupaciones de las organizaciones de salud de todo el mundo. Es un problema que ya afecta a la práctica clínica: cada vez es más común en centros de salud y hospitales; en ocasiones, conlleva el fracaso y la complicación de los tratamientos, debido al desarrollo de infecciones y cuadros sépticos que no pueden ser solucionados con antibióticos. En pacientes, especialmente en los más críticos, esto genera graves consecuencias.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2017 la lista de “patógenos prioritarios” (1), resaltando la necesidad de desarrollar estrategias que ayuden a combatir una problemática que, dentro de unos años, podría convertirse en una pandemia de magnitudes inimaginables. En dicha lista y, entre los de prioridad más crítica se destacan algunos patógenos resistentes a antibióticos carbapenémicos. En prioridad elevada se encuentran *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM o, en inglés, MRSA) y *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (SARV), entre otros.

Se plantea entonces el problema de la adquisición de resistencia a los antibióticos. Algunos componentes de resistencia aparecen de forma natural. Sin embargo, es el uso inadecuado de antibióticos, a nivel sanitario y en la

industria alimentaria (especialmente la ganadera), el que está propiciando la aparición de cepas cada vez más resistentes. Según el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC): “en 2018, ciento cincuenta y cuatro países acordaron aumentar la vigilancia y el uso y abuso del consumo de antibióticos en humanos y ganado” (2).

En contrapartida, en los últimos años el desarrollo de nuevos antibióticos ha sido escaso o nulo y se están agotando el número de antibióticos eficaces. Es más, desde la “década de oro” del desarrollo de antibióticos iniciada con el descubrimiento de la penicilina, sólo se han aprobado tres clases de antibióticos contra bacterias Gram Positivas: oxazolidinona, daptomicina y fidaxomicina (3). Como consecuencia, la adquisición de resistencia por parte de las bacterias sucede a una velocidad mayor que el desarrollo de contraataques.

Esta revisión tiene como objetivo dar a conocer la importancia del fenómeno de la resistencia a antibióticos, alentando a comprender mejor este asunto, su relevancia y su gravedad. Asimismo, se pretende explicar brevemente en qué consisten los mecanismos que dotan a las bacterias de dicha resistencia, profundizando en uno de creciente preocupación, como lo es el mecanismo enzimático de las carbapenemasas. Finalmente, dar una visión general sobre las últimas investigaciones y proyectos puestos en marcha, fundamentalmente en España, para hacer frente a este problema.

2. Antibióticos y mecanismos de resistencia

bacteriana

Para comprender los mecanismos de resistencia bacteriana resulta esencial conocer primero cómo funcionan los antibióticos. El término *antibiótico* procede de la palabra griega *antibiosis* (αντίβιος) que significa “contra la vida”. Se refiere, en términos generales, a aquella sustancia natural o sintética que mata o inhibe las actividades metabólicas de bacterias y otros microorganismos (4).

La mayor parte de los antibióticos pueden ser categorizados en cuatro grandes grupos según su principal mecanismo de acción: inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, impedimento de la síntesis proteica, bloqueo de la síntesis de ácidos nucleicos e inhibición de la ruta metabólica (tabla 1) (5,6).

Dentro de la primera categoría, los antibióticos β -lactámicos, entre los que destacan los carbapenémicos, representan el grupo más amplio. Los β -lactámicos actúan como enzimas hidrolíticas que irrumpen las fases finales de la síntesis de la pared bacteriana, lo que resulta en la pérdida de la integridad anatomofisiológica de la bacteria y la destrucción del microorganismo. Para cumplir su función,

los β -lactámicos se unen covalentemente a las *penicillin-binding-protein* (PBPs), también llamadas genéricamente como “transpeptidasas”, las cuales son necesarias para el ensamblaje de los peptidoglicanos de la pared celular (7,8).

No obstante, las bacterias son capaces de manifestar resistencia frente a los antibióticos de dos formas: innata y/o adquirida. Algunas especies de bacterias presentan características estructurales y funcionales únicas que las dotan de una “resistencia innata” a ciertos tipos de agentes antimicrobianos (9). Sin embargo, es la “resistencia adquirida” por mutaciones o adopción de material genético la que resulta más preocupante. Las bacterias pueden adquirir resistencia mediante mutaciones (puntuales o estructurales). Dichas mutaciones son sometidas a una presión selectiva por los antimicrobianos. La presión selectiva favorece la supervivencia de las cepas más resistentes y da lugar a una “evolución vertical” (3,4). Asimismo, las bacterias pueden desarrollar resistencia a través de la adquisición de nuevo material genético proveniente de otros microorganismos resistentes. Esto se conoce como “evolución horizontal” y se puede dar por 3 procesos: transformación, conjugación y transducción (figura 1) (4).

Una vez adquirida la nueva información, la resistencia bacteriana puede aparecer mediante múltiples mecanismos. Se diferencian cuatro mecanismos principales:

- Alteraciones en el lugar de acción. Consiste en la modificación del lugar de unión del antibiótico, ya sea a través de la alteración de sus precursores, de forma directa sobre la enzima diana o protegiendo los sitios diana (7).
- Disminución de la permeabilidad. Las porinas son la principal vía de entrada de los antibióticos hidrofílicos. Las mutaciones que produzcan la pérdida, modificación o reducción de la expresión de porinas; determinarán una mayor resistencia a los antibióticos que precisan de entrar en el interior celular para inutilizar a la bacteria (9,10).
- Bomba de expulsión. Las bombas de expulsión son sistemas complejos dependientes de energía (ATP o fuerza protón motriz) presentes en la membrana citoplasmática bacteriana. Estos sistemas normalmente son utilizados para bombear fuera de la célula moléculas tóxicas procedentes del metabolismo celular. Algunas bacterias, sin embargo, pueden emplearlos para expulsar al antibiótico (4,11).
- Inactivación o modificación enzimática. Consiste en la adición, por parte de enzimas bacterianas, de

grupos fosfato, acetilo o adenilo en sitios específicos del antibiótico; modificándolo químicamente e inactivándolo, evitando así que se una a su diana (7).

2.1. Las β -lactamasas, una resistencia frente a los β -lactámicos

La resistencia a los antibióticos β -lactámicos tiene lugar a través de diversos mecanismos: la alteración de la permeabilidad o expulsión activa, la alteración de la estructura de los PBPs, o, principalmente, mediante la producción de β -lactamasas que rompen los anillos β -lactámicos (figura 2) (12).

Las β -lactamasas pueden clasificarse en cuatro grupos (A, B, C y D) en función de su estructura molecular. De igual manera, pueden ser clasificadas en dos categorías en función de sus propiedades funcionales: las β -lactamasas de amplio espectro y las Carbapenemasas (11). Estas últimas, por su importancia, se desarrollarán en el siguiente apartado.

3. Carbapenemasas

Las carbapenemasas integran a un amplio grupo de enzimas pertenecientes a las β -lactamasas. Según la clasificación Ambler (13), que atiende a sus características estructurales y funcionales, se distinguen:

- Clase A (Serin- β -lactamasas): presentan un residuo de serina en su centro activo. Incluye a las *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemases* (KPC), NmcA, IMI, *Serratia Marcescens Enzyme* (SME), *Guiana Extended-Spectrum* (GES) y *Serratia Fonticola Carbapenemases* (SFC) entre otras (14,15). Algunas se hallan codificadas en cromosomas y otras en plásmidos. Tienen capacidad de hidrolizar carbapenémicos y son parcialmente inhibidas por el ácido clavulánico (16–19).
- Clase B (Metallo- β -lactamasas (MBLs)): presentan un ion metálico como cofactor enzimático. Dentro de este grupo se encuentran las *New Delhi metallo- β -lactamases* (NDM) y las IMP (15). Tienen la capacidad de hidrolizar todas las β -lactamasas a excepción del aztreonam. Son inhibidas por el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), pero no por el ácido clavulánico. Las bacterias que las expresan causan predominantemente infecciones nosocomiales y presentan multiresistencia (16–19).

- Clase D (Oxaciclinas): tienen la capacidad añadida de hidrolizar oxaciclina y cloxacilina. Dentro de este grupo destacan las *OXA-48-like enzymes* (15). En concreto, OXA-48 y OXA-181 son particularmente interesantes por su escasa capacidad para hidrolizar carbapenémicos y cefalosporinas. No obstante, ni el ácido clavulánico ni el EDTA han demostrado eficacia en disminuir su mecanismo de acción (14–17).

Los genes relacionados con la producción de carbapenemasas permiten obtener una forma de resistencia estable, que puede ser propagada por expansión clonal y/o por transferencia genética horizontal a través de plásmidos (17). Las bacterias productoras de carbapenemasas, por su facilidad de expansión y su elevada mortalidad, requieren de una supervisión exhaustiva para evitar su proliferación. Además, los procedimientos necesarios para el reconocimiento de las carbapenemasas no están implementados en la mayoría de laboratorios. La capacidad de distinguir entre microorganismos productores y no productores de carbapenemasas, así como el hecho de poder distinguir entre subgrupos podría ser una poderosa herramienta tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

En la actualidad, se conocen gran multitud de microorganismos que tienen la capacidad de producir este tipo de enzimas, algunos de los cuales se exponen a continuación.

3.1. Bacterias productoras de KPC

KPC es el subtipo de carbapenemasa de clase A más extendido a nivel global entre las *Enterobacteriaceae spp.* (17). Actualmente hay descritas hasta 22 variantes, que forman parte de las bacterias Gram negativas. La primera bacteria descrita que implementaba estas enzimas como mecanismo de resistencia fue *Klebsiella pneumoniae*, descubierta en Carolina del Norte (EEUU) en 1996. Poco después, a mediados del año 2000, *K. pneumoniae* se extendió a diversos países como Israel, Grecia y Colombia, entre otros. La técnica más utilizada para la identificación y seguimiento de los brotes de esta bacteria es la tipificación multilocus de secuencias (MLST). La MLST es un procedimiento en el que se caracterizan muestras de especies microbianas por secuenciación de ADN, asignando un número de alelo a cada secuencia única y comparándola con las existentes en las bases de datos.

Seguidamente, se analizan algunos aspectos epidemiológicos de esta bacteria en algunos países:

- Grecia. Este país ha mostrado una de las tasas más elevadas de resistencia a los carbapenémicos en los

últimos años. El Sistema Griego para la Supervisión de la Resistencia Bacteriana descubrió un aumento en la prevalencia de la resistencia a los carbapenémicos de menos del 1% en el año 2001 hasta un 30% en 2008 en hospitales (20). Particularmente, los brotes de *K. pneumoniae* productoras de blaKPC-2 fueron por primera vez notificados en el año 2007. En 2008, un estudio que analizó 21 hospitales encontró casos en 18 de ellos (21). Estudios más actuales han demostrado que la variante dominante de *K. pneumoniae* productora de KPC es ST258 (22).

