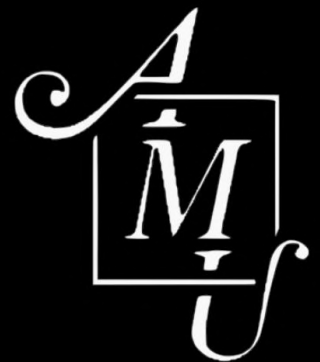




**ARCHIVOS DE MEDICINA
UNIVERSITARIA**

VOLUMEN 6, NÚMERO 1, MAYO 2024



ARCHIVOS DE MEDICINA UNIVERSITARIA

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.

Comité Editorial

Alejandro Verdejo Iáñez, Manuel González Alcaide, Mario Rivera Izquierdo.

Comité Rector

Antonio Campos Muñoz, María Blasco Marhuenda, Sara Valentina José Páez Yépez, Manuel Brea Sánchez.

Comité Científico

Cristina de Luis Pareja, Paula Domingo López, Alberto Girona Torres, Elena Rosado Gutiérrez, Luis Martínez Girón, Cristina Ortega Ángeles, Alicia Sánchez Romero, Pablo Sola Montijano.

Comité Científico asociado

José Juan Jiménez Moleón, Antonio Cárdenas Cruz, Rafael Gálvez Mateos, Manuel González Díez, Blanca Gutiérrez Martínez, Ana Clara Abadía Molina, Antonio Jesús Lainez Ramos-Bossini, Luis Miguel Martín de los Reyes.

ISSN: 2341-0361

Depósito Legal: GR-171-2014

Fecha de publicación: Mayo 2024

Disponible en la web:

www.archivosmedicinauniversitaria.es

Contacto:

editor@archivosmedicinauniversitaria.es

Avda. de la Investigación, 11, 18016



ÍNDICE

EDITORIAL

- Dos universidades, dos perspectivas** pág 1
Krupka, Wiktoria

ORIGINALES DE INVESTIGACIÓN

- Factores del conductor asociados a la mortalidad precoz de los ciclistas tras una colisión** pág 3
Martín-Burdallo, Inés; Granados-Fernández, Javier; Jiménez-González Sonia

- Asociación entre tratamiento inmunosupresor y la ausencia de respuesta vacunal frente a VHB** pág 9
Olechowska, Nikola K.; González-Blanco, Inés; Raya-Porres, Manuel

- Factores de riesgo de mortalidad y desarrollo de carbapenemasas en pacientes con *K. pneumoniae* en Andalucía** pág 18
Reinoso-Espín, Ángela; Ávila-Jiménez, Ángel Francisco; Araújo-Jiménez, Miguel Ángel

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- Sedación inhalatoria versus sedación intravenosa en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto: una revisión sistemática** pág 31
Cebrián-Cortés, Alba; Martínez-Girón, Luis; Álamo-García, Lydia

REVISIÓN NARRATIVA

- Utilidad de las pruebas de imagen médica en la detección de causas de dilatación de la vía biliar extrahepática: una revisión narrativa** pág 43
Crespo Balbuena, Mónica; Pérez García, Francisco Javier; Morillo Gil Antonio Jesús

- Papel de los biomarcadores GFAP y UCH-L1 en la valoración de un traumatismo craneoencefálico leve en urgencias: una revisión narrativa** pág 50
Calderón Pérez, M^a Paz; Montosa Ródenas, Paloma; Molina Espinoza, Sergio

- Diagnóstico radiológico del vólvulo gástrico agudo. Una revisión narrativa** pág 57
Martínez de Mandojana Hernández, Ana; Bueno Caravaca, Lucía; Tortosa Cámara, José

- Vertebroplastia percutánea múltiple, su eficacia y seguridad: una revisión narrativa actualizada** pág 64
Bueno Caravaca, Lucía; Martínez de Mandojana Hernández, Ana; Tortosa Cámara, José

- Eficacia de la vacuna de la hepatitis B en pacientes hemodializados: una revisión narrativa** pág 71
Serrano, Clara G.; Torres-Medina, Rebeca; Arteaga-Pérez, Lucía; Lázaro-García, David; Comino-Fernández, Noelia

- La sarcopenia como indicador pronóstico en el adenocarcinoma pancreático: una revisión narrativa actualizada** pág 80
Morillo Gil, Antonio Jesús; Crespo Balbuena, Mónica; Pérez García, Francisco Javier

Flujo venoso cerebral en el ictus isquémico agudo: anatomía, fisiopatología y evaluación mediante pruebas de imagen. Una revisión narrativa	pág 87
<i>Montosa Ródenas, Paloma; Calderón Pérez, María de la Paz; Ruiz Castellano, Elvira</i>		
Cuantificación de la grasa hepática en niños mediante técnicas de imagen. Una revisión narrativa de la literatura con ejemplos ilustrativos	pág 93
<i>Mozas Ballesteros, Isabel; Jiménez Gutierrez, Paula María; Comerón Franco, Rubén</i>		
Modelos de evaluación de la calidad asistencial en Radiodiagnóstico. Revisión narrativa y propuesta de evaluación mediante cuestionario diseñado ad hoc	pág 102
<i>Díaz Prados, Sergio</i>		
Eficacia de la radiofrecuencia para el tratamiento del síndrome facetario lumbar: una revisión narrativa	pág 112
<i>Jiménez-Gutiérrez, Paula María; Vargas-Díez, Julia Rosario; Molina-Espinoza, Sergio; Mozas-Ballesteros, Isabel</i>		
Papel de las pruebas de imagen en la detección de lesiones estructurales en primer brote psicótico	pág 121
<i>Tortosa Cámara, José; Bueno Caravaca, Lucía; Martínez de Mandojana Hernández, Ana</i>		
Pterigium poplíteo: una revisión narrativa	pág 127
<i>Comerón Franco, Rubén; Mozas Ballesteros, Isabel</i>		
Eficacia y seguridad de los psicodélicos clásicos en la prevención y tratamiento de cefaleas: una revisión narrativa	pág 133
<i>Navarro Sánchez, Francisco</i>		
Perfusión por resonancia magnética en el diagnóstico de tumores del sistema nervioso central: una revisión narrativa	pág 139
<i>Pérez García, Francisco Javier; Crespo Balbuena, Mónica; Morillo Gil, Antonio Jesús</i>		

CASOS CLÍNICOS

Ventriculostomía endoscópica como tratamiento de la hidrocefalia en pacientes con displasia espondiloepifiseal congénita: un caso clínico	pág 147
<i>Montoro-Martín, Jesús</i>		
Ependimoma bulbomedular: abordaje y técnica quirúrgica. A propósito de un caso	pág 151
<i>Katati Ordoñez, Rafael Majed; Jiménez Laguna, Lucía; Arráz Sánchez, Miguel Ángel</i>		



EDITORIAL

Dos universidades, dos perspectivas

Krupka, Wiktoria¹

¹Medical University of Warsaw

*Autor de correspondencia: wiktoriakrupka2000@wp.pl

Fecha de recepción: 2/04/2024

Fecha de revisión: 4/04/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Desde luego, no me corresponde ni pretendo juzgar qué forma de educación es mejor o más beneficiosa para el estudiante. Por supuesto, las formas de llevar a cabo las clases y los exámenes son diferentes aquí que en Polonia, al menos en mi universidad, la Universidad Médica de Varsovia (MUW). Lo que puedo decir es que ambas universidades se centran en el estudiante, que al fin y al cabo es lo más importante.

SIMILITUDES

Incluso antes de llegar a Granada, intenté averiguar cómo eran las clases y de qué fuentes me resultaría más beneficioso estudiar. Me alivió mucho saber que toda la estructura de la enseñanza también se basa en el aprendizaje electrónico, en libros recomendados y en manuales. Obviamente, algunos de los libros de texto o presentaciones son más recomendables que otros, pero básicamente depende del estudiante decidir qué fuente le parece más preferible y beneficiosa para comprender la asignatura y sus aspectos. En lo que respecta a las organizaciones de estudiantes y las actividades ofrecidas —generalmente de estudiantes a estudiantes— tanto en la MUW como en la UGR los estudiantes organizan y asisten a las conferencias médicas centradas en ciertos temas. Estos eventos dan a los estudiantes la oportunidad de ampliar sus horizontes, practicar la oratoria y el pensamiento crítico, profundizar en el conocimiento de ciertos temas —tanto de forma activa como pasiva asistiendo en el evento— y conocer gente nueva, a veces incluso de otra ciudad o universidad, aunque obviamente depende del tipo de conferencia. Este momento es sin duda inolvidable y único. Y otra similitud, que quizás se extienda un poco en el tiempo, es que después de seis años de estudio también tenemos que hacer el examen nacional que resume todas esas asignaturas que hemos cursado durante todos esos años —como el MIR en España—. Además, el número de puntos que obtenemos en el examen determina dónde hacemos la residencia, en qué ciudad o incluso en qué hospital/departamento.

DIFERENCIAS

Aunque no llevo mucho tiempo en la UGR, no me puede pasar desapercibido que hay varias diferencias a la hora de estudiar medicina en estos dos lugares, completamente distintos en el mapa. En primer lugar, desde cuarto curso en la MUW tenemos "bloques" de asignaturas que pueden durar desde una semana hasta incluso un mes (dependiendo de la asignatura y del volumen de materia que se supone que tenemos que aprender en ese tiempo). Durante esa semana tenemos las clases sólo de esa asignatura, por lo que es completamente diferente a lo que tenemos aquí, en la UGR. En segundo lugar, las clases en la MUW se dividen en dos partes. La mayoría de las veces empezamos el día con unos seminarios y luego vamos a las clases prácticas con pacientes. En sexto curso, las asignaturas que tenemos durante este año y nuestra situación también son completamente diferentes en la MUW. Para explicarlo mejor, tomemos como ejemplo las clases de "Pediatria". Las clases de esta asignatura las empezamos durante el tercer año y cada año posterior —cuarto, quinto y sexto— visitamos otro Departamento de Pediatria como hematología, neumología, etc. El examen de esta asignatura lo hacemos en la convocatoria de invierno o verano del sexto año. Lo mismo ocurre con ginecología, cirugía, fisiatría y medicina interna. Además, otra diferencia que he observado es el tema de las prácticas de verano. Obviamente, la secuencia de departamentos que los estudiantes polacos deben visitar y en los que deben hacer prácticas dependen individualmente de cada universidad, pero esos cambios no son radicales. Cada año, durante las vacaciones de verano se supone que pasamos cuatro semanas en determinados departamentos. Después del primer año practicamos el cuidado de los pacientes desde el punto de vista de la enfermería, después del segundo año visitamos el Servicio de Urgencias (SU) y las instituciones de Atención Primaria, después del tercer año es medicina interna, más tarde cirugía y pediatria y después del quinto año hacemos prácticas en el departamento de ginecología y anestesiología. A veces,

podemos pasar esas prácticas durante los campamentos de verano organizados por nuestros clubes. Y aquí viene otra diferencia entre nuestras universidades. Que yo sepa la UGR da la oportunidad a cada estudiante de acompañar a los médicos de la especialidad/departamento que quiera. Este enfoque es sin duda más individual, incluso diría que personalizado. En la MUW es un poco diferente. Tenemos clubes científicos con un amplio abanico de especialidades y departamentos diferentes. El "club" y sus reuniones están supervisados por los médicos. Las reuniones mensuales se parecen más o menos a los seminarios, pero suelen ser más breves: las puede dirigir el estudiante o un médico. Además, muchos clubes ofrecen talleres, por ejemplo, de sutura o técnicas respiratorias (depende mucho del departamento en el que se organice el club). Además, los clubes ofrecen la oportunidad de unirse a los médicos

durante sus turnos. Por ejemplo, alguien que sea miembro del club de cirugía.

RESUMEN

Estudiar en la UGR tiene muchas similitudes con estudiar en MUW. Gracias a eso los primeros días de estar y estudiar aquí son más fáciles para el estudiante internacional (aquí hablo desde mi propia perspectiva). Aunque hay varias diferencias, la buena acogida de los estudiantes locales hacia los internacionales hace que esta transición sea más fácil y amigable. No tengo palabras para expresar lo agradecida que estoy por ello. Es increíble ver que es posible estudiar medicina de más de una manera. Creo que eso es lo que la hace tan única y la desarrolla individualmente.



ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Factores del conductor asociados a la mortalidad precoz de los ciclistas tras una colisión

Marín-Burdallo, Inés^{1,2}; Granados-Fernández, Javier^{2*}; Jiménez-González Sonia^{1,2}

¹Dpto. de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada

²Academia de Alumnos Internos

*Autor de correspondencia: javigf2011@gmail.com

Fecha de recepción: 26/02/2024

Fecha de revisión: 01/03/2024

Fecha de aceptación: 26/04/2024

Resumen

Introducción: El aumento del uso de la bicicleta como medio de transporte en España ha generado preocupación por la seguridad vial, especialmente en colisiones con vehículos a motor.

Objetivos: Analizar las características de los conductores involucrados en accidentes mortales con ciclistas y examinar las variables relacionadas con estos conductores que puedan influir en el desarrollo de colisiones fatales.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional longitudinal utilizando datos de la Dirección General de Tráfico entre 2014 y 2021. Se evaluaron mediante un análisis descriptivo variables sociodemográficas, lugar de la colisión y la producción de infracciones por parte de conductores y ciclistas. Se realizó un análisis bivariante con pruebas de asociación como la T de Student y el test de Chi-cuadrado para estudiar factores del conductor asociados a la mortalidad precoz de los ciclistas.

Resultados: El análisis descriptivo mostró que el 66,89% de los conductores involucrados en colisiones mortales con ciclistas eran hombres, y el 44,22% cometieron infracciones. La mayoría de las colisiones ocurrieron en zonas urbanas (76,34%). Los factores del conductor asociados con la mortalidad de los ciclistas en los 30 días posteriores a la colisión fueron: el sexo masculino y la colisión en autovía ($p < 0,05$).

Conclusiones: Los resultados sugieren que el sexo masculino del conductor y las colisiones en autovía son factores asociados a la mortalidad precoz en colisiones entre vehículos y ciclistas.

Palabras clave: Accidente de tráfico, colisión, automóviles, ciclismo, ciclista, registros de mortalidad

Abstract

Introduction: The increased use of bicycles as a mean of transport in Spain has raised concerns about road safety, especially in collisions with motor vehicles.

Objectives: To analyze the characteristics of drivers involved in fatal crashes involving cyclists and to examine the variables related to these drivers that may influence the development of fatal crashes.

Material and Methods: A longitudinal observational study was conducted using data from the *Dirección General de Tráfico* between 2014 and 2021. Sociodemographic variables, location of the collision and the production of infractions by drivers and cyclists were evaluated by means of a descriptive analysis. A bivariate analysis was performed with association tests such as Student's t-test and Chi-square test to study driver factors associated with early cyclist mortality.

Results: Descriptive analysis showed that 66,89% of drivers involved in fatal collisions with cyclists were male, and 44,22% committed violations. Most collisions occurred in urban areas (76,34%). Driver factors associated with cyclist fatalities in the 30 days after the collision were: male sex and highway collision ($p < 0,05$).

Conclusions: The results suggest that the male sex of the driver and highway collisions are factors associated with early mortality in collisions between vehicles and cyclists.

Keywords: Road traffic accident, collision, automobile, cycling, cyclist, mortality records

1. Introducción

El número de usuarios que utilizan la bicicleta semanalmente en España se encuentra en torno a los 9 millones (1). Se prevé un aumento de este dato debido al impulso a través de estrategias de fomento tanto a nivel nacional como europeo que se está llevando a cabo, tales como la Estrategia estatal por la bicicleta y el EU cycling strategy. Ambas sugieren, de acuerdo con la Agenda 2030, que el ciclismo no sólo es un medio de transporte con una menor huella de carbono, sino que además supone un beneficio para la salud de los usuarios (2,3). En contraposición, la conducción de vehículos a motor se ha convertido en una actividad cotidiana en la cual, desde sus inicios, se han registrado accidentes de tráfico (4) hasta llegar a la situación actual con una estimación de 1.350.000 muertes al año a nivel mundial por esta causa (5).

De los distintos accidentes registrados en las estadísticas, aquellos que involucran a ciclistas representan un número a tener en cuenta y suponen un problema de salud pública creciente en todo el mundo debido al mayor uso de la bicicleta en países desarrollados (6) además de que, en comparación con otros usuarios, los ciclistas tienen un mayor riesgo de resultar heridos en un accidente de tráfico (7), asociando este aumento en la accidentalidad de los ciclistas a múltiples factores como la meteorología, la iluminación o condiciones de la ruta (8). Varios estudios

han abordado situaciones específicas de conducción que provocan accidentes como, por ejemplo, las rutinas aprendidas por los conductores, que pueden no tener en cuenta a un ciclista y las expectativas de los ciclistas, que pueden interpretar incorrectamente el comportamiento del conductor (9,10). Las colisiones entre bicicletas y turismos son una de las situaciones con un resultado más grave (11).

Partiendo de lo expuesto con anterioridad han surgido una gran variedad de estudios centrados en la influencia del ciclista en el accidente de tráfico (3,12), pero son pocas las publicaciones centradas en las características de los conductores de vehículos a motor, por lo que un abordaje complementario basado en la descripción de factores del conductor que se asocian a una mayor siniestralidad vial permitiría contribuir a la escasa evidencia disponible a este respecto. Por tanto, el objetivo de este estudio es analizar las características de los conductores implicados en un accidente mortal de tráfico con un ciclista así como los factores de los conductores potencialmente asociados a los accidentes mortales con ciclistas.

2. Material y métodos

Este estudio se basó en las recomendaciones de la Guía STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) (13).

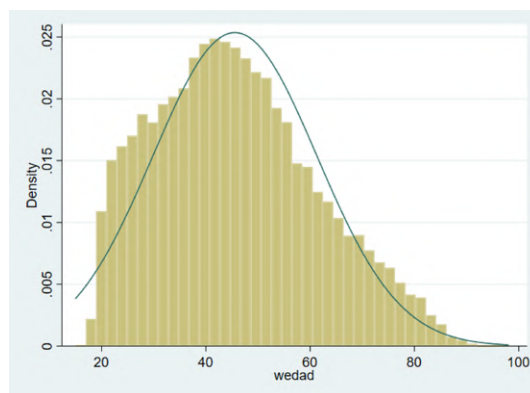


Figura 1.1. Histograma de la variable edad del conductor.

2.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional longitudinal con los casos notificados sobre accidentes de tráfico entre un conductor de un turismo y un ciclista durante 2014 y 2021 en España. Para calcular si el tamaño muestral fue suficiente para considerar los resultados válidos, se utilizó Epidat 3.1, con una confianza del 95%, utilizando como tamaño poblacional una población española de 48 millones de personas, con una proporción esperada del 0,9% y una precisión absoluta de 0,2%. Tras realizar el cálculo de tamaño muestral, para comprobar que la muestra

contenida en la base de datos garantizase buena potencia estadística, se obtuvo un tamaño de muestra mínimo de 8564 sujetos, siendo la base de datos del estudio suficiente para analizar y validar las hipótesis planteadas. Para buscar validez externa, se realizó un histograma (Figura 1.1) y una estimación de la densidad de Kernel (Figura 1.2) para comprobar que las variables cuantitativas seguían una distribución normal. Además se realizó un test de Shapiro-Wilk, obteniendo una $p < 0,001$. Los datos se ajustan a una distribución normal.

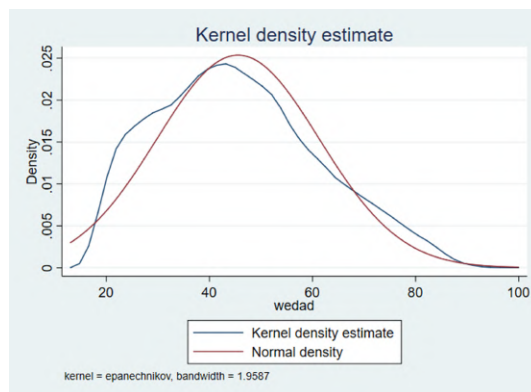


Figura 1.2. Representación gráfica de la estimación de la densidad de Kernel para la variable edad del conductor.

2.2 Fuentes de información y variables

Se recurrió a una base de datos procedente de la Dirección General de Tráfico (DGT). Los distintos datos fueron tomados a nivel nacional por la Guardia Civil de Tráfico en accidentes comprendidos entre los años 2014 y 2021. De todos los accidentes registrados durante esos años, sólo se emplearon aquellas colisiones en las que estuvo

involucrado un conductor de vehículo y un ciclista. Se recogieron variables sociodemográficas (edad y sexo tanto del conductor como del ciclista), lugar de la colisión (si fue en zona urbana o similares; o en autovía o autopista) y si se produjo alguna infracción por parte del conductor o del ciclista. También se estudió la variable muerte del ciclista durante los 30 días posteriores a la colisión.

Variables	n/x ¹	%/sd ²	datos faltantes n (%)
Ciclista			
Hombre	16648	82,07%	161 (0,79%)
Mujer	3475	17,13%	
Edad	38,09	17,33	600 (2,96%)
Fallecimiento	160	0,79%	0 (0,0%)
Infracción cometida	4804	23,68%	10262 (50,59%)
Conductor			
Hombre	13567	66,89%	138 (0,68%)
Mujer	6579	32,43%	
Edad	45,56	15,74	522 (2,6%)
Infracción cometida	8970	44,22%	8597 (42,38%)
Localización de la colisión			
Colisión en zona urbana o similar	15484	76,34%	0 (0,0%)
Colisión en autovía o autopista	4800	23,66%	

Tabla 1. Descripción de las características principales de la muestra

¹n/x: Cómputo de datos.

²%/sd: Porcentaje/desviación típica.

2.3 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo en el que se calculó la frecuencia absoluta y relativa de todas las variables cualitativas mientras que para aquellas que son cuantitativas se calculó la media y la desviación típica. Posteriormente, se realizó un análisis bivalente para identificar posibles

variables asociadas a la muerte del ciclista durante los 30 días posteriores a la colisión, empleando para ello el test de la T de Student (en variables cuantitativas) y el test de Chi-cuadrado (en variables cualitativas). No se realizó ninguna imputación de los datos faltantes. Se consideraron significativas asociaciones cuyo valor p fue menor de 0,05.

Se ha realizado un análisis estadístico multivariante con aquellas variables que han presentado significancia en el análisis bivariante, buscando evitar posibles interferencias entre las distintas variables. Todos los análisis estadísticos se realizaron con Stata SE v.15.0 (Statacorp®, College Station, TX, EEUU.).

2.4 Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Provincial de Granada, con fecha 06/03/2023 y código PI22/01094.

3. Resultados

3.1 Descripción de la muestra

El tamaño de la muestra fue de 20284 colisiones, cuyas características se encuentran reflejadas en la Tabla 1.

Variable	Defunción del ciclista n(%) / x(sd) ¹	No defunción del ciclista	Valor P
Sexo del conductor: Hombre	122 (76,30%)	13445 (67,30%)	0,016 ²
Sexo del conductor: Mujer	38 (23,75%)	6541 (32,73%)	
Edad del conductor	45,05 (17,94)	45,56 (15,72)	0,682 ³
Colisión en autovía	105 (65,63%)	4695 (23,33%)	<0,001 ²
Colisión en zona urbana	55 (34,38%)	15429 (76,77%)	
Infracción o error por parte del conductor	73 (67,59%)	8897 (76,85%)	0,024 ²

Tabla 2. Factores asociados con la mortalidad precoz de los ciclistas

¹n(%) / x(sd): Cómputo de datos, acompañado del porcentaje en relación a su total o la desviación típica.

²Valor p del test chi-cuadrado.

³Valor p del test t de student.

La edad media de los conductores involucrados fue de 45,56 años (66,89% hombres), mientras que la edad media de los ciclistas involucrados fue de 38,09 años (82,07% hombres). En relación a la variable “infracción cometida”, vemos que en un 23,68% de los accidentes es el ciclista quien cometió una infracción mientras que el conductor lo hizo en un 44,22% de los accidentes. En cuanto al lugar de la colisión, se produjo en un 76,34% de las ocasiones en vías urbanas o similares.

3.2 Factores del conductor asociados al fallecimiento del ciclista

En cuanto a los resultados del análisis bivariante que se muestran en la Tabla 2, se observó que el sexo masculino

del conductor se asoció con una mayor mortalidad precoz en ciclistas (p=0,016).