- Estados Unidos. Como se ha mencionado antes, la primera bacteria productora de KPC se descubrió en Carolina del Norte en 1996. En 2001 se produjo un gran aumento de casos de pacientes infectados con bacterias productoras de KPC con foco en Nueva York (20). Posteriormente, en 2006, la Recogida de Información de la Prueba de Susceptibilidad Anual de Meropenem (en inglés, MYSTIC) detectó 57 nuevos brotes (23). Una encuesta a nivel nacional realizada por el Programa de Vigilancia Antimicrobiana (SENTRY) entre 2007 y 2009 estudió 42 centros médicos y encontró una prevalencia del 5.5% en bacterias productoras de blaKPC (24). En la población infantil también se ha detectado cierto incremento en la prevalencia de bacterias resistentes a carbapenémicos, aunque no hay mucha información accesible (25). Un estudio realizado algunos años atrás recopiló datos de alrededor de 300 laboratorios que participaban en la Surveillance Network–USA database, y detectó un aumento durante el desarrollo del mismo (enero de 1999 a julio de 2012) del 0.47% de la prevalencia de *Enterobacteriaceae spp.* Resistentes a Carbapenémicos (22,26–28).

3.2. Bacterias productoras de NDM

Las NDM son un subgrupo de carbapenemasas clase B, del cual existen 24 variantes descritas en más de 60 especies pertenecientes a 11 familias bacterianas. Se caracterizan por tener la capacidad de hidrolizar la mayoría de β -lactamasas, pero no a los monobactámicos. Su actuación no puede ser contrarrestada por inhibidores clínicos convencionales, tales como el avibactam o el ácido clavulánico (29).

Inicialmente, NDM-1 fue detectada en un paciente sueco infectado con *K. pneumoniae* en Nueva Delhi. Posteriormente, se han encontrado cepas productoras de NDM en varias especies de *Enterobacteriaceae spp.*, *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas spp.*, y en todo el

mundo. Las bacterias productoras de este tipo de carbapenemasa causan gran variedad de infecciones con índices de mortalidad muy elevados (29,30).

Con respecto a su estructura, destacar que se compone de 270 aminoácidos, con 2 iones zinc en el centro activo, donde se hidroliza a los β -lactámicos. En cuanto a su estructura secundaria, presenta 9 α -hélices, 17 láminas β y tres giros (27).

Aunque se están realizando múltiples esfuerzos para contener esta amenaza, las bacterias productoras de NDM siguen expandiéndose y resultan una amenaza para la salud pública a nivel global (31). No hay ningún tratamiento contra las NDM aprobado para uso clínico todavía, pero se están investigando múltiples agentes.

Las principales razones por las que es necesario prestar más atención a este tipo de microorganismos son múltiples:

- Las investigaciones relacionadas con la epidemiología de bacterias productoras de NDM son todavía escasas.
- Todavía no se conoce el ritmo en el que este tipo de bacterias se está propagando.
- Fuera de las instalaciones sanitarias no está clara la expansión de las cepas productoras de NDM.
- No se ha establecido un tratamiento óptimo para este tipo de infecciones (29).

3.3. Bacterias productoras de OXA-48-like enzymes

OXA-48-like enzymes es uno de los grupos de enzimas más comunes en las *Enterobacteriaceae spp.* Resistentes a Carbapenémicos. Es probable que el progenitor probable de OXA-48 perteneciera a *Shewanella spp.*, una bacteria transmitida por agua (16). Existen más de 15 variantes, pero OXA-48 es la más extendida. La rápida expansión de estos microorganismos se debe principalmente a la posibilidad de transmitir el plásmido que codifica el gen blaOXA-48, localizado en un transposón, facilitando su distribución a otras bacterias (14).

En años recientes, OXA-48 se ha convertido en la carbapenemasa más común en varias regiones geográficas (16,32). El primer contacto con esta enzima se dio en Turquía en el año 2001, en una infección urinaria. Posteriormente se identificaron numerosos brotes nosocomiales en este mismo país. En Europa el primer caso se produjo en Bélgica, en 2008. En África ocurrió en Túnez, sobre el año 2010. En Asia se detectó originariamente en Kuwait, en 2012. En Norte América, en Estados Unidos, en 2013; mientras que en Sudamérica ocurrió en Brasil, en 2014. En total, más de 50 países han reportado brotes de

bacterias productoras de OXA-48 (14). En España, el primer caso tuvo lugar en 2013 (16,33).

El problema se hace más complejo, debido a que este tipo de bacteria integra, aparte de este mecanismo de resistencia, otros como la modificación de receptores o presencia de bombas de expulsión. También es importante destacar que la frecuencia de infección de estas bacterias a nivel mundial está en aumento. En España es incluso mayor que la media europea (16,18,33).

4. Investigaciones, actualidad y situación en España

La resistencia bacteriana es un problema a escala mundial. Según datos de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y del PRAN (Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos), las bacterias multirresistentes provocan alrededor de 3000 muertes al año en España, 33000 muertes al año en Europa y 700000 muertes al año en todo el mundo. Además, la resistencia bacteriana genera un gasto sanitario adicional de unos 1500 millones de euros (34,35).

No obstante, los esfuerzos por superar esta situación siguen adelante. En España, destaca el PRAN, cuyo objetivo es reducir el riesgo de resistencia a los antibióticos y el impacto de este problema sobre la salud de las personas y los animales, preservando de manera sostenible la eficacia de los antibióticos existentes (33). Al mismo tiempo, trata de concienciar y formar tanto a profesionales sanitarios como a toda la población. En el PRAN participan una inmensa cantidad de ministerios, sociedades científicas y expertos, entre otros. En marzo de 2022 se anunciaban los ganadores de la III edición de los premios del PRAN, dando reconocimiento a proyectos que luchan contra la situación (34–36).

Por otro lado, la Asociación Española de Pediatría – Sociedad Española de Infectología Pediátrica (AEP-SEIP) hace su aportación y se posiciona sobre el tratamiento de las infecciones por bacterias multirresistentes, revisando la epidemiología y el tratamiento, siguiendo la mejor evidencia disponible (37).

Finalmente, entrando en el ámbito de la investigación, sobresale el Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del CSIC, en Madrid. El CNB cuenta con un departamento de Biotecnología Microbiana, en el que trabajan en la resistencia a los antibióticos (mecanismos de resistencia, su adquisición y efectos), entre otras cosas (38).

Un grupo del CNB investiga con microdominios de membrana, como balsas lipídicas en la membrana de las bacterias, las cuales son capaces de modificar para lograr resultados útiles en muchos campos, por ejemplo,

favoreciendo la producción de antibióticos. Este equipo logró inhibir la resistencia a los antibióticos de SARM mediante el desensamblaje de proteínas (PBP2a, responsable de la resistencia a la penicilina) de estos microdominios de membrana, desactivando la resistencia y logrando que vuelvan a ser susceptibles al tratamiento (López D. y colaboradores) (39).

Otro grupo del CNB ha estudiado el impacto, en la resistencia, de ambientes libres de antibiótico o con concentraciones subletales. Basándose, por un lado, en la compensación del coste fisiológico asociado que puede ocasionar una inhibición de la proliferación o una disminución de la resistencia. Por otro lado, en la sensibilidad colateral, que la hace más susceptible a un segundo antibiótico. Los investigadores proponen realizar tratamientos interrumpiendo el uso, para poder volver a utilizarlo eficazmente, y/o combinarlo con otros antibióticos ya disponibles a continuación del primero, pudiendo volver al mismo. Identifican así una posible estrategia terapéutica, publicando este estudio en marzo de 2022 (40).

La resistencia bacteriana supone un problema de grandes dimensiones. La literatura al respecto es abundante y, en todo el mundo, se han puesto en marcha investigaciones para encontrar una manera de superar o contrarrestar dicha resistencia. Algunos de esos proyectos se han expuesto ya en este artículo. Además, cabe mencionar que existen otras alternativas en estudio, entre ellas:

- Los mecanismos de sensibilidad colateral, basados en la sensibilización hacia un antibiótico derivada de la resistencia a otro (41).
- El uso de nanopartículas para albergar anticuerpos que mejoren su efectividad frente a los microorganismos multirresistentes (3).
- El uso de fosfomicina, antibiótico de amplio espectro muy eficaz contra muchas bacterias resistentes (42).

Adicionalmente, el Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) publica todos los años un estudio nacional sobre la evolución de la prevalencia de microorganismos multirresistentes a nivel hospitalario (43).

5. Limitaciones del estudio

Resulta extremadamente complicado abarcar en un único trabajo un tema tan amplio como es la resistencia bacteriana, ya que afecta a numerosos y muy diversos campos. Nuestro objetivo era mostrar una visión general de un problema tan complejo como es la resistencia a los antibióticos. La

búsqueda de información para la elaboración de este trabajo, llevada a cabo fundamentalmente a través de la base de datos PubMed, ha sido intensa, pero en absoluto cerrada.

6. Conclusiones

Las bacterias multirresistentes representan un problema de gran actualidad e importancia. Esta revisión pone de manifiesto la existencia de un problema global provocado por la resistencia bacteriana. En concreto, se destacan las carbapenemasas, que es solo uno de los muchos mecanismos de resistencia desarrollados por bacterias. Nuestra revisión sugiere que, gran cantidad de las infecciones bacterianas que por ahora se pueden combatir de forma eficaz con antibióticos, según las evidencias, podrían ir en camino de convertirse en una amenaza contra la que la sociedad se encuentre indefensa y a un ritmo mucho mayor del que se podría presuponer. Por ello, es importante que se tome conciencia y se colabore a nivel global, haciendo un uso responsable de los antibióticos, tanto en el ámbito personal como en el industrial. Además, es imprescindible aumentar las inversiones en investigación, ya que han demostrado ser la principal vía para afrontar este y otros muchos retos sanitarios.

Declaraciones

Agradecimientos

Queremos agradecer al curso “Producción y traducción de artículos biomédicos” por darnos la oportunidad de llevar a cabo este proyecto. A todo su equipo, y en especial a Mario Rivera Izquierdo, Pablo Redruello Guerrero y Manuel González Alcaide por enseñarnos todo lo necesario para iniciarnos en el mundo de la investigación y publicación científica.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna

Referencias

1. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (acceso el 3 de abril de 2022).