Se observó además una asociación entre la ubicación de la colisión y la probabilidad de fallecimiento del ciclista, siendo más frecuente la muerte en colisiones que tenían lugar en autovía (p<0,001).; y menos frecuente en aquellas colisiones en las que el conductor cometía una infracción (p=0,024). No se encontró asociación para el resto de variables. En cuanto a los resultados del análisis multivariante, que se muestran en la Tabla 3, se observó que las variables sexo masculino del conductor y colisión en autovía aumentan la probabilidad de el fallecimiento del ciclista a los 30 días de la colisión.

Variablas asociadas al conductor	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada ¹ (IC 95%)
Edad	1,00 (0,99-1,00)	1,00 (0,98-1,00)
Sexo (Varón)	1,56 (1,08-2,25)	1,57 (1,09-2,27)
Colisión en autovía	6,27 (4,52-8,71)	6,31 (4,53-8,79)
Infracción o error por parte del conductor	0,63 (0,42-0,94)	0,60 (0,40-0,90)

Tabla 3. Análisis multivariante. Modelo de regresión logística.

¹El modelo se ajustó para las variables del conductor: sexo, edad (varón), lugar de la colisión en autovía e infracción cometida por parte del conductor. La variable “desenlace” fue la muerte del ciclista durante los 30 días siguientes a la colisión.

4. Discusión

Este trabajo estudió los factores relacionados con el conductor que podrían influir en la muerte del ciclista tras una colisión. Los resultados obtenidos sugieren una asociación significativa entre colisionar con un conductor masculino que no comete una infracción en una autovía y la muerte del ciclista en los 30 días siguientes. Diversos estudios indican que el error humano es una de las principales causas de colisiones entre vehículos y ciclistas, en contraposición con los resultados obtenidos que no presentan una correlación entre la infracción y el desenlace fatal (14). Según estudios previos, se ha observado que la probabilidad de colisiones aumenta cuando el conductor tiene un tiempo de reacción prolongado en la frenada y un tiempo de aceleración reducido, factores que pueden estar asociados con la edad de los conductores de automóviles involucrados. Este hallazgo sugiere que la edad del conductor puede influir en la ocurrencia de colisiones con ciclistas (15). Se ha cuestionado la validez de las fuentes de datos utilizadas en estudios como el nuestro, especialmente en lo que respecta a la existencia de colisiones, pues se ha descrito una infraestimación de colisiones no mortales (12). Sin embargo, en el presente estudio, al enfocarse en la relación con la muerte del ciclista, es más probable que los casos sean notificados de manera precisa al existir una Orden Ministerial que regula la notificación de accidentes de tráfico con víctimas mortales o no (16,17). A diferencia de otros estudios (18) que reflejan que los conductores más ancianos suponen un riesgo menor de accidentes en general pero mayor en aquellos fatales, no encontramos una asociación significativa entre la edad del ciclista y/o del conductor y el desenlace fatal. Estas consideraciones resaltan la importancia de investigaciones adicionales para comprender mejor los factores que contribuyen a la mortalidad precoz en colisiones entre ciclistas y conductores de vehículos a motor. Una de las principales fortalezas de este estudio radica en el amplio tamaño muestral de la base de datos utilizada. Al tratarse de una base de datos nacional, la gran cantidad de datos disponibles proporciona gran potencia estadística. La procedencia de los datos a nivel nacional también constituye una ventaja para este estudio. Esta amplia cobertura geográfica permite abordar el fenómeno de manera integral y obtener una visión completa de los factores asociados a la mortalidad precoz en colisiones entre ciclistas y conductores. En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, una limitación importante es la falta de datos en algunas variables críticas, especialmente aquellas relacionadas con la presencia de infracciones de ambas partes, que puede introducir un sesgo de selección. La insuficiente cumplimentación de ciertas variables podría estar relacionada con la ambigüedad sobre la comisión de infracciones en el momento de la recogida de datos. Para solventar esta limitación se podría realizar un análisis

mediante imputación múltiple de datos. Otra limitación identificada es la posible falta de inclusión de variables importantes en la base de datos, como el uso de casco por parte del ciclista, el consumo de drogas y alcohol, la experiencia de conducción, el clima, velocidad del vehículo y otros factores de confusión potenciales. Cabría suponer que el número de muertes tanto en zonas urbanas como en autovía podría haberse visto afectado por la presencia de casco en el grupo de estudio, ya que en vía urbana no es obligatorio en mayores de 16 años (19). La ausencia de estas variables puede afectar la validez interna del estudio y sesgar los resultados.

5. Conclusiones

Para concluir este estudio y de acuerdo con los resultados derivados del análisis de la base de datos, podemos determinar la importancia del sexo del conductor y del lugar de la colisión en el desarrollo de accidentes con ciclistas generando una mayor mortalidad precoz cuando los conductores del vehículo son hombres, así como cuando el accidente ocurre en autovía. No obstante, sería necesario ampliar este estudio con otras variables, o reproducirlo en diferentes poblaciones. Para futuros estudios podrían tenerse en cuenta aspectos relacionados con el coche involucrado en la colisión, como la potencia o el tiempo de frenada.

Declaraciones

Agradecimientos

Los autores agradecen a Mario Rivera Izquierdo, Pablo Redruello Guerrero, Manuel González Alcaide y Alejandro Verdejo Iáñez por su asesoramiento en la elaboración del artículo; y al Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública por la cesión de la base de datos con la que se ha trabajado.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Estrategia Estatal por la bicicleta — Estrategia de Movilidad Segura, Sostenible y Conectada 2030 [Internet]. [citado 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://esmovilidad.transportes.gob.es/estrategia-estatal-por-la-bicicleta>
2. Ministerio de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030 - Conoce la Agenda [Internet]. [citado 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.mdsocialesa2030.gob.es/index.htm>
3. Díaz Fernández P, Lindman M, Isaksson-Hellman I, Jeppsson H, Kovaceva J. Description of same-direction car-to-bicycle crash

- scenarios using real-world data from Sweden, Germany, and a global crash database. *Accid Anal Prev.* 2022;168:106587.
4. Goniewicz K, Goniewicz M, Pawłowski W, Fiedor P. Road accident rates: strategies and programmes for improving road traffic safety. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42(4):433-8.
 5. Febres JD, Mariscal MÁ, Herrera S, García-Herrero S. Pedestrians' Injury Severity in Traffic Accidents in Spain: A Pedestrian Actions Approach. *Sustainability.* 2021;13(11):6439.
 6. Martínez-Ruiz V, Jiménez-Mejías E, Luna-del-Castillo J de D, García-Martín M, Jiménez-Moleón JJ, Lardelli-Claret P. Association of cyclists' age and sex with risk of involvement in a crash before and after adjustment for cycling exposure. *Accid Anal Prev.* 2014;62:259-67.
 7. Martínez-Ruiz V, Lardelli-Claret P, Jiménez-Mejías E, Amezcua-Prieto C, Jiménez-Moleón JJ, Luna del Castillo J de D. Risk factors for causing road crashes involving cyclists: An application of a quasi-induced exposure method. *Accid Anal Prev.* 2013;51:228-37.
 8. Aldred R, García-Herrero S, Anaya E, Herrera S, Mariscal MÁ. Cyclist Injury Severity in Spain: A Bayesian Analysis of Police Road Injury Data Focusing on Involved Vehicles and Route Environment. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;17(1):96.
 9. Räsänen M, Summala H. Attention and expectation problems in bicycle-car collisions: an in-depth study. *Accid Anal Prev.* 1998;30(5):657-66.
 10. Gohl I, Stoll J, Wisch M, Nitsch V, Schneider A. Car-to-cyclist accidents from the car driver's point of view. 2019.
 11. Isaksson-Hellman I, Werneke J. Detailed description of bicycle and passenger car collisions based on insurance claims. *Saf Sci.* 2017;92:330-7.
 12. Branion-Calles M, Götschi T, Nelson T, Anaya-Boig E, Avila-Palencia I, Castro A, et al. Cyclist crash rates and risk factors in a prospective cohort in seven European cities. *Accid Anal Prev.* 2020;141:105540.
 13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 2007;335(7624):806-8.
 14. Jurecki RS, Stańczyk TL. Driver reaction time to lateral entering pedestrian in a simulated crash traffic situation. *Transp Res Part F Traffic Psychol Behav.* 2014;27:22-36.
 15. Zhao Y, Miyahara T, Mizuno K, Ito D, Han Y. Analysis of car driver responses to avoid car-to-cyclist perpendicular collisions based on drive recorder data and driving simulator experiments. *Accid Anal Prev.* 2021;150:105862.
 16. Ministerio del Interior. Orden INT/2223/2014, de 27 de octubre, por la que se regula la comunicación de la información al Registro Nacional de Víctimas de Accidentes de Tráfico. [Internet]. Orden INT/2223/2014 2014 p. 15. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/o/2014/10/27/int2223/con>
 17. interior D Ministerio. Comunicación de accidentes de tráfico [Internet]. [citado 7 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.dgt.es/nuestros-servicios/para-ayuntamientos-y-otras-administraciones/comunicacion-de-accidentes-de-traffic/>
 18. Lyman S, Ferguson SA, Braver ER, Williams AF. Older driver involvements in police reported crashes and fatal crashes: trends and projections. *Inj Prev.* 2002;8(2):116-20.
 19. BOE-A-2015-11722 Real Decreto Legislativo 6/2015, de 30 de octubre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley sobre Tráfico, Circulación de Vehículos a Motor y Seguridad Vial. [Internet]. [citado 7 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-11722>



ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Asociación entre tratamiento inmunosupresor y la ausencia de respuesta vacunal frente a VHB

Olechowska, Nikola K.^{1,2}; González-Blanco, Inés^{1,*}; Raya-Porres, Manuel^{1,2}

¹Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

²Academia de Alumnos Internos de la Universidad de Granada

*Autor de correspondencia: inesgonzalezblanco2@gmail.com

Fecha de recepción: 26/02/2024

Fecha de revisión: 01/03/2024

Fecha de aceptación: 26/04/2024

Resumen

Introducción: El virus de la hepatitis B (VHB) constituye un gran desafío en la sociedad actual, ya que esta enfermedad tiene graves consecuencias en la salud pública. Existen vacunas disponibles para evitar la transmisión, sin embargo, la medicina debe enfrentar el desafío representado por el gran porcentaje de no respondedores a la vacuna contra el VHB. El objetivo de este estudio fue evaluar los factores predisponentes de la respuesta a la vacuna contra el VHB en los pacientes del Hospital Clínico San Cecilio, incluyendo a los inmunocomprometidos.

Material y Métodos: En este estudio observacional longitudinal incluyó a los pacientes que fueron vacunados frente al VHB en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Se realizó un análisis descriptivo, un análisis bivariante y un análisis multivariante por regresión logística. Se aceptó asociación para $p < 0,050$ y se expresaron los resultados mediante Odds Ratio con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se han analizado los posibles factores asociados a la respuesta vacunal del VHB en una muestra de 289 pacientes. Se realizó un análisis bivariante, con aquellas variables que se encontró asociación se realizó un análisis multivariante por regresión logística. Se halló asociación entre la ausencia de respuesta vacunal y los pacientes inmunocomprometidos (OR=2,95; IC95%:1,59-5,48), el tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores (OR=2,31; IC95%:1,28-4,18), el tabaquismo (OR=2,73; IC95%:1,27-5,84) y la edad avanzada (OR=1,06; IC95%:1,03-1,08). No se observó asociación entre la respuesta vacunal y el sexo del paciente.

Conclusiones: Los resultados sugieren asociación entre la ausencia de respuesta vacunal y pacientes con edad avanzada, tabaquismo y el tratamiento inmunosupresor y con anticuerpos monoclonales inmunosupresores. Es necesaria una mayor investigación de la vacuna frente al VHB en pacientes inmunocomprometidos como población vulnerable.

Palabras clave: Vacuna VHB, Inmunosupresión, Factores de riesgo, VHB, Respuesta vacunal

Abstract

Introduction: Hepatitis B virus (HBV) is a major challenge in today's society, as the disease has serious public health consequences. Vaccines are available to prevent transmission, however, medicine is challenged by the large percentage of HBV vaccine non-responders. The aim of this study was to evaluate the predisposing factors for HBV vaccine response in patients at the Hospital Clínico San Cecilio, including immunocompromised patients.

Material and Methods: This longitudinal observational study included patients who were vaccinated against HBV at the Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Descriptive analysis, bivariate analysis and multivariate analysis by logistic regression were performed. Association was accepted for $p < 0.050$ and results were expressed as Odds Ratio with 95% confidence interval.

Results: Possible factors associated with HBV vaccine response were analysed in a sample of 289 patients. A bivariate analysis was performed. A multivariate analysis by logistic regression was performed for those variables for which an association was found. Associations were found between lack of vaccine response and immunocompromised patients (OR=2.95; 95%CI:1.59-5.48), treatment with immunosuppressive monoclonal antibodies (OR=2.31; 95%CI:1.28-4.18), tobacco smoking (OR=2.73; 95%CI:1.27-5.84) and older age (OR=1.06; 95%CI:1.03-1.08). No association was observed between vaccine response and patient sex.

Conclusions: The results suggest an association between lack of vaccine response and patients with advanced age, tobacco smoking and immunosuppressive treatment and immunosuppressive monoclonal antibodies. Further investigation of HBV vaccination in immunocompromised patients as a vulnerable population is needed.

Keywords: HBV Vaccine, Immunosuppression, Risk factors, HBV, Vaccine response

1. Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus de ADN circular de la familia *Hepadnaviridae* (1). El VHB constituye una causa de enfermedades hepáticas de corta o larga duración que puede cronificarse, especialmente en edad infantil (en lactantes y en niños menores de 5 años). Las hepatitis cronificadas pueden dar lugar a un gran riesgo de morbimortalidad por cirrosis, fallo hepático y carcinoma hepatocelular (2). El VHB se transmite a través del contacto con líquidos corporales de una persona infectada como la sangre, la saliva, los fluidos vaginales y el semen e, incluso, puede ser transmitida de forma perinatal de una madre a su hijo (3). La eliminación del virus del organismo tras la infección representa un desafío significativo mediante los tratamientos actuales (4). Es por ello que el VHB constituye un problema de salud global, con una incidencia de 2 mil millones de personas que padecen o han padecido la enfermedad y provocando un millón de muertes al año (2). En este contexto, la administración vacunal es fundamental para prevenir la transmisión de esta enfermedad (3).

Las vacunas frente al VHB están constituidas por la principal proteína de superficie del virus (AgHBs), tales como Engerix-B, HBVaxpro y otras, y presentan una eficacia de entre un 90-100% (5). Sin embargo, la ausencia de respuesta a la vacunación es una realidad que dificulta la inmunización de la población frente a este virus (6). Los factores de riesgo asociados con la falta de respuesta a la vacunación son el envejecimiento, sobrepeso, género masculino, tabaquismo (más de 20 cigarrillos diarios) y el consumo de alcohol, independientemente de la cantidad

ingerida (7). A estos factores de riesgo hay que sumarles el estado del sistema inmune del paciente, que condiciona en gran medida la respuesta vacunal (8).

Todos los individuos están expuestos a la posibilidad de contraer una infección por el VHB, por lo que hay que tener en cuenta especialmente a aquellos pacientes que, por enfermedades predisponentes como cáncer o espondiloartritis reciban una terapia inmunosupresora que induzca un estado de indefensión frente al VHB. En estos casos, puede incluso ser necesaria la administración de una mayor dosis de vacunas (4). Sin embargo, se trata de una cuestión muy poco esclarecida, por lo que se plantea la necesidad de abordar nuevas líneas de investigación que aclaren los factores de riesgo de la ausencia de respuesta vacunal.

Los pacientes inmunocomprometidos sin profilaxis contra el VHB, debido a tratamientos como quimioterapia, corticosteroides o anticuerpos monoclonales, presentan un riesgo sustancial (20-50%) de reactivación del VHB, pudiendo desencadenar hepatitis o insuficiencia hepática aguda (9,10). Por tanto, es imprescindible identificar los factores de riesgo específicos de esta población y evaluar posibles interferencias de los tratamientos con anticuerpos monoclonales inmunosupresores, utilizados actualmente en la inmunosupresión, sobre la respuesta vacunal (9,10).

El objetivo de este trabajo fue evaluar los factores asociados a la respuesta vacunal frente al VHB, incluyendo el efecto de la inmunosupresión, en pacientes que acuden a la consulta de vacunación del Hospital Clínico San Cecilio.

2. Material y métodos

Este estudio se basó en las recomendaciones de la guía STROBE (*Strengthening The Reporting of Observational studies in Epidemiology*).

2.1. Diseño y ámbito de estudio

Se diseñó un estudio observacional longitudinal que incluyó a todos los pacientes que fueron vacunados frente al VHB en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Los criterios de inclusión en el estudio fueron acudir a la consulta de vacunación especializada, bien por inmunodepresión, control laboral o derivación de otro especialista, y aceptar voluntariamente la participación en el estudio. Por ello, se excluyeron a aquellos pacientes que no quisieron participar voluntariamente, o a aquellos que siendo menores de edad no contaron con la aprobación de su tutor legal. Además, se excluyeron a aquellos pacientes que no estaban en disposición de comprender los objetivos del estudio, por síntomas de demencia o por padecer una enfermedad psiquiátrica diagnosticada que impide la

comprensión.

2.2. Fuentes de información y variables

La información se obtuvo de las Historias Clínicas (módulo de Estación Clínica de Diraya (R)) de los pacientes que acudieron a la vacunación frente al VHB, así como de las distintas pruebas que se les realizó durante la consulta especializada de vacunación del paciente inmunodeprimido en el servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Ningún dato fue autorreportado. Se recogieron variables sociodemográficas, variables clínicas y variables de inmunidad. Entre las variables de inmunidad se estudiaron la edad y el sexo. Con respecto a las variables clínicas se valoraron las siguientes enfermedades: espondiloartritis, enfermedad digestiva, enfermedad dermatológica, enfermedad pulmonar, esplenectomía, trasplante, cáncer, diálisis renal y enfermedad autoinmune. Finalmente, se trabajaron con las variables de inmunidad, concretamente con inmunosupresión, tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores y ausencia de respuesta vacunal.

Variables	n/x*	%/sd**
Edad (x, sd)	47,85	14,68
Sexo (mujer) (n, %)	174	59,59
Tabaquismo (n, %)	95	52,20
Espondiloartritis (n, %)	69	23,63
Enfermedad Digestiva (n, %)	63	21,58
Enfermedad Dermatológica (n, %)	48	16,44
Enfermedad Pulmonar (n, %)	3	1,03
Esplenectomía (n, %)	1	0,34
Transplante (n, %)	4	1,37
Cáncer (n, %)	3	1,03
Diálisis renal (n, %)	24	8,22
Enfermedad Autoinmune (n, %)	19	6,51
Inmunosupresión (n, %)	143	48,97
Anticuerpos Monoclonales Inmunosupresores (n, %)	99	33,90

Tabla 1. Análisis descriptivo de la muestra.

*n = frecuencia absoluta; x = media.

**% = frecuencia relativa; sd = desviación estándar.

2.3. Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el programa de análisis estadístico StataCorp® versión 15.0. Se realizaron análisis descriptivos (univariantes) para las variables de interés, se obtuvieron frecuencias absolutas (n) y relativas (%) para variables cualitativas, y medias (x) y desviaciones típicas (s) para variables cuantitativas. A continuación, se realizaron análisis bivariantes para valorar diferencias con respecto a la variable de desenlace (ausencia de respuesta

vacunal). Para variables cualitativas, se utilizó el test chi-cuadrado, y para variables cuantitativas (comparación de medias) se utilizó el test T de Student, tras comprobar las condiciones de aplicación. En caso de no cumplir las condiciones de aplicación para el test chi-cuadrado (existencia de menos de 5 sujetos en, al menos, el 20% de las casillas), se utilizó el test exacto de Fisher.

Por último, ante la sospecha de existencia de factores

de confusión, se decidió ajustar mediante un modelo de regresión logística multivariante, se utilizó la respuesta a la vacunación como variable desenlace (cualitativa dicotómica). Como variables independientes se estudiaron las principales variables candidatas a factores de confusión de la respuesta vacunal, que se observaron en el análisis bivariante. La Tabla 3 resume los principales resultados al ajustar por edad, sexo, tabaquismo, tratamiento de anticuerpos monoclonales inmunosupresores, inmunosupresión y espondiloartritis. Se expresó la asociación mediante valor $p < 0,050$ y valores

de Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza al 95%.

2.4. Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Provincial de Granada con fecha 20/01/2020 y código de aceptación 0140-N-20. Se contó con el consentimiento informado de cada paciente. Además, se eliminaron los datos que pudieran identificar al paciente, por lo que se obtuvo una base de datos anonimizada. Se cumplieron las condiciones para llevar a cabo una investigación humana expresadas en la Declaración de Helsinki.

VARIABLES	Respondedores a vacuna (213)	No respondedores a vacuna (76)	P-valor
Edad (x, sd)**	45 (14,55)	55 (12,55)	<0,001 ¹
Sexo (mujer) (n, %)*	128 (59,53)	46 (60,53)	0,880 ²
Tabaquismo (n, %)*	56 (44,44)	39 (70,91)	0,001 ²
Espondiloartritis (n, %)*	40 (18,60)	29 (38,16)	0,001 ²
Enfermedad Digestiva (n, %)*	46 (21,40)	17 (27,37)	0,859 ²
Enfermedad Dermatológica (n, %)*	40 (18,60)	7 (9,21)	0,056 ²
Enfermedad Pulmonar (n, %)*	1 (0,47)	2 (2,63)	0,168 ³
Esplenectomía (n, %)*	1 (0,47)	0 (0,00)	1 ³
Transplante (n, %)*	3 (1,40)	1 (1,32)	1 ³
Cáncer (n, %)*	1 (0,47)	2 (2,63)	0,168 ³
Diálisis renal (n, %)*	18 (8,37)	6 (7,89)	0,897 ²
Enfermedad Autoinmune (n, %)*	11 (5,12)	8 (10,53)	0,101 ²
Inmunosupresión (n, %)*	90 (41,86)	53 (69,74)	<0,001 ²
Anticuerpos Monoclonales Inmunosupresores (n, %)*	61 (28,37)	38 (50,00)	0,001 ²

Tabla 2. Respondedores a la vacuna frente al VHB y variables asociados.

¹ Valor p t de Student tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

² Valor p chi-cuadrado tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

³ Valor p del test exacto de Fisher tras haber comprobado que no se cumplen las condiciones para poder aplicar el test chi-cuadrado.

* n = frecuencia absoluta; x = media. ** % = frecuencia relativa; sd = desviación estándar.

3. Resultados

En este estudio se ha trabajado con un tamaño muestral de 289 pacientes de entre 14 y 82 años. La Tabla 1 describe las variables sociodemográficas, clínicas y de inmunidad de la respuesta vacunal frente al VHB de los participantes. La edad media de los pacientes fue de 47,85 años, con una desviación típica de 14,67 años. Respecto a estas 289 personas, 174 (59,59%) fueron mujeres y 95 (52,20%) personas se registraron con hábitos tabáquicos o con antecedentes de consumo de tabaco. Un total de 213 (73,70%) personas respondieron a la vacuna frente a un 76 (26,30%) que no respondieron a la vacuna. De

todos los pacientes, 69 (23,63%) tenían espondiloartritis, 63 (21,58%) pacientes tenían una enfermedad digestiva, 48 (16,44%) sufrían una enfermedad dermatológica, 3 (1,03%) sufrían enfermedad pulmonar y 19 (6,51%) padecían una enfermedad autoinmune. Asimismo, 4 (1,37%) pacientes se sometieron a un trasplante, 1 (0,34%) persona se sometió a una esplenectomía, 3 (1,03%) padecían un cáncer y 24 (8,22%) estaban siendo sometidos a diálisis renal. De todos los pacientes, 143 (48,97%) estaban inmunodeprimidos y 99 (33,90%) estaban en tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores. Tras el estudio estadístico, los datos vislumbran que solo un

62,90% de los pacientes inmunodeprimidos desarrollan respuesta vacunal, frente a un 84,50% de los pacientes no inmunodeprimidos. Entre los pacientes a los que se les administró la vacuna frente al VHB, se observó asociación entre la respuesta vacunal y las siguientes variables: edad ($p<0,001$), tabaquismo ($p=0,001$), espondiloartritis ($p=0,001$), inmunosupresión ($p<0,001$) y anticuerpos

monoclonales inmunosupresores ($p=0,001$). Para el resto de las variables estudiadas no se observó asociación con la respuesta vacunal, como se puede observar en la Tabla 2.