2. Homepage | European Centre for Disease Prevention and Control Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en> (acceso el 3 de abril de 2022).
3. Sánchez-López E, Gomes D, Esteruelas G, Bonilla L, Lopez-Machado AL, Galindo R, et al. Metal-Based Nanoparticles as Antimicrobial Agents: An Overview. *Nanomaterials*. 2020;10(2):292.
4. Opal, Steven M.; Pop-Vicas, Aurora. Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias. En: Bennett, John E., MD; Dolin, Raphael, MD; Blaser, Martin J., MD, editores. *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Elsevier; 2020. 222-239.
5. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control*. 2006;34:S3-10; discussion S64-73.
6. Guía-ABE. Disponible en: <https://www.guia-abe.es/> (acceso el 3 de abril de 2022).
7. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2009;27(2):116-29.
8. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2009;27(1):44-52.
9. Abushaheen MA, Muzaheed, Fatani AJ, Alosaimi M, Mansy W, George M, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Dis--Mon DM*. 2020;66(6):100971.
10. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol*. 2020;88(1):26-40.
11. Amaral L, Martins A, Spengler G, Molnar J. Efflux pumps of Gram-negative bacteria: what they do, how they do it, with what and how to deal with them. *Front Pharmacol*. 2014;4:168.
12. Rosolli GM, Arena F, Giani T. Mechanisms of Antibacterial Resistance. En: Jonathan Cohen, William G. Powderly, Steven M. Opal, editores. *Infectious Diseases*. 4th edition. Amsterdam: Elsevier; 2017. 1181-1196.
13. Ambler RP. Clasificación AMBLER. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;289(1036):321-31.
14. Naas T, Dortet L, Iorga BI. Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases. *Curr Drug Targets*. 2016;17(9):1006-28.
15. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):440-58.
16. Rivera-Izquierdo M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, Rivera-Izquierdo C, López-Gómez J, Fernández-Martínez NF, Redruello-Guerrero P, et al. OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacteriales in Spanish Hospitals: An Updated Comprehensive Review on a Rising Antimicrobial Resistance. *Antibiot Basel Switz*. 2021;10(1):89.
17. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1791-8.

18. Pana ZD, Zaoutis T. Treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLs) infections: what have we learned until now? *F1000Research*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1347.
19. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence*. 2016;8(4):460-9.
20. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An Outbreak of Infection due to β -Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2–Producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: Molecular Characterization, Epidemiology, and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):364-73.
21. Giakoupi P, Maltezou H, Polemis M, Pappa O, Saroglou G, Vatopoulos A, et al. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Greek hospitals are mainly due to a hyperepidemic clone. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2009;14(21):19218.
22. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis*. 2017;215:S28-36.
23. Rhomberg PR, Deshpande LM, Kirby JT, Jones RN. Activity of meropenem as serine carbapenemases evolve in US Medical Centers: monitoring report from the MYSTIC Program (2006). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59(4):425-32.
24. Kaiser RM, Castanheira M, Jones RN, Tenover F, Lynfield R. Trends in *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-positive *K. pneumoniae* in US hospitals: report from the 2007-2009 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(3):356-60.
25. Logan LK, Renschler JP, Gandra S, Weinstein RA, Laxminarayan R. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in Children, United States, 1999–2012. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(11):2014-21.
26. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(4):228-36.
27. Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol*. 2014;22(12):686-96.
28. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:4.
29. Wu W, Feng Y, Tang G, Qiao F, McNally A, Zong Z. NDM Metallo- β -Lactamases and Their Bacterial Producers in Health Care Settings. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00115-18.
30. Xiang T, Chen C, Wen J, Liu Y, Zhang Q, Cheng N, et al. Resistance of *Klebsiella pneumoniae* Strains Carrying blaNDM–1 Gene and the Genetic Environment of blaNDM–1. *Front Microbiol*. 2020;11:700.
31. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16:18.
32. Mairi A, Pantel A, Sotto A, Lavigne J-P, Touati A. OXA-48-like carbapenemases producing *Enterobacteriaceae* in different niches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(4):587-604.
33. Argente M, Miró E, Martí C, Vilamala A, Alonso-Tarrés C, Ballester F, et al. Molecular characterization of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains after a carbapenem resistance increase in Catalonia. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed*. 2019;37(2):82-8.
34. PRAN. Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/es> (acceso el 3 de abril de 2022).
35. AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/> (acceso el 3 de abril de 2022).
36. León-Sampedro R, DelaFuente J, Díaz-Agero C, Crellen T, Musicha P, Rodríguez-Beltrán J, et al. Pervasive transmission of a carbapenem resistance plasmid in the gut microbiota of hospitalised patients. *Nat Microbiol*. 2021;6(5):606-16.
37. Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Goycochea-Valdivia WA, Soler-Palacín P, Saavedra-Lozano J, Rodrigo C, et al. [Position statement of the Spanish Association of Paediatrics-Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (AEP-SEIP) on the treatment of multidrug-resistant bacterial infections]. *An Pediatr*. 2019;91(5):351.e1-351.e13.
38. CNB - Centro Nacional de Biotecnología. Disponible en: <http://www.cnb.csic.es/index.php/es/> (acceso el 3 de abril de 2022).
39. García-Fernández E, Koch G, Wagner RM, Fekete A, Stengel ST, Schneider J, et al. Membrane Microdomain Disassembly Inhibits MRSA Antibiotic Resistance. *Cell*. 2017;171(6):1354-1367.e20.
40. Hernando-Amado S, Laborda P, Valverde JR, Martínez JL. Rapid Decline of Cefotaxime Resistance in Antibiotic-Free and Sublethal Environments Is Contingent on Genetic Background. *Mol Biol Evol*. 2022;39(3):msac049.
41. Collateral sensitivity associated with antibiotic resistance plasmids | eLife. Disponible en: <https://elifesciences.org/articles/65130#fig1s2> (acceso el 3 de abril de 2022).
42. López-Montesinos I, Horcajada JP. Oral and intravenous fosfomicin in complicated urinary tract infections. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. 2019;32 Suppl 1:37-44.
43. Epine. Disponible en: <https://epine.es/> (acceso el 3 de abril de 2022).

Tablas y figuras

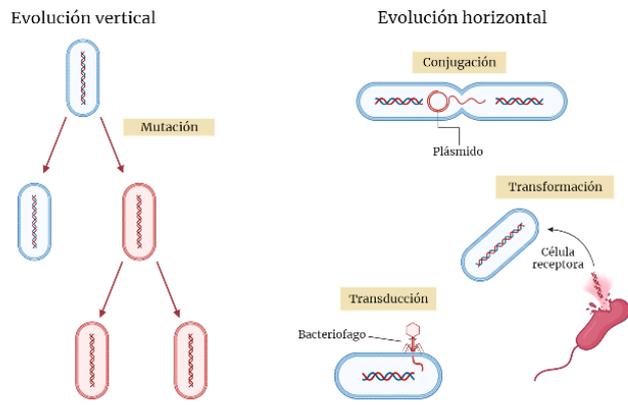


Figura 1. Procesos de adquisición de resistencia en bacterias.
Creado con BioRender.com

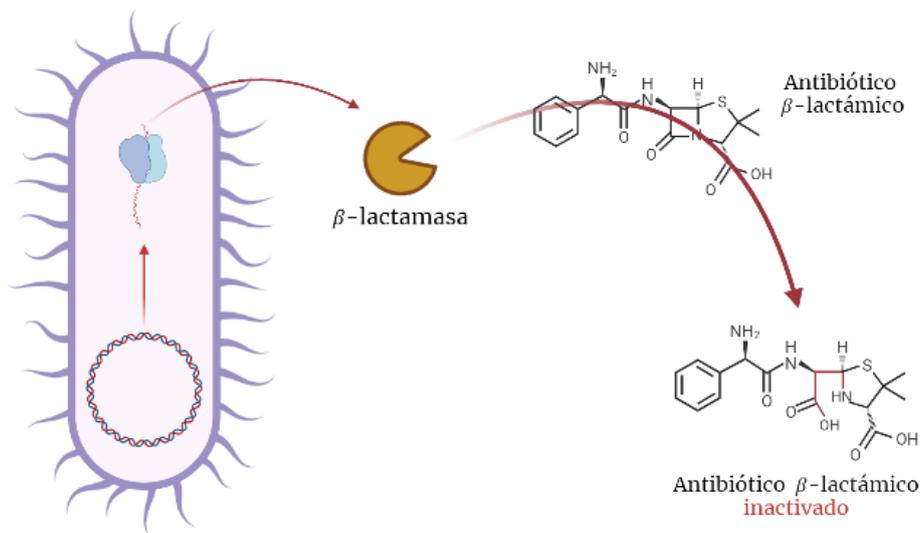


Figura 2. Mecanismo de acción general de las β -lactamasas.
Creado con BioRender.com

Tabla 1. Mecanismos de acción de los agentes antibacterianos

- Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana
 - β -lactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos, inhibidores de las β -lactamasas
 - Glicopéptidos: vancomicina, teicoplanina, dalvabancina (lipoglucopeptido)
- Impedimento de la síntesis proteica
 - Unión a la subunidad 30s del ribosoma: aminoglucósidos, tetraciclinas
 - Unión a la subunidad 50s del ribosoma: anfenicoles, lincosamidas, macrólidos, oxazolidinona
 - Unión a la isoleucil-ARNt sintetasa bacteriana: mupirocina
- Bloqueo de la síntesis de ácidos nucleicos
 - Inhibidores de la síntesis de ADN: quinolonas, nitroimidazoles
 - Inhibidores de la síntesis de ARN: rifamicinas
- Inhibición de la ruta metabólica: sulfonamidas, análogos del ácido fólico
- Alteración de la estructura de la membrana bacteriana: polimixinas, daptomicina

Modificado de *Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria* (4) de acuerdo a lo establecido en la *Guía-ABE* (6)

¿Resulta realmente eficaz la oxitocina intraumbilical para el alumbramiento de placenta retenida en contra de otros métodos?

Díaz Cuéllar, Pablo ^{1,*}; Zurita Vega, Rocío ¹; Sabat Navas-Parejo, Victoria ¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

* Autor de correspondencia: pablodcuellar@gmail.com

* Fecha de envío: 23/04/2022

* Fecha de aceptación: 04/04/2022

* Fecha de publicación: 31/05/2022

Resumen

La extracción manual de la placenta consiste en una extracción digital en la cual se introduce la mano en el útero, provocando el desprendimiento de la placenta y su salida al exterior. A continuación, se realiza una limpieza de la cavidad uterina. En casos graves de placenta retenida, como placenta percreta, se deberá realizar una extracción parcial o completa del útero. La inyección de oxitocina en la vena umbilical influye directamente sobre la placenta y el miometrio, con el fin de aumentar las contracciones uterinas y, de esta forma, provocar o facilitar la expulsión de la placenta. La carbetocina es una opción novedosa para tratar los casos de retención de placenta. Su uso en la actualidad no está muy extendido, debido a la falta de investigación de esta aplicación del fármaco. Sin embargo, su innovadora variante termoestable podría resultar muy interesante para sustituir a la oxitocina.

Palabras clave: placenta retenida, intraumbilical, oxitocina, carbetocina, extracción manual de la placenta.