Por otro lado, se hizo un análisis multivariante para las variables con las que se encontró asociación en el análisis bivariante, como se puede observar en la Tabla 3.

VARIABLES	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)*	Valor p
Sexo (mujeres)	1,07 (0,63-1,84)	1,00 (0,56-1,79)	0,990
Edad	1,06 (1,03-1,08)	1,06 (1,03-1,08)	<0,001
Tabaquismo	2,98 (1,50-5,90)	2,73 (1,27-5,84)	0,010
Anticuerpos Monoclonales	2,48 (1,44-4,27)	2,31 (1,28-4,16)	0,005
Inmunosupresores (n, %)*			
Espondiloartritis	2,73 (1,53-4,86)	2,33 (1,24-4,36)	0,008
Inmunosupresión	3,15 (1,80-5,52)	2,95 (1,59-5,48)	0,001

Tabla 3. Análisis multivariante. Modelo de regresión logística.

*El modelo se ajustó para las variables sexo y edad. Y la variable desenlace fue la ausencia de respuesta vacunal.

El sexo continuó sin asociarse a la ausencia de respuesta vacunal, la OR fue 1 (IC al 95%, 0,56-1,79). En el resto de las variables se encontró la existencia de asociación. Para la edad, la OR fue 1,06 (IC 95%, 1,03-1,08), en el tabaquismo la OR fue 2,73 (IC 95%, 1,27-5,84), en el tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores la OR

fue 2,31 (IC 95%, 1,28-4,18), en la espondiloartritis la OR fue 2,33 (IC 95%, 1,28-4,36) y, por último, en la inmunosupresión la OR fue 2,95 (IC 95%, 1,59-5,48). Todas las variables fueron ajustadas por sexo y edad. Estos valores se pueden ver representados gráficamente en la Figura 2.

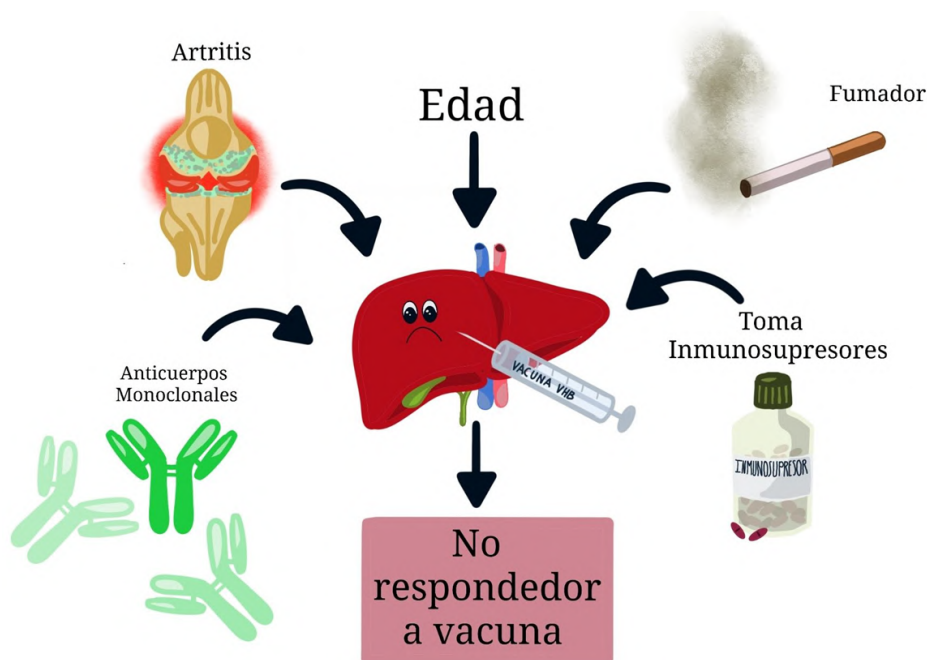


Figura 1. Factores de riesgo para la ausencia de respuesta vacunal del VHB.

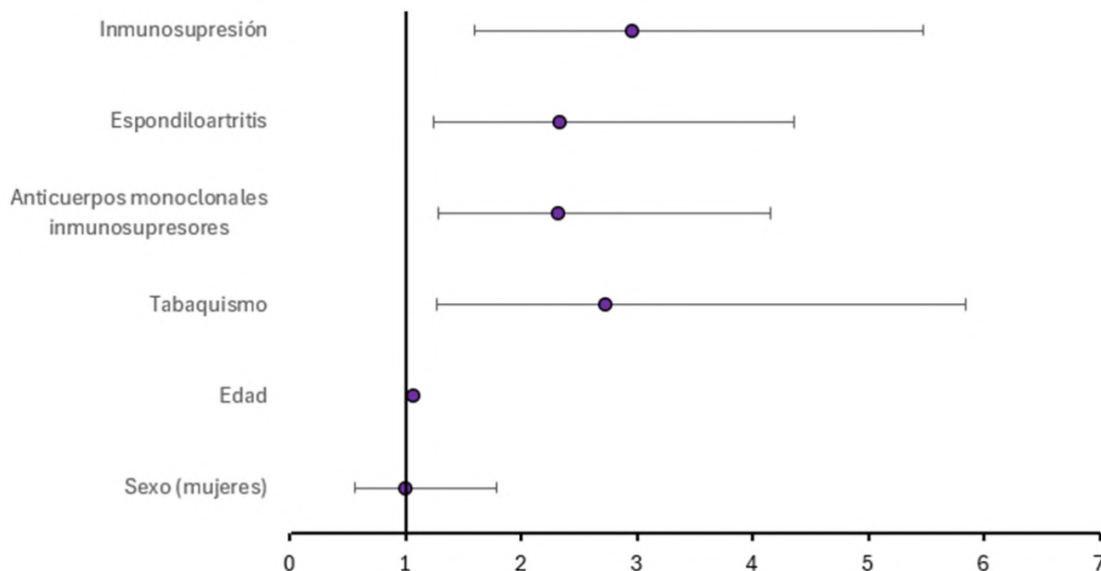


Figura 2. Análisis multivariante en forma gráfica.

4. Discusión

Este estudio planteó la asociación de la ausencia de respuesta vacunal de los pacientes. Los resultados obtenidos sugieren que es más probable no responder a la vacuna cuanto mayor sea la edad del paciente, si tiene hábito tabáquico, padece espondiloartritis o está tratado con inmunosupresores o anticuerpos monoclonales inmunosupresores. En la Figura 3 se representa el porcentaje de respuesta a la vacuna y la ausencia de respuesta a la vacuna del VHB en función de los factores para los que se encontró asociación.

En el análisis multivariante de este estudio se ha observado que la edad es un factor que influye en la ausencia de respuesta vacunal. Como se plantea en varios artículos, las edades extremas condicionan en gran medida la respuesta, dada la ineficacia en la producción de anticuerpos frente a la vacuna. Esto se debe a que tanto la respuesta humoral como celular decaen, lo que favorece la aparición de nuevas patologías, mayor tendencia a infecciones y una menor respuesta a diferentes vacunas, entre ellas la vacuna contra el VHB (11–13). En su trabajo Van Der Meeren et al. comparan diferentes artículos para ver la respuesta vacunal con respecto a la edad (12). Los autores muestran que se consigue una seroprotección del 90% hasta los 49 años, y cae hasta el 80% a los 60 años (12). Por otra parte, en este estudio no se ha encontrado asociación ($p=0,880$; $OR=1$) entre el ser varón y el no desarrollar una respuesta a la vacuna, en contraposición con los resultados obtenidos en otros artículos (7,14).

El tabaquismo también afecta a la ausencia de respuesta

vacunal. Esto posiblemente se deba al efecto negativo del tabaco, ya que la nicotina da lugar a un compromiso en la producción y función de los linfocitos T (14–16).

Se encontró una asociación entre los pacientes inmunodeprimidos y la ausencia de respuesta vacunal, dado que al inhibir su sistema inmune este es incapaz de desarrollar anticuerpos o de que estos sean eficientes. Esto implica que, pese a exponer a un individuo al VHB, este no va a poder preparar una defensa frente a este virus y podría contagiarse. Esta inhibición del sistema inmune también explica la predisposición de los pacientes que padecen espondiloartritis a no responder a la vacuna. Esto se debe principalmente a que los corticosteroides inducen en el individuo un estado de inmunosupresión. Estos corticoides son utilizados frecuentemente en el tratamiento de la espondiloartritis, y como dificultan el desarrollo de anticuerpos, esto justifica la ausencia de respuesta vacunal (17,18).

Respecto al tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores, resulta razonable que se muestre relación entre la ausencia de respuesta vacunal y la administración de anticuerpos monoclonales inmunosupresores. Los tratamientos con los anticuerpos monoclonales inmunosupresores están diseñados para inducir inmunosupresión en pacientes trasplantados o con patologías inmunitarias o autoinmunes. Estos fármacos aminoran notablemente la función del sistema inmune, dificultando el desarrollo de la inmunidad específica en dichos pacientes, e impidiendo desarrollar memoria inmunitaria para la respuesta a la vacuna con antígenos de superficie del virus B (19). Hwang, J. P. et al. indican

que en pacientes administrados con rituximab anti-CD20 se observa una fuerte respuesta inmunosupresora que se relaciona con un mayor riesgo de reactivación del VHB en pacientes con la enfermedad resuelta y mayor riesgo de cronificar la infección (20). En el estudio de Okay, G. et al. respaldan el efecto de otros anticuerpos monoclonales inmunosupresores, infliximab y certolizumab, relacionados significativamente con la falta de respuesta vacunal (21).

Estas referencias respaldan la relación entre el tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores y la ausencia de respuesta vacunal hallada en el Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

Tras realizar el análisis multivariante no se identificaron factores de confusión que alteraran los resultados de este estudio.

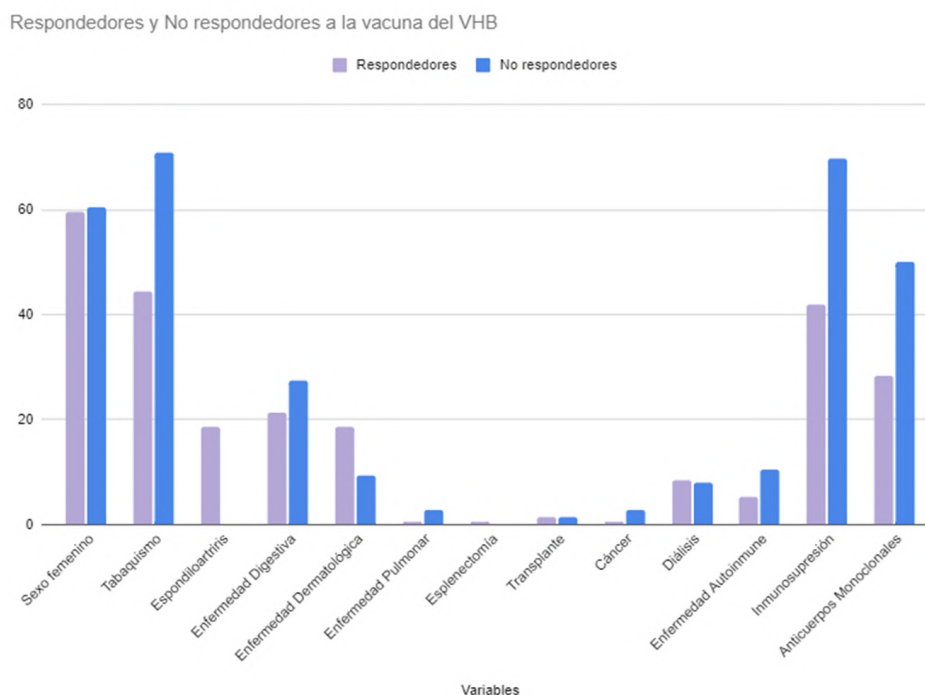


Figura 3. Respondedores y no respondedores a la vacuna según el tipo de variable.

5. Limitaciones del estudio

En la realización de este estudio se han encontrado algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra fue de 289 personas, lo que se ha considerado una muestra reducida. Además, esta población era exclusiva del Hospital San Cecilio de Granada, por lo que los resultados no son extrapolables al resto de la población. En segundo lugar, en este estudio no se tuvieron en cuenta variables de confusión en la respuesta vacunal como el tipo de anticuerpo monoclonal que se utilizó para el tratamiento, el tipo de vacuna o incluso las variaciones en su pauta de administración. Tampoco se ha clasificado la respuesta vacunal en función del tipo de inmunosupresor que se ha utilizado o la influencia de una posible dosis de refuerzo en aquellos pacientes que no han desarrollado una respuesta vacunal óptima.