1. Introducción

La placenta es un órgano temporal que aparece durante el periodo de embarazo en las mujeres. Este órgano se forma durante el desarrollo embrionario a partir de una serie de células diferenciadas del propio embrión (cuando este se encuentra aún en el periodo de mórula), una población conocida como trofoblasto. Esta población celular invade el corion uterino de la mujer gestante, pasando a denominarse sincitiotrofoblasto. De esta forma, el sincitiotrofoblasto actúa como un anclaje del embrión a la pared uterina que va a desarrollar funciones esenciales para el mismo interviniendo en su nutrición, regulando su crecimiento, metabolismo y actividad endocrina.

Entre las funciones principales de la placenta destaca la capacidad de este órgano para crear una barrera entre la circulación materna y fetal, de tal forma que no se produzca una respuesta inmune en la madre que desembocaría en el rechazo al embrión. Además, la placenta humana debe ser capaz de proporcionar al feto oxígeno, así como todos los

nutrientes que va a necesitar para el desarrollo intrauterino: hidratos de carbono, lípidos, ciertos iones, vitaminas, aminoácidos, agua, etc (1).

Pasados los nueve meses de gestación, llega el momento del parto. En primer lugar, se comienzan a producir una serie de contracciones del miometrio uterino que provocan la dilatación del cuello del útero. Durante cualquier momento del proceso de parto, se produce la rotura del saco amniótico (2).

El siguiente paso tras el parto es el alumbramiento, un término que será utilizado de aquí en adelante y que hace referencia a la expulsión de la placenta al exterior del útero. En un parto fisiológico, el alumbramiento tiene lugar en los 10-45 minutos posteriores al parto, cuando una fuerte contracción favorece esta salida. Debido al alumbramiento se produce un sangrado normal de unos 300 mL, pasando a considerarse un caso de hemorragia post parto cuando se superan los 500 mL (2).

En ocasiones, se puede producir lo que se conoce como placenta retenida, que es una patología que presenta una

considerable morbilidad y mortalidad en las puérperas. Se comienza a considerar un caso de placenta retenida, cuando tras 30-60 min no se ha producido el sangrado característico del alumbramiento. Actualmente, en gran parte de los países desarrollados, esta patología es causa de complicaciones en un 2% de los partos, así como de muerte en un 10% de los casos en zonas rurales (3).

Actualmente, el tratamiento más común para una placenta retenida es su extracción manual bajo anestesia. Durante este procedimiento la mujer está expuesta a riesgos anestésicos, así como al riesgo infeccioso que se deriva de la inserción de una mano en el útero (3).

El objetivo de este artículo es valorar las diferentes opciones que existen en la actualidad para poner solución a los casos de placenta retenida tras el parto, destacando las posibles mejoras que introduce la inyección de oxitocina intraumbilical frente a otros métodos, como pueden ser la extracción manual o la inyección de carbetocina intraumbilical.

2. Extracción Manual de la Placenta

La placenta retenida puede ser una patología espontánea, sin embargo, se ha demostrado que puede ser más frecuentes en mujeres que han sufrido previamente de abortos espontáneos, en embarazos en los que el bebé nace más pequeño de lo que correspondería a su edad gestacional, en madres con una cesárea previa e incluso en embarazos que han utilizado mecanismos de reproducción asistida. Además, las técnicas de reproducción asistida no sólo son un factor de riesgo para provocar placenta retenida, sino que también es más probable que en estos casos se produzcan hemorragias postparto más graves. En los casos citados, en los que se prevé la posibilidad de esta patología, se recomienda transferir a las pacientes a un centro de nivel superior, así como preparar suficientes productos sanguíneos antes de comenzar con la extracción manual de la placenta (4).

En general, en los partos en los que se predecía la placenta adherente, la extracción manual es causa de menos muertes y morbilidad. Sin embargo, en aquellos partos vaginales en los que no había evidencias prenatales de placenta adherente, se confirma que es más probable la muerte e infección de las madres. Como media, es considerablemente mayor la pérdida de sangre en mujeres con extracción manual de placenta que en mujeres que expulsan la placenta sin necesidad de ningún tratamiento o intervención, siendo la media de las primeras de unos 3076 mL de sangre a lo largo de todo el parto, y de las segundas de unos 495 mL. Por lo tanto, sería aconsejable descartar la técnica de extracción manual si no se cuenta con preparados hemostáticos antes de la intervención (5).

Para proceder con la extracción manual, se debe considerar el tipo de placenta retenida a la que se enfrenta el médico, pero esto es complicado ya que con las ecografías no se puede llegar a ver claramente de qué tipo se trata, sino que será un

estudio anatomopatológico de la placenta expulsada el que confirmará las sospechas. Los diferentes tipos pueden ser:

- Placenta accreta: provoca una invasión superficial del trofoblasto del miometrio, representando, según el profesor Andrew D, (6) un riesgo para alrededor de una de cada 440 mujeres embarazadas.
- Placenta increta: caracterizada por una invasión profunda del miometrio por parte de las vellosidades coriónicas de la placenta.
- Placenta percreta: produce una invasión a través del útero hacia la cavidad peritoneal y las vísceras circundantes.

Después de esto, es sencillo darse cuenta de que provocará más complicaciones la extracción de la placenta percreta que la placenta accreta, por esa razón es un factor muy importante a tener en cuenta a la hora de realizar la maniobra de extracción (7).

La placenta se expulsa en la que se conoce como la tercera etapa del parto, que viene después de que la madre de a luz al recién nacido. Puede suceder que la placenta no haya sido expulsada por una fallida contracción uterina o incluso porque haya quedado retenida en el cuello del útero, en cuyo caso, la extracción manual puede ser más sencilla y provocar menos complicaciones.

Esta tercera etapa se caracteriza por tres signos: en primer lugar, un abundante sangrado desde la vagina, a continuación, un alargamiento del cordón umbilical y por último una textura globular al palpar el interior uterino. Si tras 30 minutos sigue sin producirse la expulsión espontánea, se procedería a introducir la mano en la cavidad uterina para desprender la placenta y sacarla al exterior en un proceso conocido como extracción digital (8) En los partos que tienen lugar por cesárea electiva en los que se realiza la extracción manual de la placenta, se realizaría una limpieza uterina que no solo puede disminuir la duración de los loquios, es decir, las secreciones vaginales tras el parto, sino que también facilita una vuelta a la actividad diaria normal (9).

En casos extremos de hemorragia en los que está presente la placenta percreta y en los cuales debe realizarse una intervención de urgencia, se practicará una histerectomía, es decir la extracción quirúrgica desde la parte abdominal tanto de la placenta como del útero. Para ello se debe contar con un equipo especial de cirujanos, así como de preparaciones de concentrados hemostáticos y material necesario para la intervención. Se le administra a la paciente una anestesia general y una vez que se ha ingresado en la cavidad pelviana, se deben comprobar todas las estructuras para asegurarnos de que la placenta no ha llegado a ellas ni las ha invadido. Lo más común es que se produzca una invasión de la vejiga, que será una de las principales estructuras a inspeccionar. Una vez que se ha comprobado toda la zona de la pelvis, se procederá a extirpar el fondo del útero con la masa placentaria; si se detiene la hemorragia, la mujer podrá conservar el cuello uterino, pero frecuentemente en esta zona hay vasos

sanguíneos por lo que se requeriría también de la extracción del cuello del útero. Por último y tras varios pasos previos que escapan del tema de investigación, se vuelve a comprobar la cavidad pelviana y se termina la cirugía. Esta técnica es muy agresiva e invasiva porque la paciente no solo pierde el útero sino también la posibilidad de volver a ser madre, por eso se debe estar muy seguro antes de llevarla a cabo y si se tiene que realizar, que sea porque la placenta ha invadido estructuras cercanas y no haya otra manera de extirparla (10).

3. Oxitocina intraumbilical para la extracción de placenta

3.1. Mecanismo de acción de la oxitocina en el miometrio

La oxitocina encaja con su receptor correspondiente. Este receptor está ligado a una proteína G cuya subunidad α va a ser clave para la activación de la fosfolipasa C. Esta enzima se encargará de la degradación de fosfoinositida-bis-fosfato (PIP2) en inositol-tris-fosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). Por una parte, el IP3 va a favorecer la salida de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico de la célula miometrial. Este Ca^{++} , que también puede proceder de la matriz extracelular a través de la Ca^{++} -ATPasa, va a unirse a Calmodulina dependiente de Calcio, lo que provocará la activación de la Kinasa De Cadena Ligera de Miosina (KCLM); y finalmente la contracción. Por otra parte, el DAG va a ser fundamental para la activación de la Proteín Kinasa C (PKC), que es la enzima que va a permitir la activación de la Proteín Kinasa Activada por Mitógeno (PKAM), que da como resultado un aumento de la actividad de la fosfolipasa A2 (PLA2) y la prostaglandina E2 (PGE2), la cual también contribuye a la contracción (11).

3.2. Aspectos clínicos del uso de oxitocina

La oxitocina realiza un doble efecto; por una parte, provoca fuertes contracciones uterinas, y por otra parte, la separación de la placenta. Todo esto lo realiza sin causar efectos secundarios clínicamente graves. Este método no sólo resulta ser interesante por esto, sino que además resulta ser bastante económico (2).

A las pacientes se les suele inocular una solución incolora y sintética de oxitocina que se encuentra en el extracto hipofisiario de mamíferos. Esta posee una vida media de 3 a 5 min y puede administrarse por vía intravenosa, a través de vía intramuscular o por vía intraumbilical. Algunos estudios citan que esta última es la más recomendada, ya que la duración del parto y la sangre perdida de la madre se reducen notablemente (12, 13).

La administración de oxitocina resulta ser bastante eficaz a la hora de reducir el tiempo de parto durante la tercera etapa. Esto conlleva a que la persona pierda menos sangre y que la necesidad de realizar una extracción manual sea menor; siendo un método efectivo para reducir las situaciones que potencialmente serían mortales, como la hemorragia postparto (14, 15).

Algo bastante importante a tener en cuenta es que el volumen inyectado es primordial a la hora de separar la placenta de la pared uterina (13). La dosis que se le debe dar a las pacientes se encuentra algo discutida. Según La Organización Mundial de la Salud (OMS), la administración de 10 UI tras 2 minutos de parto es suficiente para manejar una placenta retenida (12); sin embargo, se ha llegado hasta transmitir que la administración de hasta 100 UI de oxitocina sería lo más adecuado. En general, los médicos rechazan dosis altas de esta hormona, inyectando 5UI en el bolo intravenoso a la madre, ya que podría producir cambios significativos en la presión arterial materna. Sin embargo, este efecto sólo dura 3 minutos y no se observa cuando la mujer se encuentra tumbada. Además, la oxitocina atraviesa lentamente la placenta (a un 8% de la dosis inyectada/h).

Muchos estudios confirman que la administración de una gran cantidad de oxitocina, como 100 UI en 30 mL de suero fisiológico resulta ser bastante eficaz en situaciones de placenta retenida, y sin provocar efectos alarmantes sobre la presión arterial materna (13).

La inyección de oxitocina intraumbilical es un tratamiento sencillo, eficaz, y no invasivo para la gestión activa de la tercera fase del parto (16). Si se llevan a cabo más estudios sobre esto, podría tener influencia sobre protocolos de gestión obstétrica actuales.

4. Carbetocina intraumbilical para la extracción de placenta

Con el objetivo de superar las limitaciones de la oxitocina endógena, se han desarrollado de manera sintética algunos compuestos análogos a esta hormona. El más destacado de ellos ha sido la carbetocina o deamino-1-monocarba-(2-metilrosina)-oxitocina, sintetizada mediante la desaminación del extremo amino y la sustitución del puente disulfuro (SS) entre los residuos de cisteína en posición 1 y 6 por un enlace CH2-S que conecta un grupo funcional del ácido butírico en el extremo amino con la cisteína en posición 5 (17).

La carbetocina es un fármaco uterotónico que se une a los mismos receptores que la oxitocina, provocando una respuesta similar. En la actualidad, la oxitocina es el tratamiento más utilizado para evitar los casos de hemorragia post parto (HPP) ligados a complicaciones por placenta retenida, debido a su mecanismo de acción que resulta en una contracción del miometrio, permitiendo la expulsión de la placenta y evitando el uso de técnicas como la extracción manual de la misma. La carbetocina, como ya se ha mencionado, presenta un funcionamiento similar con una eficacia aún mayor.

Un estudio clínico realizado en el año 2019 demostró la mayor eficacia de la carbetocina frente a la oxitocina, pues las mujeres que fueron tratadas con el primer fármaco presentaron una menor pérdida de sangre, una reducción de

la duración de la tercera etapa del parto, un menor cambio en la concentración de hemoglobina y una menor necesidad de transfusiones sanguíneas, así como del uso de agentes uterotónicos adicionales. Este ensayo fue el primero en comparar estas dos técnicas de tratamiento frente a los casos de placenta retenida, por lo que, aunque sus conclusiones avalan el uso de la carbetocina frente a la oxitocina, estas no pueden aún generalizarse por falta de experimentación sobre el tema (2).

No obstante, la carbetocina presenta un inconveniente notable: su precio, pues este es 20 veces superior al de la oxitocina. Este problema contribuye a dificultar la incorporación de la carbetocina como tratamiento para la placenta retenida. Sin embargo, recientemente se ha creado una versión de la carbetocina que, a diferencia de la oxitocina y la carbetocina convencional, es termoestable. Esto quiere decir que no necesita conservarse en un ambiente frío para conservar sus propiedades. Esto, además de rentabilizar el uso de la carbetocina a pesar de su precio, hace que este agente uterotónico sea ideal para su uso en países de bajo y mediano ingreso (PBMI), en los que la cadena de frío no suele estar disponible (18).

La carbetocina es una opción novedosa para tratar los casos de retención de placenta. Su uso en la actualidad no está muy extendido, debido a la falta de investigación de esta aplicación del fármaco. Sin embargo, su innovadora variante termoestable podría resultar muy interesante para sustituir a la oxitocina.

En general, en los partos en los que se predecía la placenta adherente, la extracción manual es causa de menos muertes y morbilidad. Sin embargo, en aquellos partos vaginales en los que no había evidencias prenatales de placenta adherente, se confirma que es más probable la muerte e infección de las madres. Como media, es considerablemente mayor la pérdida de sangre en mujeres con extracción manual de placenta que en mujeres que expulsan la placenta sin necesidad de ningún tratamiento o intervención, siendo la media de las primeras de unos 3076 mL de sangre a lo largo de todo el parto, y de las segundas de unos 495 mL. Por lo tanto, sería aconsejable descartar la técnica de extracción manual si no se cuenta con preparados hemostáticos antes de la intervención (5).

5. Conclusiones

Aunque en la actualidad las técnicas más extendidas para el tratamiento de los casos de placenta retenida son la inyección de oxitocina y la extracción manual, la utilización de la carbetocina puede suponer un avance interesante en este ámbito.

En el caso de una placenta accreta, en la que la invasión del miometrio es solo superficial, se sigue practicando la extracción manual por no resultar esta muy invasiva ni suponer un gran riesgo para la madre, estando siempre presente la posibilidad de producirse una hemorragia post-

parto. Sin embargo, cada vez es más común el uso de oxitocina para la extracción rápida y segura de cualquier tipo de placenta. La extracción con oxitocina no solo se trata de un mecanismo más seguro, sino que también resulta ser muy económico. Es por esto que es la técnica más elegida.

La carbetocina presenta indicios de ser un posible candidato para sustituir la oxitocina debido a que una nueva versión de este fármaco ha permitido su conservación a diferentes temperaturas (al contrario de la oxitocina, que debe almacenarse a una temperatura fija), característica que puede ser muy ventajosa. Además, un estudio realizado muestra cómo este último método puede ser más efectivo frente a los problemas de la placenta retenida. No obstante, no se puede realizar una afirmación rotunda avalando este procedimiento debido a la escasez de información al respecto.

Declaraciones

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna

Referencias

1. Morgan-Ortiz F, Morgan-Ruiz FV, Quevedo-Castro E, Báez-Barraza J. Anatomía y fisiología de la placenta y líquido amniótico. 2015;5(4):9.
2. Salem MAA, Saraya YS, Badr MS, Soliman A-ZM. Intra-umbilical vein injection of carbetocin versus oxytocin in the management of retained placenta. Sex Reprod Healthc. 2019;21:21-5.
3. Weeks AD. The retained placenta. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22(6):1103-17.
4. Fujita K, Ushida T, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Iitani Y, Matsuo S, et al. Manual removal of the placenta and postpartum hemorrhage: A multicenter retrospective study. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(11):3867-74.
5. Furukawa S, Fujisaki M, Maki Y, Oohashi M, Doi K, Sameshima H. Manual removal of placenta in women having unpredictable adherent placenta. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(1):141-7.
6. Warshak CR, Eskander R, Hull AD, Scioscia AL, Mattrey RF, Benirschke K, et al. Accuracy of Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Placenta Accreta. Obstet Gynecol. 2006;108(3 Part 1):573-81.
7. Marquette MK, Sarkodie O, Walker AT, Patterson E. Uterine Preservation after Vaginal Delivery with Manual Extraction of Focal Placenta Accreta. Cureus. 2019;11(12):e6353.

8. Hutchison J, Mahdy H, Hutchison J. Stages of Labor. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544290/>
9. Hamza H, Rezk M, Tharwat A, Amgad M, Dawood R. Impact of manual removal of the placenta and intrauterine cleaning during elective cesarean delivery on maternal infectious morbidity and blood loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;0(0):1-5.
10. Perez-Delboy A, Wright J. Surgical management of placenta accreta: to leave or remove the placenta? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121(2):163-70.
11. Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: Its Mechanism of Action and Receptor Signalling in the Myometrium. *J Neuroendocrinol.* 2014;26(6):356-69.
12. Nankali A, Keshavarzi F, Fakheri T, Zare S, Rezaei M, Daeichin S. Effect of intraumbilical vein oxytocin injection on third stage of labor. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(1):57-60.
13. Samanta A, Roy SG, Mistri PK, Mitra A, Pal R, Naskar A, et al. Efficacy of intra-umbilical oxytocin in the management of retained placenta: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(1):75-82.
14. Nankali A, Keshavarzi F, Fakheri T, Zare S, Rezaei M, Daeichin S. Effect of intraumbilical vein oxytocin injection on third stage of labor. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(1):57-60.
15. Samanta A, Roy SG, Mistri PK, Mitra A, Pal R, Naskar A, et al. Efficacy of intra-umbilical oxytocin in the management of retained placenta: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(1):75-82.
16. Puri M, Taneja P, Gami N, Rehan HS. Effects of different doses of intraumbilical oxytocin on the third stage of labor. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;118(3):210-2.
17. Passoni I, Leonzino M, Gigliucci V, Chini B, Busnelli M. Carbetocin is a Functional Selective Gq Agonist That Does Not Promote Oxytocin Receptor Recycling After Inducing β -Arrestin-Independent Internalisation. *J Neuroendocrinol.* 2016;28(4):n/a.
18. Gallos ID, Coomarasamy A. Carbetocin: Worth the extra expense? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1 de noviembre de 2019;61:55-65.

Figuras

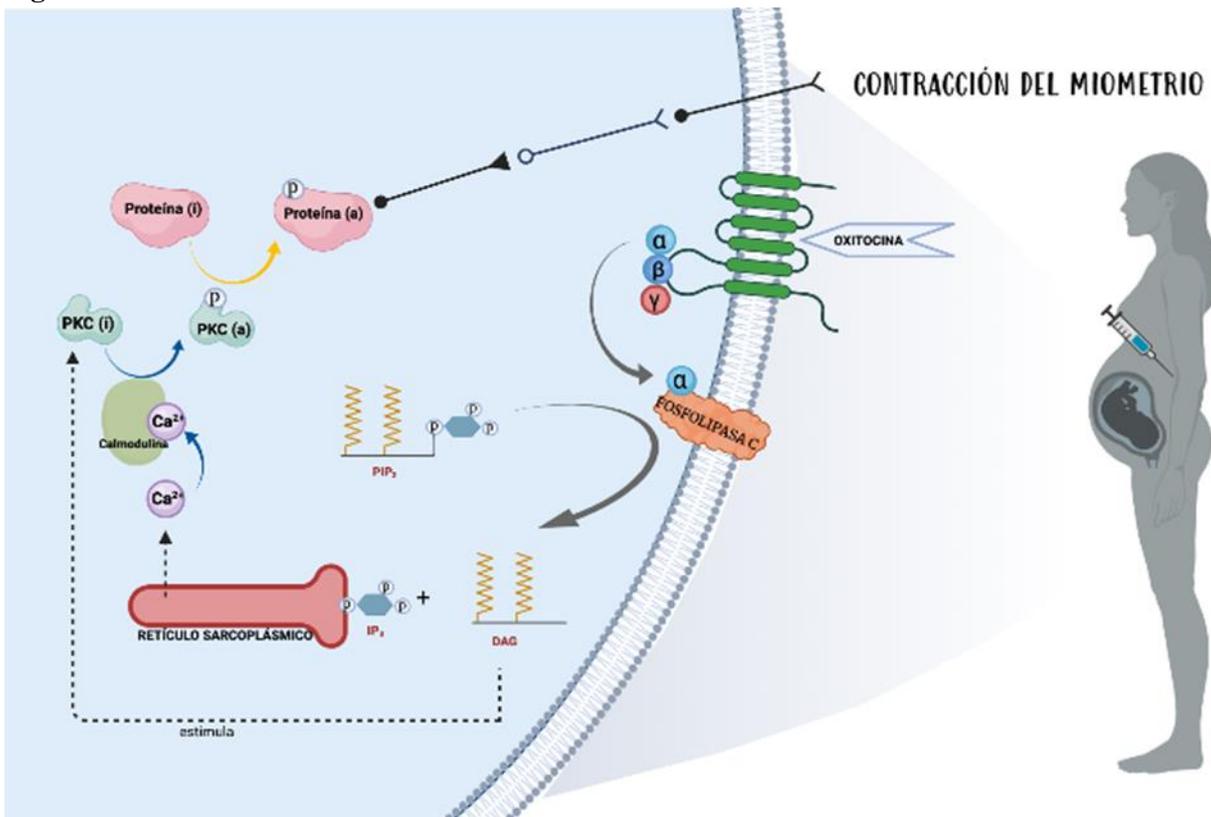


Figura 1. Mecanismo de acción de la oxitocina. Creado con BioRender.