Consideramos que se podrían haber incluido otras variables que podrían haber influido en la respuesta vacunal, como el alcoholismo o el sobrepeso (4,7,8). A su vez, la enfermedad dermatológica cuyo p valor ($p=0,056$) está muy cerca de ser significativo estadísticamente, lo que nos lleva a pensar que si se ampliase la muestra podría esclarecer una asociación entre esta patología y la ausencia de respuesta vacunal, como se explica en otro artículo (22). Hay que recalcar la presencia de limitaciones propias de la metodología estadística utilizada, así como la presencia de potenciales confusores no medidos. Por ello, es importante plantear la necesidad de realizar nuevas líneas de investigación que aborden estas variables para poder conocer en profundidad cómo afectan a la respuesta vacunal.

La principal fortaleza de este estudio es que se ha conseguido poder reafirmar información de los factores de riesgo para no responder a la vacuna en la población general

mediante la realización de un test multivariante. Además, ha permitido obtener información útil sobre los factores de riesgo que afectan a los pacientes del Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

6. Conclusiones

En este estudio se ha planteado la asociación entre la ausencia de respuesta vacunal frente al VHB y la edad avanzada, el tabaquismo, padecer espondiloartritis, tomar inmunosupresores y el tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores en pacientes del Hospital Clínico San Cecilio de Granada. Se han aclarado algunos de los factores que limitan la respuesta vacunal frente al VHB. Sin embargo, es necesario la realización de nuevos estudios que se centren en la respuesta vacunal contra el VHB en los pacientes inmunodeprimidos, ya que se trata de un grupo poblacional vulnerable.

Declaraciones

Agradecimientos

Queremos agradecer al Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada por habernos confiado esta base de datos, al curso “Publicación de Artículos Biomédicos” por habernos ilustrado en la elaboración de este trabajo y avivar en nosotros la intensa llama del amor por la investigación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Moreno D, Alegre F, García-González N. Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27:7-16.
2. Sacchetto MSL da S, Barros SSLV, Araripe T de A, Silva AM, Faustino SKM, da Silva JMN. Hepatitis B: Knowledge, Vaccine Situation and Seroconversion of Dentistry Students of a Public University. *Hepat Mon*. 2013;13(10).
3. Hepatitis B [Internet]. [citado 2024 Mar 17]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
4. Doi H, Kanto T. Factors influencing the durability of hepatitis B vaccine responses. *Vaccine*. 2021;39(36):5224-30.
5. Ministerio de Sanidad - Áreas - Salud pública - Prevención de la salud - Vacunaciones - Programa vacunación - Hepatitis B - Profesionales Sanitarios - Vacunas [Internet]. [citado Mar 17 2024]. Disponible en:

<https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/profesionales/hepatitisB.htm>

6. Khaimova R, Fischetti B, Cope R, Berkowitz L, Bakshi A. Serological response with Heplisav-B® in prior Hepatitis B vaccine non-responders living with HIV. *Vaccine*. 2021;39(44):6529-34.
7. Tolosa Martínez N, Tenías Burillo JM, Pérez Bermúdez B, Sanchis Álvarez JB. Factores asociados a una respuesta inadecuada a la vacunación contra la hepatitis B en personal sanitario. *Rev Esp Salud Pública*. 1998;72(6):509-15.
8. Aguilar-Urbina EW, García-Tello AV, Hilario-Vargas J, Concepción-Urteaga LA, Maguiña-Vargas C. Factores asociados a respuesta inadecuada a la vacuna de hepatitis B en pacientes con VIH. *Rev Gastroenterol Perú*. 2019;39(3):252-7.
9. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-9.
10. Kitt E, Hayes M, Cardenas AM, Green AM. Interpretation and management of positive anti-hepatitis B core antibody tests in immunocompromised pediatric patients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2019;21(3):13074.
11. Fisman DN, Agrawal D, Leder K. Effect of Age on Immunologic Response to Recombinant Hepatitis B Vaccine: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(11):1368-75.
12. Van Der Meeren O, Crasta P, Chevart B, De Ridder M. Characterization of an age-response relationship to GSK's recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults: An integrated analysis. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(7):1726-9.
13. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(11):659-66.
14. Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Sci Rep*. 2016;6:27251.
15. Barbour SE, Nakashima K, Zhang JB, Tangada S, Hahn CL, Schenkein HA, et al. Tobacco and smoking: environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol*. 1997;8(4):437-60.
16. Johnson JD, Houchens DP, Kluwe WM, Craig DK, Fisher GL. Effects of Mainstream and Environmental Tobacco Smoke on the Immune System in Animals and Humans: A Review. *Crit Rev Toxicol*. 1990;20(5):369-95.
17. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic

diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1352-5.

18. Casagrande TZ, Costa-Rocha IA da, Gavi MBR de O, Miyamoto ST, Martins PC, Serrano ÉV, et al. Previous biological therapy and impairment of the IFN- γ /IL-10 axis are associated with low immune response to 17DD-YF vaccination in patients with spondyloarthritis. *Vaccine.* 2022;40(32):4580-93.

19. Araujo-Neto JM de, Guimarães GS, Fernandes FF, Soares MA. Hepatitis B Surface Antibody (Anti-HBs) Kinetics during Rituximab Chemotherapy and Performance of Hepatitis B Vaccine before Immunosuppression: Two Prospective Studies. *Viruses.* 2022;14(8):1780.

20. Hwang JP, Lok ASF. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(4):209-19.

21. Okay G, Biberici Keskin E, Akkoyunlu Y, Bolukcu S, Betül Uslu A, Meric Koc M. Evaluation of hepatitis B vaccine efficacy and factors affecting vaccine nonresponse in patients receiving anti-tumor necrosis factor agents. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(8):1091-6.

22. Patel DP, Treat JR, Castelo-Socio L. Decreased Hepatitis B vaccine response in pediatric patients with atopic dermatitis, psoriasis, and morphea. *Vaccine.* 2017;35(35 Pt B):4499-500.



ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Factores de riesgo de mortalidad y desarrollo de carbapenemasas en pacientes con *Klebsiella pneumoniae* en Andalucía

Reinoso-Espín Ángela^{1,2}; Ávila-Jiménez Ángel Francisco^{1,2}; Araújo-Jiménez Miguel Ángel^{1,2,*}

¹Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

²Academia de Alumnos Internos de la Universidad de Granada

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

Fecha de recepción: 26/02/2024

Fecha de revisión: 01/03/2024

Fecha de aceptación: 26/04/2024

Resumen

Introducción: La resistencia a antibióticos es un problema cada vez más frecuente en la medicina actual. *Klebsiella pneumoniae* es una enterobacteria gramnegativa que puede producir carbapenemasas, responsables de resistencias. Este estudio tiene como objetivo valorar la asociación de factores socioeconómicos sobre la mortalidad y el desarrollo de carbapenemasas en pacientes infectados por *K. pneumoniae*.

Material y Métodos: Se realizó un estudio transversal. El análisis se realizó mediante el programa Stata® sobre una base de datos proporcionada por el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital San Cecilio de Granada. Se realizó un análisis descriptivo, así como un bivalente usando test chi cuadrado, test exacto de Fisher y test t de student. Posteriormente se realizó un análisis multivariante para controlar factores de confusión.

Resultados: Nuestra muestra (n=2765) contaba con pacientes de hospitales andaluces entre los años 2014-2022. Se recogieron las siguientes variables: 40% eran mujeres, la media de edad fue de 64 años y la de tiempo de ingreso unos 48 días, un 95,8% fue hospitalizado, un 17,6% fallecieron y un 42,3% de las infecciones desarrollaron carbapenemasas. Tras hacer el análisis multivariante, solo una mayor edad [OR 1,013 (IC95%:1,007-1,019)] y presencia de carbapenemasas [OR 1,30 (IC95%:1,06-1,60)] se asociaron a aumento de mortalidad. La presencia de carbapenemasas se asoció a muerte [OR 1,30 (IC95%:1,06-1,60)], mayor edad [OR 1,007(IC95%:1,003-1,012)] y a las provincias de Jaén [OR 1,40 (IC95%:1,05-1,87)] y Cádiz [OR 1,75 (IC95%:1,33-2,29)].

Conclusiones: La edad y las carbapenemasas se asociaron a mortalidad, mientras que la edad, muerte y las provincias de Jaén y Cádiz se asociaron a desarrollo de carbapenemasas. Esto sugiere que los factores socioeconómicos también juegan un papel considerable en infecciones por bacterias resistentes a antibióticos, evidenciando la importancia de abrir nuevas líneas de investigación desde esta perspectiva.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, resistencia antibiótica, bacterias, carbapenemasas, factores socioeconómicos.

Abstract

Introduction: Antimicrobial resistance is an increasingly common problem in modern medicine. *Klebsiella pneumoniae*, a gram-negative enterobacteriaceae that produces carbapenemases, is the cause of some of these resistances. The aim of this study was to assess the association of certain socioeconomic factors on the mortality and the development of carbapenemases in *K. pneumoniae* infections.

Material and Methods: A cross-sectional study was designed. The analysis was carried out using the Stata® software on a database provided by the Preventive Medicine and Public Health Service of San Cecilio Hospital in Granada. A descriptive analysis was made, as well as a bivariate analysis using Chi-square test, Fisher's exact test and T-student test. Finally, a multivariate analysis was performed to control for confounding factors.

Results: Our sample (n=2765) was conformed by patients from Andalusian hospitals during 2014-2022. The following variables were collected: 40% were women, the mean age was 64 years, and the mean length of stay was approximately 48 days. 95.8% were hospitalized, 17.6% died, and 42.3% of the infections developed carbapenemases. After the multivariate analysis only older age [OR 1,01 (IC95%:1,01-1,02)] and carbapenemases [OR 1,30 (IC95%:1,06-1,60)] were associated with higher risk of mortality. Carbapenemase presence was associated with death [OR 1,30 (IC95%:1,06-1,60)], older age [OR 1,01 (IC95%:1,00-1,01)] and the provinces of Jaén [OR 1,40 (IC95%:1,05-1,87)] and Cádiz [OR 1,75 (IC95%:1,33-2,29)].

Conclusions: Age and carbapenemases were associated with mortality while age, death and the provinces of Jaén and Cádiz were associated with carbapenemases. This suggests that socioeconomic factors play a relevant role in antibiotic resistant bacteria's infections, revealing the importance of opening new lines of research from this perspective.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, drug resistance, bacterial, carbapenemase, socioeconomic factors.

1. Introducción

La resistencia bacteriana a antibióticos (RBA) es el proceso mediante el que una bacteria se adapta, dejando de responder ante un antimicrobiano (1). Esto supone una gran problemática en la medicina actual, ya que dificulta el tratamiento de las infecciones y favorece la transmisión de cepas más peligrosas (2,3). Existen muchas formas de RBA, siendo una de ellas el desarrollo de carbapenemasas, enzimas que permiten a ciertas bacterias resistir la acción de antibióticos como los carbapenémicos (4). Las bacterias gramnegativas, destacando *K. pneumoniae*, son las que más frecuentemente desarrollan carbapenemasas (4). *K. pneumoniae* es un tipo de enterobacteria encapsulada, no móvil y anaeróbica facultativa que en humanos, tiende a colonizar las mucosas respiratoria y gastrointestinal (5). Está habitualmente implicada en infecciones severas como bacteriemias, neumonías adquiridas en la comunidad, neumonías asociadas a ventilación invasiva, infecciones complicadas del tracto urinario inferior e infecciones intraabdominales complicadas (4). La problemática reside en la alta tasa de mortalidad de las infecciones por este patógeno, que oscila entre el 21 y el 42% (6, 7). A esto se le añade la limitada disponibilidad de tratamientos efectivos, que en muchos casos suelen ser tóxicos, como las polimixinas (8), o carecen de suficiente respaldo de ensayos clínicos aleatorizados (9).

En los últimos años, el uso extendido de carbapenémicos en la práctica clínica ha incrementado la resistencia a este tipo de antibióticos en *K. pneumoniae*, aumentando su prevalencia (5). Algunas cepas como ST25, ST11,

ST45 y ST505 son productores de plásmidos que contienen información para la síntesis de carbapenemasas, confiriendo RBA a estos microorganismos y a otros de diferente especie mediante procesos de conjugación (10). Por otro lado, se ha visto que la RBA por carbapenemasas de *K. pneumoniae* está relacionada con la expresión de plásmidos codificados AmpC y con un descenso de la permeabilidad de la membrana debido a modificaciones en OmpK35/36 (11). Un estudio de China relacionó la mortalidad en infecciones del torrente sanguíneo por *K. pneumoniae* con la presencia de los genes iutA y Kvar_1549 (12). Además, el locus 'tellurite' en plásmidos codificados por *K. pneumoniae* parece aumentar el riesgo de infección (13). En España, la primera enterobacteria productora de carbapenemasas se aisló en 2005, y en los últimos años se han identificado más microorganismos con este mecanismo de RBA (9). En Andalucía, las carbapenemasas más frecuentes son: clase A (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas o KPC), clase B (VIM, IMP, NDM, GIM, SIM) y clase D (OXA-48, una de las más comunes) (14).

Identificar los factores que propician el desarrollo de RBA resulta de vital relevancia clínica para tratar de prevenir dichos factores y para desarrollar protocolos de actuación cuando dichos factores estén presentes (10). También, se debe tener en cuenta el gasto económico que, a nivel sanitario, se estima en unos 1,5 billones de €/año en Europa (15). Las características de las enterobacterias productoras de carbapenemasas varían en función de los pacientes infectados (3) y la susceptibilidad a la infección

por *K. pneumoniae* está determinada por factores tanto del patógeno como del individuo, pudiendo ser estos tanto intrínsecos (genética, edad, estado inmune) como extrínsecos (uso de antibióticos, factores socioeconómicos, nutrición) (5). Los estudios sobre estos factores de riesgo son limitados a unos pocos países (EEUU, China, Israel) y su información epidemiológica es limitada (3). A pesar de la bibliografía existente, no se conocen con seguridad los factores asociados al desarrollo de carbapenemasas ni al pronóstico de pacientes infectados o colonizados por *K. pneumoniae* multirresistente. Además, los estudios originales realizados sobre este tema en España publicados en los últimos años son escasos.

El objetivo principal de este estudio fue analizar factores asociados con el desarrollo de carbapenemasas y con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes infectados o colonizados por *K. pneumoniae* multirresistente.

2. Material y métodos

Este estudio se basó en las recomendaciones de la Guía STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) (16).

2.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio transversal en el que se incluyeron 2765 pacientes atendidos en hospitales y centros de salud de toda Andalucía desde 2014 hasta 2022 con infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas y betalactamasas.

2.2. Fuentes de información

Todos los datos fueron obtenidos por el personal del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Se accedió a los datos a través de las historias clínicas y del SVEA (Sistema de Vigilancia Epidemiológico Andaluz).

2.3. Variables y medidas

Se recogieron múltiples variables sobre los pacientes, tanto sociodemográficas (edad, sexo, centro de ingreso, hospital de ingreso, provincia andaluza) como clínicas (fecha de ingreso y alta, evolución, hospitalización, muerte). Además, se estudiaron algunas variables en relación con la RBA (producción de betalactamasas o carbapenemasas y tipo de carbapenemasas). Las únicas variables cuantitativas estudiadas fueron la edad y el tiempo de hospitalización, que no fueron categorizadas en grupos. Las variables de efecto fueron muerte y carbapenemasas y el resto de variables estudiadas se consideraron posibles factores de

confusión. El tamaño de la muestra corresponde con el que disponíamos gracias a la base de datos y no tuvo que hacerse un cálculo muestral, ya que nuestro objetivo era recoger toda la información disponible sobre los pacientes con estas infecciones en hospitales de Andalucía.

2.4. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante el programa de análisis estadístico Stata® y se realizaron análisis descriptivos y posteriores análisis bivariantes mediante test de chi-cuadrado y t de student, para los cuales se consideraron significativos los resultados con valores $p < 0,05$. Cuando no se daban las condiciones adecuadas para realizar un chi-cuadrado se empleó el test exacto de Fisher. Finalmente, se realizó un análisis multivariante para controlar por factores de confusión. Los datos faltantes no pudieron tenerse en cuenta en el análisis estadístico. Las tablas y gráficas referentes al análisis bivalente fueron diseñadas en Google Sheets®, herramienta con la que también manejamos la base de datos. Las gráficas referentes al análisis multivariante fueron desarrolladas mediante R-Studio®.

2.5. Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Humana UGR (CEIH-UGR) y el Comité Provincial de Ética en Investigación Biomédica de Granada (CEI Granada) a fecha 20/01/2023, con código de referencia MR_011222. Los pacientes firmaron el consentimiento informado, conociendo los objetivos del estudio.

3. Resultados

3.1. Análisis descriptivo

Nuestra base de datos contó con un tamaño muestral de 2765 pacientes. Sus características fueron recogidas en la Tabla 1. La muestra contaba con 1107 mujeres y 1658 hombres y una media de edad de 64,2 (sd=19,1) años. Un total de 2650 pacientes fueron hospitalizados, siendo el tiempo medio de ingreso de 46,7 (sd=56,3) días, y murieron 487 pacientes. Las provincias con más casos detectados de pacientes infectados con *K. pneumoniae* fueron Málaga, con 759; Cádiz, con 455, y Granada, con 423. El año en que más casos se reportaron fue 2021, con 738. Los servicios donde más casos se detectaron fueron Medicina Interna, Infecciosas y Cirugía General y Digestivo. La cantidad de pacientes infectados por cada tipo de carbapenemasa aparece representada en la Figura 1. Por otro lado, no se contó con la totalidad de los datos de provincias, incidencia previa, origen de infección y tipos de carbapenemasas.

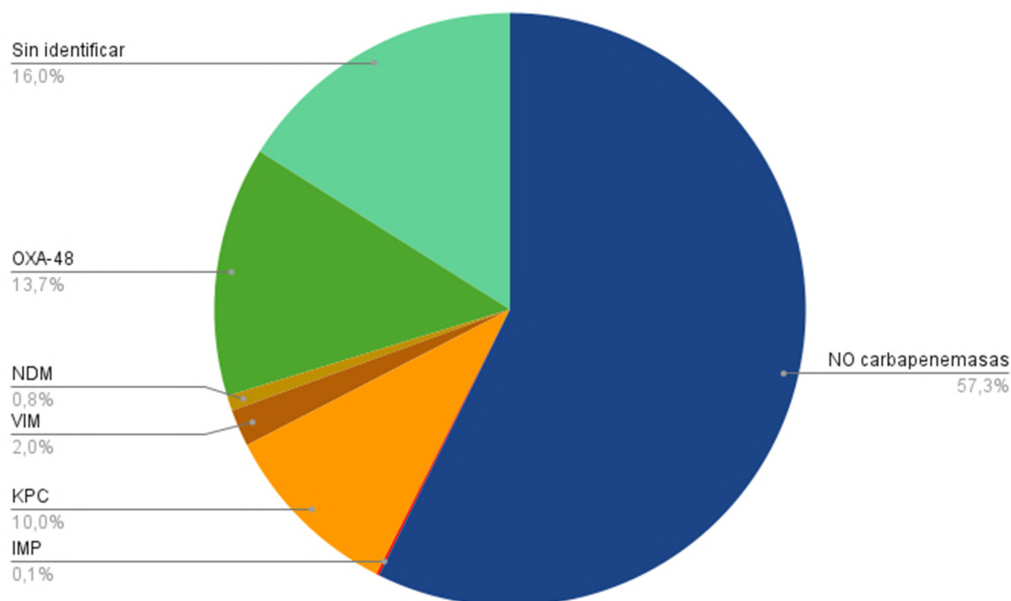


Figura 1. Representación de las carbapenemasas presentes en la muestra

3.2. Análisis bivariante de los factores asociados a mortalidad

El análisis bivariante de los factores asociados a la mortalidad se recoge en la Tabla 2. El desarrollo de muerte se recogió de los 2765 pacientes que incluía la base de datos. Se observó asociación con la edad ($p < 0,001$), la producción de carbapenemasas ($p = 0,005$). También se encontró asociación con las provincias ($p = 0,015$), siendo Almería en la que más pacientes morían (22,4%) y Málaga, la que menos (14,6%). Además, se asoció también el año de ingreso ($p < 0,001$), siendo 2016 el año de mayor porcentaje de defunciones (27,1%) y 2014, el de menor (12,9%). No se observó asociación para el sexo ($p = 0,220$), tiempo de ingreso ($p = 0,127$), incidencia previa ($p = 0,246$), cantidad de carbapenemasas distinta que producía una cepa ($p = 0,080$) y servicio hospitalario de origen de infección ($p = 0,221$). Tampoco se observó asociación para ninguno de los tipos de carbapenemasas (IMP 0,588, KPC 0,351, VIM 0,907,

3.4. Análisis multivariante de los factores asociados a mortalidad y al desarrollo de carbapenemasas

Tras el análisis multivariante de los factores estudiados se obtuvieron los resultados ajustados por factores de confusión. Así, aquellos que aumentaban el riesgo de mortalidad de los pacientes de la muestra fueron una mayor edad [OR 1,01 (IC95%:1,01-1,02)] y la presencia de carbapenemasas [OR 1,30 (IC95%:1,06-1,60)]. Por otro

NDM 0,856, OXA-48 0,383).

3.3. Análisis bivariante de los factores asociados a desarrollo de carbapenemasas

El análisis bivariante de los factores asociados al desarrollo de carbapenemasas se recoge en la Tabla 3. La presencia de carbapenemasas se recogió de los 2765 pacientes que incluía la base de datos. Se observó asociación con la incidencia ($p = 0,008$) y el servicio hospitalario de origen de la infección ($p < 0,001$). También se encontró asociación con las provincias ($p < 0,001$), siendo Cádiz (57,4%) la que más infecciones por cepas productoras de carbapenemasas presentó y Huelva (25,5%) la que menos. Además, se asoció el año de ingreso ($p < 0,001$), siendo 2019 la que más presentó (53,6%) y 2017 la que menos (25,9%).

La información sobre los resultados más interesantes de los análisis y algunas características relevantes de la *K. pneumoniae* se resumen en la Figura 2.

lado, una mayor edad [OR 1,01 (IC95%:1,00-1,01)], la mortalidad [OR 1,30 (IC95%:1,06-1,60)] y las provincias de Jaén [OR 1,40 (IC95%:1,05-1,87)] y Cádiz [OR 1,75 (IC95%:1,33-2,29)], respecto a la de Granada, se asociaron a un incremento en el riesgo de desarrollo de carbapenemasas.

Los resultados se recogen en la Tabla 4. Además, fueron representados en la Figura 3.