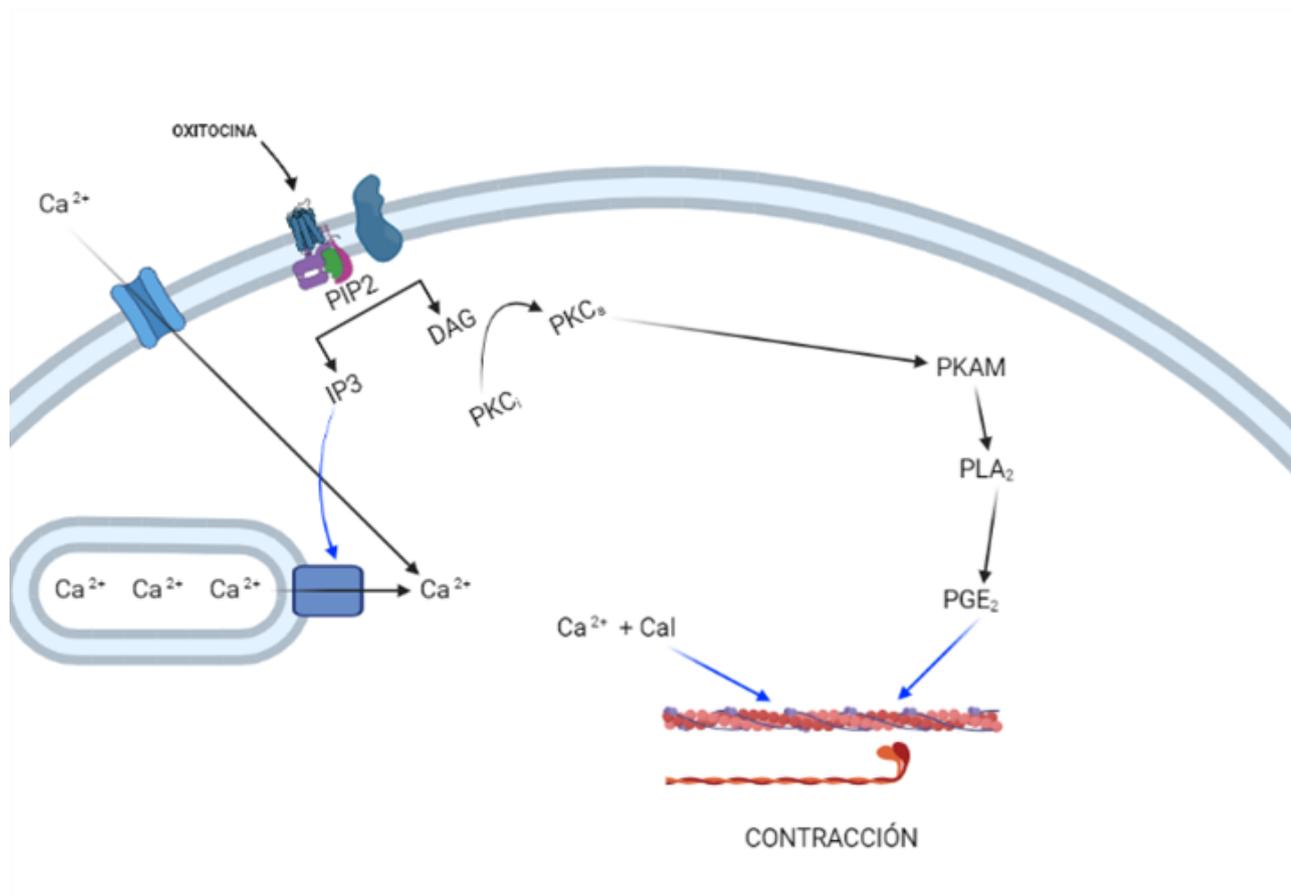


Figura 2. Mecanismo de acción de la oxitocina. Creado con BioRender.

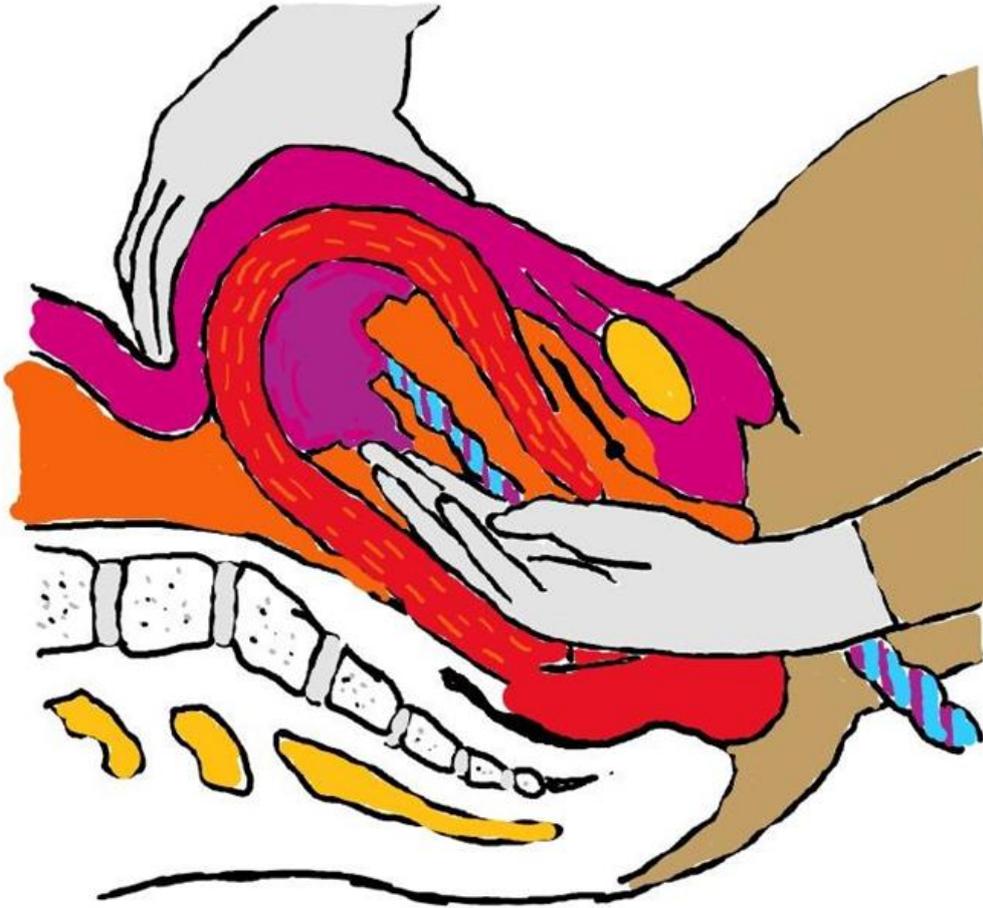


Figura 3. Extracción manual de la placenta. Creación propia.

Síndrome doloroso intenso por cistitis intersticial que mejora tras bloqueo y radiofrecuencia del ganglio impar

Jiménez-Gutiérrez, Paula María ^{1,*}; De Pablos-Florido, Violeta ²; Cabezas Fernández, Fátima ²; González-Gámiz, Francisco Javier ¹.

¹Médico Interno Residente de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

²Médico Interno Residente de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

* Autor de correspondencia: apaulajimenezg@gmail.com

* Fecha de envío: 23/04/2022

* Fecha de aceptación: 11/04/2022

* Fecha de publicación: 31/05/2022

Resumen

La cistitis intersticial (IC) es un tipo de dolor pélvico crónico (DPC), poco prevalente y que afecta de manera importante la calidad de vida de los pacientes. El diagnóstico es complicado y numerosos tratamientos se han ensayado para la IC, con eficacia parcial hasta el momento. Se presenta el caso de una paciente de 77 años diagnosticada de IC con sintomatología gravemente limitante y refractaria a tercera línea de tratamiento, que es tratada mediante radiofrecuencia pulsada del ganglio impar junto con infiltración de anestésico local y corticoide. En el seguimiento, la paciente refiere una marcada mejoría de la sintomatología a medio plazo. Tras su realización se obtuvo importante disminución de la dosis necesaria de analgésicos opioides y no opioides. El bloqueo de ganglio impar es una alternativa aceptable poco conocida para esta indicación. La realización de esta técnica percutánea se puede considerar de baja complejidad y con escasos efectos secundarios.

Palabras clave: cistitis intersticial, dolor pélvico crónico, ganglio impar, radiofrecuencia, bloqueo de ganglio de Walter.

1. Introducción

La cistitis intersticial (CI) es un tipo de dolor pélvico crónico (DPC) que ocurre principalmente en las mujeres y se acompaña de síntomas urinarios como disuria, polaquiuria y/o tenesmo y dura más de 6 semanas. El DPC afecta a un 26% de la población femenina mundial. Dentro de este gran síndrome crónico, la CI supone un 0.07%, en la que es necesario un diagnóstico de exclusión (1). De esta definición general, la CI se subdivide en dos tipos: la CI tipo Hunner y el síndrome de dolor vesical (2). El diagnóstico diferencial de ambas entidades se realiza mediante cistoscopia (3).

Se han descrito numerosas líneas de tratamiento. La mayoría de pacientes requieren un abordaje multidisciplinar. El bloqueo y radiofrecuencia del ganglio de Walter, impar o sacrococígeo es una técnica de neuromodulación sacra. Como se muestra en la figura 1, se indica para el tratamiento de síndromes dolorosos pélvicos de origen ginecológico, urológico y coloproctológico. El ganglio impar es una estructura solitaria retroperitoneal con localización imprecisa

y tamaño variable. El ganglio impar se sitúa cerca de la unión sacrococígea, sobre la fascia pélvica parietal en la superficie ventral del sacro. Contribuye a la inervación de órganos pélvicos, vesicales y región perianal. La termocoagulación, la neurolisis química, el manejo con anestésicos locales o una combinación de ellas para el bloqueo del ganglio impar como tratamiento del dolor perineal crónico parece efectivo en aquellos pacientes que no responden a otros tratamientos (4,5).

Hasta la fecha, hay escasos estudios publicados que demuestran la efectividad del bloqueo y radiofrecuencia del ganglio impar como tratamiento de la CI (5). Por este motivo, se expone un caso clínico de síndrome doloroso pélvico crónico por CI tipo Hunner que mejora tras radiofrecuencia de ganglio impar, así como la revisión de las líneas de tratamiento descritas en la literatura existente actual.

2. Presentación del caso

Mujer de 77 años que se somete a polipectomía endometrial tras dolor hipogástrico asociado a metrorragia postmenopáusica. En el mismo año, habiendo descartado patología ginecológica urgente, se deriva a urología por síndrome miccional intenso, hematuria e infecciones del tracto urinario recurrentes. En el seguimiento, la paciente refiere dolor suprapúbico intenso y que limita su calidad de vida, el cual es tratado con diversas pautas y tratamientos analgésicos, mostrados en la tabla 1.

Cuatro años después, se deriva a la paciente a Urología por reaparición de disuria, polaquiuria, dolor miccional que se alivia con la micción, nicturia de 10-20 veces (*Escala de O'Leary Sant Interstitial Cystitis Symptom 3+3*), hematuria y dolor pélvico intenso (EVA 7-8/10) refractario a tratamiento oral. Ante esto, se reanudan las instilaciones vesicales mensuales y se intensifica la medicación, que, con efectos secundarios, consigue alivio parcial. Adicionalmente, se propone para exploración cistoscópica que informa de una trigonitis muy llamativa y presencia de úlceras de Hunner, hallazgos patognomónicos de la CI tipo Hunner, representados en la Figura 2. Se procede a una hidrodistensión controlada y electrocoagulación de zonas sangrantes.

Con el diagnóstico probable de CI, se deriva a la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, España. Tras explorar la respuesta a tratamientos recibidos, se ofrece infiltración y radiofrecuencia pulsada (RFp) de ganglio impar. Se realiza de forma guiada por radioscopia, con control mediante contraste yodado. Se realiza RFp 4 minutos, a 45 voltios con estimulación sensitiva positiva. Posteriormente se realiza infiltración con anestésico local y corticoide, transcurriendo la técnica sin incidencias o complicaciones. A los seis meses de seguimiento, la paciente refiere mejoría del dolor (EVA 1-3) y de la sintomatología urinaria (O'Leary 1+2) así como una reducción importante en la toma de analgésicos opioides y no opioides. Al inicio del cuadro la paciente precisó de medicación analgésica de forma pautada (metamizol 575mg/8h, dexketoprofeno 25mg/8h, tramadol 50mg/8h, buprenorfina en parches cada 72h) y tras la técnica la paciente pasó a usar la medicación de forma condicional (tramadol 50mg y metamizol 575mg a demanda).

3. Discusión

En el presente caso se expone una CI de tipo Hunner. La fisiopatología subyacente combina factores como inflamación, autoinmunidad, infección, disfunción urotelial e hiperactividad neural. Los cambios inflamatorios, han demostrado ser un factor predictivo de recurrencia de la IC y están asociados a urgencias miccionales frecuentes y a una menor capacidad vesical. La tendencia actual preponderante aboga por alternativas de tratamiento de acción tópica o intravesical.

La elevada carga, tanto física como psicológica, de esta enfermedad expone a las pacientes a la hiperfrecuentación asistencial, y pueden ser víctimas de sobretratamiento y iatrogenia en una búsqueda interminable de atención médica para esta enfermedad incurable. Además de las Escalas Analógicas Visuales (EVA) o numéricas para cuantificar el dolor, otras como la escala de *O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom* y la escala de *Interstitial Cystitis Problem Index* son útiles herramientas de despistaje de la CI, y también pueden ser adecuadas para abordar el seguimiento de los resultados terapéuticos (3).

El abordaje terapéutico inicial se basa en analgesia oral de primer y segundo escalón. Adicionalmente, se combinan tratamientos espasmolíticos con el bromuro como principio activo, así como adyuvantes antihistamínicos orales. Opioides mayores es el siguiente escalón analgésico, si bien la tolerancia puede ser limitada por los efectos adversos habituales de los derivados opiáceos. Se ha señalado que la ciclosporina A tuvo unas altas tasas de éxito terapéutico en IC refractaria. Además, se han ensayado fármacos monoclonales de nueva síntesis destinados en su origen a la terapia de enfermedades autoinmunes. Algunos autores sostienen que la IC tiene como base un trastorno a nivel del revestimiento mucoso de la vejiga, la cual está compuesta principalmente por glucosaminoglucanos (GAG). Por ello, las instilaciones intravesicales de GAG (sulfatos de heparina, sulfatos de condroitina, ácido hialurónico y sulfato de queratán) se consideran una opción de tratamiento para la CI (5,6).

En cuanto a los tratamientos urológicos, algunos estudios aseveran que la hidrodistensión cistoscópica mejora objetivamente la sintomatología de algunos pacientes con IC sin disminuir a largo plazo la capacidad vesical (3). Además, ésto junto a la electrocoagulación de las úlceras de Hunner, se han considerado estrategias efectivas y seguras con altas cotas de satisfacción del paciente. Estudios publicados proponen considerar el tratamiento quirúrgico con derivación urinaria ante pacientes con CI tipo Hunner refractarios a todo tratamiento conservador (7). La calidad de vida alcanzada tras esta intervención es similar a la de la población general e incluso los pacientes refieren una actividad sexual sin dolor (8). Ampliar la cistectomía con cistouretectomía también se ha considerado tratamiento efectivo (7).

Otro de los abordajes propuestos es la neuromodulación. Está descrita la estimulación del ganglio de la raíz dorsal. Una serie de siete casos con DPC describe tras la intervención un alivio significativo del dolor, una reducción de la ingesta de opioides y en algunos casos mejoría de síntomas de disfunción sexual y vesical (8).

El dolor visceral, tanto de etiología benigna como maligna, del área perineal, pélvica y vesical que es vehiculado por las fibras del sistema nervioso simpático puede tratarse de forma eficaz con la neurectomía del ganglio impar (8). La indicación del bloqueo de ganglio impar es acertada si cursa con síntomas simpáticos como prurito, quemazón o urgencia

miccional (8). Este bloqueo raramente puede eliminar el dolor de características somáticas y neuropáticas. Esta técnica puede ser un recurso terapéutico muy útil cuando aparece un dolor irreducible o de difícil control a pesar de otros escalones y técnicas terapéuticas (10). El bloqueo del ganglio impar percutáneo requiere posición en prono del paciente y se realiza en condiciones de estricta asepsia y esterilidad. Se aplica infiltración anestésica subcutánea y se localiza el ganglio impar bajo control radioscópico guiado por contraste. Se realiza radiofrecuencia pulsada ajustando voltaje y duración de los pulsos, y se culmina con la infiltración del ganglio impar con anestésicos locales y corticoides. En el caso expuesto, se usaron fármacos y dosis mostrados en la Tabla 1. Cortiñas et al. (4) describieron cinco casos de dolor pélvico refractario tratados de forma eficaz con radiofrecuencia, anestésicos locales y neurolisis con fenol del ganglio impar. Pocos casos en la literatura utilizan esta técnica para el tratamiento de la CI (5). Esta técnica percutánea se puede considerar de baja complejidad y con escasos efectos secundarios. Tras su realización habitualmente obtenemos una importante disminución de la dosis necesaria de los agentes analgésicos opioides y no opioides, lo que conlleva a disminuir o eliminar efectos secundarios desfavorables.

Una de las limitaciones del presente trabajo es el reducido tamaño muestral. Futuros estudios sobre series de casos o experimentales aleatorizados posibilitarán mayor evidencia de la eficacia de la técnica para la CI. Adicionalmente, surge la necesidad de aumentar el seguimiento a largo plazo con obtención de datos mediante escalas estandarizadas. Ante la posible reaparición de síntomas, se propone realizar nuevamente el bloqueo, que, siendo efectivo temporalmente, permitirá dirigir la terapia hacia la neurolisis del ganglio.

En conclusión, el bloqueo y radiofrecuencia del ganglio impar supuso una mejoría sintomática a medio plazo. La indicación de esta técnica para el tratamiento de la CI está aún inexplorada. Además, permite disminuir requerimientos analgésicos. El bloqueo y radiofrecuencia del ganglio impar para la CI parece ser una alternativa útil cuando otros tratamientos de primera, segunda o tercera línea han fracasado.

Declaraciones

Agradecimientos

Agradecimientos especiales al curso de Producción de Artículos Biomédicos de Centro Mediterráneo y al Doctor Láinez Ramos-Bossini por su implicación en la tutorización del presente artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Vincent, K, & Evans, E. An update on the management of chronic pelvic pain in women. *Anaesthesia*. 2021; 76(S4): 96–107.
2. Shin, J. H, Kang, B, & Choo, M. S. Features of Various Bladder Lesions and Their Impact on Clinical Symptoms and Recurrence in Interstitial Cystitis. *The Journal of Urology*. 2021; 206(3): 669–678.
3. Gracely, A, Cameron, A. P. Managing Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome in Older Adults. *Drugs & Aging*. 2021; 38(1): 1–16.
4. Cortiñas, M, Martín, T. M, Vara, C, Salmeron, J, & Villalba, FG. Eficacia del bloqueo del ganglio impar en dolor pélvico y perineal de etiología ginecológica rebelde a tratamiento médico-quirúrgico. *Clinica e Investigacion En Ginecologia y Obstetricia*. 2011; 38(3): 95–99.
5. J Quentin Clemens. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Management. *UpToDate*. 2022.
6. Barua, J. M, Arance, I, Angulo, J. C, Riedl, C. R. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *International Urogynecology Journal*. 2016; 27(8): 1137–1147.
7. Brandt, S. B, Kirkeby, HJ, Brandt, A. SV, Jensen, JB. Urinary diversion in the treatment of refractory bladder pain syndrome. *Scandinavian Journal of Urology*. 2019; 53(6): 424–430.
8. Hunter, C. W, Yang, A. Dorsal Root Ganglion Stimulation for Chronic Pelvic Pain: A Case Series and Technical Report on a Novel Lead Configuration. *Neuromodulation. Journal of the International Neuromodulation Society*. 2019; 22(1): 87–95.
9. Gandhi, S, Gajewski, J. B, Koziarz, A, Almutairi, S, Ali, A, Cox, A. Long-term outcomes of sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction: A 23-year experience. *Neurourology and Urodynamics*. 2021; 40(1): 461–469.
10. Restrepo-Garces, C.Gomez, Bermudez, CJaramillo Escobar S et al. Procedimientos a nivel de ganglio impar. *Técnicas intervencionistas. Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2013; 20(3): 150-154.

Tablas y figuras

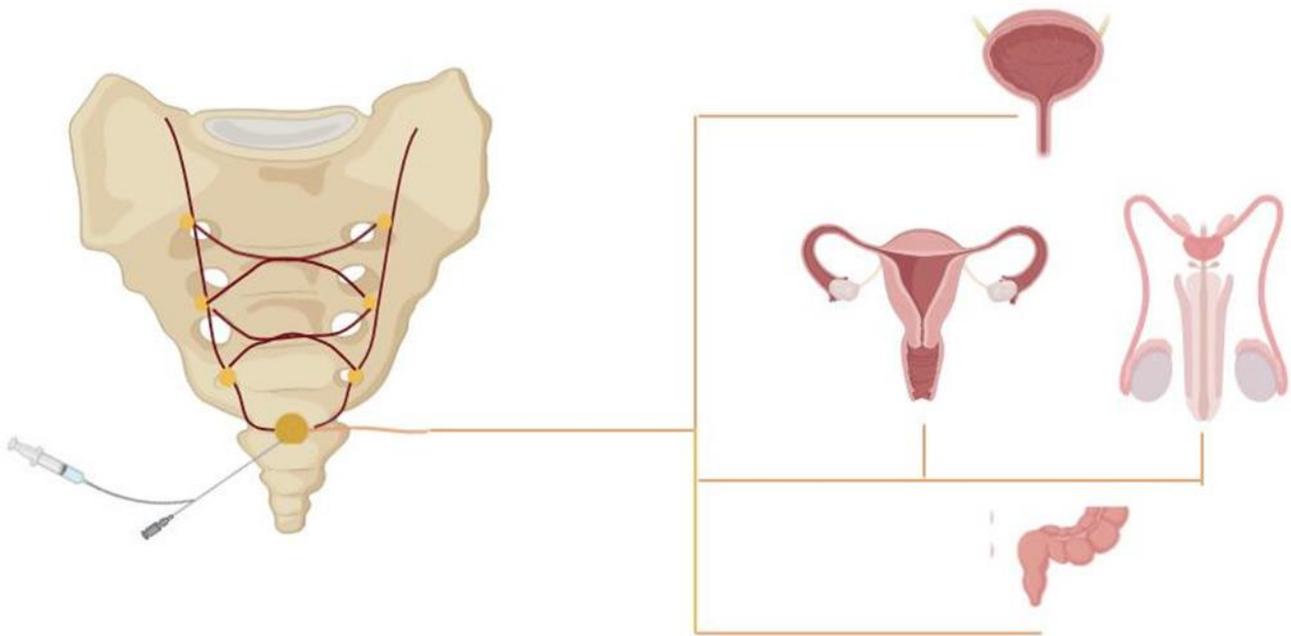


Figura 1. Localización del ganglio de impar para técnicas percutáneas y sus indicaciones para el tratamiento de síndromes dolorosos pélvicos de origen ginecológico, urológico y coloproctológico. Figura creada con BioRender.

Interstitial cystitis

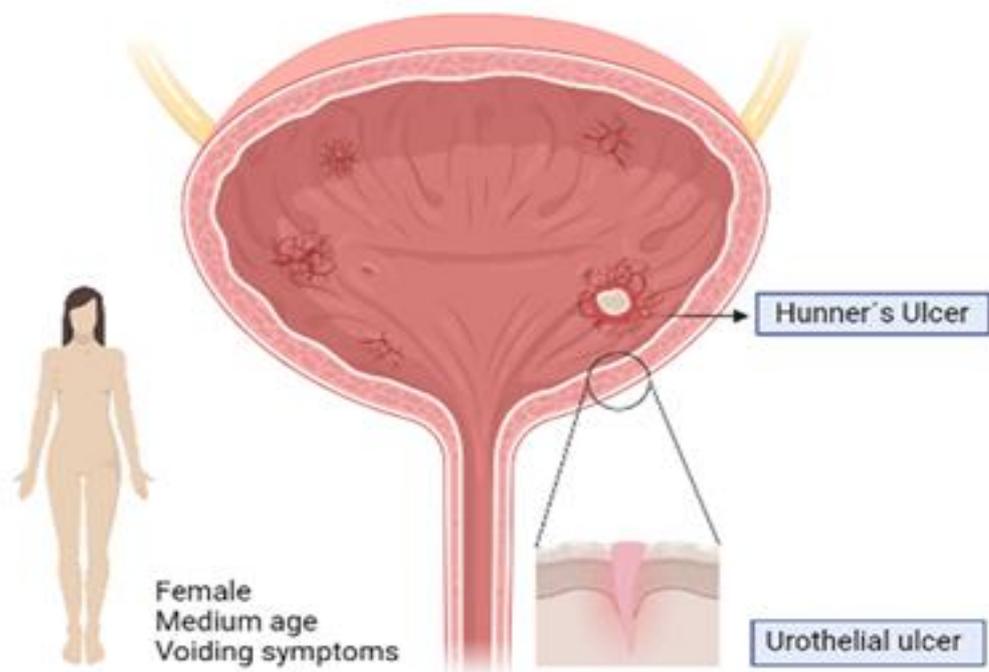


Figura 2. Clínica e histología de cistitis intersticial tipo Hunner. Figura creada con BioRender.

Antibioterapia empírica	Fosfomicina trometanol 3 gr/24h
Analgésicos de primer escalón	Diclofenaco 50 mg/8h
	Dexketoprofeno 25 mg/8h
	Celecoxib 200 mg/12h
	Metamizol 575 mg/8h
Analgésicos de segundo escalón	Tramadol 50 mg/12h
Analgésicos de tercer escalón	Buprenorfina 35 mcg/h 1 parche cada 72h
Espasmolíticos	Escopolamina butilbromuro 10 mg/8h
	Bromuro de otilonio 40 mg/12h
	Pinaverio Bromuro 50 mg/ 12h
Antihistamínicos	Hidroxicina 25 mg /24h
Adyuvantes orales	Polisulfato de pentosán sódico 100 mg/24h a 8h según tolerancia
	Paroxetina 30 mg/24h
Instilaciones vesicales	Condroitín sulfato + cloruro cálcico + ácido hialurónico/ mensual o trimestral según respuesta
Intervenciones urológicas	Exploración cistoscópica bajo anestesia. Hidrodistensión forzada y fulguración de eventuales úlceras de Hunner
Neuromodulación	Radiofrecuencia percutánea guiada por escopia 4 min 45V con estimulación sensitiva positiva de ganglio impar
	Infiltración del ganglio impar con lidocaína 2% a dosis infratóxicas ajustadas por peso y dexametasona 4 mg

Tabla 1. Tratamientos recibidos por la paciente del caso expuesto

CARTA AL EDITOR

Detección dermatológica de COVID-19

Redruello-Guerrero, Pablo ^{1, 2, *}; Arias-Santiago, Salvador ^{3, 4}

¹ Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España.

² Academia de Alumnos Internos, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España.

³ Departamento de Dermatología, Universidad de Granada, España.

⁴ Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

* Autor de correspondencia: pablog239@correo.ugr.es

* Fecha de envío: 18/08/2021

* Fecha de aceptación: 11/11/2021

* Fecha de publicación: 31/05/2022

Estimado editor,

Es innegable que la pandemia por COVID-19 pasará a la historia de la Edad Contemporánea como una de las mayores crisis sanitarias, sociales y económicas. El colapso hospitalario, el confinamiento domiciliario por gran parte de la población y la interrupción de las actividades comerciales al uso están provocando una situación insostenible. La única manera de abordar esta problemática es la detección precoz de los contagios y evitar la expansión del SARS-Cov-2.

Para ello se están desarrollando diferentes vacunas que paulatinamente se está administrando a la población en función de la edad y de la exposición al virus. Sin embargo, continúa siendo crucial reducir el contacto social, sobre todo en la población joven (1). Aunque se han descrito casos graves de pacientes jóvenes asociados a COVID-19, muchos de ellos son asintomáticos. Es en esta situación cuando hay que prestar especial atención a diferentes signos clínicos.

Se han descrito series de casos en todo el mundo de pacientes jóvenes, sin diferencias significativas de sexo, que desarrollan pápulas y máculas eritematosas o violáceas, ampollas o tumefacción en la zona acral (2–4). Estas manifestaciones pueden acompañarse de dolor, prurito o no presentar sintomatología. La presentación clínica más común es en forma de pseudo-perniosis en la zona distal de los dedos (figura 1), aunque también se ha descrito en forma de eritema multiforme localizado en talones y palmas de las manos (2). Los patrones de estas lesiones cutáneas son: vesiculosa (en tronco y extremidades, 9%), urticarial (en tronco, 19%), máculopapulosa (perifolicular asociado o no a descamación, púrpura o induración, 47%), livedoide (en tronco y zonas

acrales, 6%; con un 10% de mortalidad) y pseudo-perniosis (acral y asimétrico, 19%; el 41% de estos casos con enfermedad confirmada)

El mecanismo fisiopatológico no está todavía claro. Se han propuestos diferentes modelos de patogenia como las endotelopatías en las que, por acción de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2, el virus entra a las células endoteliales y las daña. Los mecanismos inmunomediados apuntan también como posibles factores en el desarrollo de esta patología (5). Es posible que la microcirculación de las zonas descritas se dañe y provoque una contracción arteriolar como se produce en el eritema pernioso, con el que se debe hacer el diagnóstico diferencial. Además, las vacunas también producen manifestaciones cutáneas que incluyen las formas pseudopernioticas. Las reacciones más frecuentes son las retardadas, en el lugar de inyección, urticarias y erupciones morbiliformes.

No existe un tratamiento específico frente a este virus a día de hoy. Las autoridades sanitarias recomiendan actualmente que todas las personas con síntomas sugerentes de COVID-19, se aíslen en su domicilio. El tratamiento actual de las lesiones dermatológicas es sintomático basado en corticoides tópicos. Algunos autores han propuesto otros tratamientos como AINEs, paracetamol, heparina de bajo peso molecular, entre otros. Sin embargo, no han demostrado eficacia probada en estas lesiones hasta la fecha (2,4).

En conclusión, la población juvenil debe conocer estas manifestaciones cutáneas para tomar consciencia y evitar la propagación del virus entre la población. Es necesario conocer los mecanismos fisiopatológicos del virus y su afectación en la piel para poder hacer un tratamiento dirigido y orientado a aliviar la posible sintomatología asociada. Todavía no existe evidencia de las posibles consecuencias de estas manifestaciones.

Referencias

1. Murillo-Llorente MT, Perez-Bermejo M. COVID-19: Social Irresponsibility of Teenagers Towards the Second Wave in Spain. *J Epidemiol.* 2020;30(10):483.
2. Galván-Casas C, Català A, Hernández GC, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Lario AR-V, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71–7.
3. GÜL Ü. COVID-19 and dermatology. *Turk J Med Sci.* 2020;50(8):1751–9.
4. Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(9):734–42.
5. Ito T, Kakuuchi M, Maruyama I. Endotheliopathy in septic conditions: mechanistic insight into intravascular coagulation. *Crit Care.* 2021;25(95):1–9.

Tablas y figuras



Figura 1. Pseudo-perniosis en la zona distal de los dedos del pie. Se aprecian áreas eritematosas acrales donde se diferencia una zona con mácula violácea y ampollosa acompañado de pseudo-perniosis.