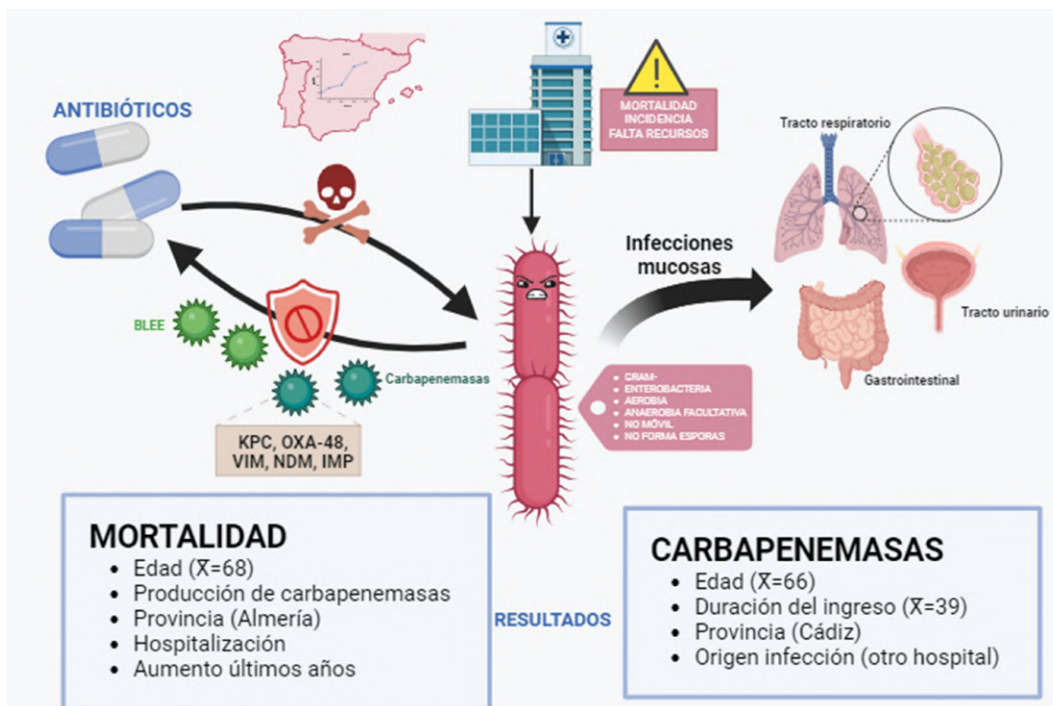


Figura 2. Imagen resumen del artículo creada por los autores a través de BioRender

4. Discusión

Los factores que demostraron asociación con la mortalidad fueron la edad, producción de carbapenemasas, provincia, año de ingreso y si los pacientes fueron hospitalizados. Aquellos que demostraron asociación con el desarrollo de carbapenemasas fueron la edad, duración del ingreso, muerte, provincia y origen de la infección. Nuestro estudio parece apuntar a que la producción de carbapenemasas por parte de la cepa causante de la infección aumenta la mortalidad en los pacientes. No obstante, el análisis sobre los distintos tipos de carbapenemasas no resultó significativo para ninguna de ellas, lo que podría deberse a que el tamaño muestral para cada tipo de carbapenemasas es menor. La provincia de la que proceden los datos también mostró una asociación con la mortalidad y la producción de carbapenemasas. En concreto, la provincia del estudio que presentó una mayor mortalidad fue Almería, mientras que la que se asoció con la menor mortalidad fue Málaga. Por otra parte, la provincia con más pacientes infectados con bacterias productoras de carbapenemasas fue Cádiz y la que menos fue Huelva, aunque creemos que no se debería considerar esta última como representativa de la población onubense por la escasez de datos sobre esta provincia en nuestra muestra. Nuestros resultados parecen apuntar a que existe una tendencia en los últimos años al aumento de mortalidad por las infecciones producidas por *K. pneumoniae*. También se aprecia un incremento en la prevalencia de las infecciones por *K. pneumoniae*

productora de carbapenemasas. El año parece que rompe con esta tendencia a la subida, lo que consideramos que podría deberse a la falta de datos y no a un detrimento de la mortalidad. Por otro lado, los resultados apuntan a que la hospitalización del paciente se relaciona positivamente con la mortalidad. Aunque estas variables pudiesen estar directamente relacionadas, señalamos que en esta relación pueden influir otras condiciones que no se tienen en cuenta en el análisis bivalente. La probabilidad de que la cepa de *K. pneumoniae* produzca carbapenemasas parece relacionarse con la edad. Es posible que esto se deba a comorbilidades asociadas a la edad, como el deterioro del sistema inmune o incluso a un mal uso de los antibióticos, especialmente en colectivos ancianos. La duración del ingreso podría ser un factor clave para el desarrollo de carbapenemasas por la bacteria. Esto podría deberse a que cuanto mayor sea la duración de un tratamiento antibacteriano sin que este dé resultado, mayor será el tiempo del que dispondrá la bacteria para desarrollar RBA. También podría deberse a una mayor dificultad en el tratamiento de estas infecciones, alargándose así los tiempos de ingreso (5). La asociación entre el origen de la infección y la producción de carbapenemasas parece indicar que el método más frecuente de infección por una cepa resistente a los carbapenémicos consiste en contraer dicha infección en un hospital diferente al de diagnóstico. Los resultados de nuestro estudio sugieren que una mejora en las medidas de prevención hospitalarias podría tener un

papel relevante en la disminución de contagios (17).

Tras realizar el análisis multivariante ajustado con algunos posibles factores de confusión obtuvimos que sólo se asociaban con la mortalidad la edad avanzada y la presencia de carbapenemasas, siendo ambas factor de riesgo. Se podría pensar que las asociaciones entre mortalidad y provincia, año de ingreso y hospitalización de los pacientes obtenidas en el análisis bivariante estaban influenciadas por la edad y la infección por una cepa productora de carbapenemasas. Por otra parte, se obtuvo que una edad avanzada y ser oriundo de Jaén y Cádiz suponían un factor de riesgo para contraer una cepa de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas respecto a los pacientes granadinos, mientras que proceder de Málaga, Sevilla y Huelva parece suponer un factor de protector. Esto podría deberse a otros factores cuyos datos no se recogieron en nuestro estudio, como el clima y las condiciones ambientales de cada lugar.

Se sabe que las cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas suponen un alto riesgo para la vida de los pacientes (7). Aunque existen ya diversos trabajos que se centran en el estudio de genes que predisponen a la cepa a producir carbapenemasas (18), son pocas las investigaciones centradas en los factores socioeconómicos que afectan a esta misma producción (19,20). Mientras que nuestro estudio toma como variable las provincias de la región, otros estudios se centraron en cómo la temperatura global y/o de la zona ha afectado a las condiciones en las que las bacterias producen carbapenemasas (21,22). Estos concluyen que el aumento de temperatura facilita la producción de carbapenemasas en las bacterias, lo que podría dar sentido a por qué en algunas provincias se es más propenso a contraer cepas productoras de carbapenemasas. Por otra parte, muchos estudios han relacionado la estancia prolongada en el hospital con un mayor riesgo de infectarse por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, lo que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio (23–25). Un estudio de Arabia Saudí describe ser adulto, mujer y paciente con trastornos neurológicos como factores que predisponen el desarrollo de RBA de *K. pneumoniae* a otros antibióticos como las cefalosporinas en lugar de a los carbapenémicos (26). Otro estudio en ancianos de una residencia de Tenerife identificó algunos factores de riesgo de infección por bacterias productoras de carbapenemasas como ser hombre (27). Ser hombre suele tener más comorbilidades en edades avanzadas, previas hospitalizaciones, infecciones activas, incontinencia urinaria y fecal, previo uso de antibióticos

5. Conclusiones

La RBA supone un reto cada vez mayor en el panorama médico actual, respaldando la necesidad de impulsar la investigación en este campo por lo que nuestro estudio

y previa colonización por bacterias multirresistentes (28). Tener COVID parece ser otro factor de riesgo para la infección por bacterias resistentes a carbapenemasas, además de aumentar la mortalidad en este tipo de infecciones, según un estudio del Hospital Ramón y Cajal de Madrid (29). En otra investigación de Israel se habla de riesgo aumentado, tanto para el desarrollo de carbapenemasas como para la infección por bacterias multirresistentes, cuando hubo previo uso de antimicrobianos (30).

Sin embargo, nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Sería recomendable tratar de aumentar el tamaño de muestra, con el objetivo de que los resultados obtenidos fueran más precisos. Por otra parte, la existencia de datos faltantes hace que algunas de las variables sean más difíciles de estudiar y de comparar. Además, en este estudio no se pudo realizar una revisión exhaustiva de los sesgos ni un análisis cuantitativo de sensibilidad. Por otro lado, en la base de datos no se incluyen otras variables que podrían ser de utilidad en los análisis que se proponen en el estudio, como podrían ser raza/etnia, profesión, adherencia al tratamiento y la presencia de comorbilidades. Además, se utilizó una base de datos externa, pudiendo ser esto fuente de sesgo. La validez externa de nuestro artículo es limitada. Pese a contar con una cantidad equilibrada de hombres y mujeres, así como de un amplio rango de edades, consideramos que la muestra utilizada no podría ser completamente representativa de la población general. Esto puede deberse a que la información sobre algunas variables políticas es reducida, destacando el caso de Huelva. Sería interesante recoger muchas otras características de los pacientes para poder extrapolar los resultados del este estudio. Respecto a las fortalezas de nuestro estudio, se aportan nuevos datos epidemiológicos que pueden resultar útiles en el manejo de pacientes con este tipo de infecciones, dejando una vía abierta para posibles ampliaciones futuras del estudio. Sobre todo, el estudio ayuda a aproximarse un poco más a esta problemática tan vigente e importante de investigar. Además, se siguió correctamente la Guía STROBE.

Pese a considerarse de interés actual, son necesarios más estudios que investiguen la relación entre los diversos factores socioeconómicos de los pacientes y la producción de carbapenemasas por *K. pneumoniae*, con el objetivo de poder prevenir estas infecciones. A pesar del reducido tamaño de la muestra, nuestros hallazgos parecen concordar con los resultados obtenidos en la literatura previa.

podría suponer una fuente de información relevante.

Las variables que parecen ser un factor de riesgo para la mortalidad en nuestros análisis fueron una edad avanzada y la producción de carbapenemasas. Aquellas que

parecen asociadas a un mayor riesgo de infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas fueron una edad avanzada y proceder de Cádiz o Jaén.

Se remarca la importancia de evaluar factores socioeconómicos posiblemente implicados en el aumento de incidencia de RBA, claves tanto para la prevención como para el tratamiento.

6. Declaraciones

Agradecimientos

A la Universidad de Granada, por ofrecer el curso de 'Publicación de artículos biomédicos'. Al servicio de Preventiva y Salud Pública del Hospital San Cecilio de Granada, por proporcionarnos la base de datos necesaria para la realización de este artículo. A nuestros tutores, Mario Rivera Izquierdo y Pablo Redruello Guerrero, por ayudarnos en todo el proceso y por la infinita paciencia.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Economic burden of antimicrobial resistance: An analysis of additional costs associated with resistant infections. Dublin; 2021.
2. Who.int [Internet]. Resistencia a los antimicrobianos [citado 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
3. Jeong IS, Song JY. Epidemiological Characteristics of Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Colonization. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2022;16(3):134-9.
4. Calvo Bernal B, López Rus MÁ. Estado actual de la resistencia a carbapenemas: epidemiología y aspectos microbiológicos. *Actualidad Médica*. 2022;107(816):102-109.
5. Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, Zhang D. Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Front Microbiol*. 2021;12:750662.
6. Arcari G, Carattoli A. Global spread and evolutionary convergence of multidrug-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* high-risk clones. *Pathog Glob Health*. 2023;117(4):328-41.
7. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2017;16(1):18.
8. Sampaio JLM, Gales AC. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2016;47:31-7.
9. Soria-Segarra C, González-Bustos P, López-Cerero L, Fernández-Cuenca F, Rojo-Martín MD, Fernández-Sierra MA, et al. Tracking KPC-3-producing ST-258 *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a third-level hospital in Granada (Andalusia, Spain) by risk factors and molecular characteristics. *Mol Biol Rep*. 2020;47(2):1089-97.
10. Veloso M, Arros P, Acosta J, Rojas R, Berríos-Pastén C, Varas M, et al. Antimicrobial resistance, pathogenic potential, and genomic features of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated in Chile: high-risk ST25 clones and novel mobile elements. *Microbiol Spectr*. 2023;11(5):e0039923.
11. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends in Molecular Medicine*. 2012;18(5):263-72. .
12. Wu X, Shi Q, Shen S, Huang C, Wu H. Clinical and Bacterial Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* Affecting 30-Day Mortality in Patients With Bloodstream Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:688989.
13. Martin RM, Cao J, Wu W, Zhao L, Manthei DM, Pirani A, et al. Identification of Pathogenicity-Associated Loci in *Klebsiella pneumoniae* from Hospitalized Patients. *mSystems*. 2018;3(3):e00015-18.
14. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemas in Enterobacteriaceae: types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32 Suppl 4:4-9..
15. Norrby R, Powell M, Aronsson B, L. Monnet D, Lutsar I, Stelian BocsanIoan I. ECDC/EMEA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react [Internet]. ECDC/EMEA; 2009 sep [citado 20 de marzo de 2024] p. 1-54. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdcemea-joint-technical-report-bacterial-challenge-time-react>
16. Fernández E, STROBE group. [Observational studies in epidemiology (STROBE)]. *Med Clin (Barc)*. 2005;125 Suppl 1:43-8.
17. Joachim A, Manyahi J, Issa H, Lwoga J, Msafiri F, Majigo M. Predominance of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria on Contaminated Surfaces at a Tertiary Hospital in Tanzania: A Call to Strengthening Environmental Infection Prevention and Control Measures. *Curr Microbiol*. 2023;80(5):148.
18. Abril D, Lesmes-Leon DN, Marquez-Ortiz RA, Leal AL, Tovar-Acero C, Corredor Roza ZL, et al. Draft genome of the *Klebsiella pneumoniae* 24Kpn33 and complete sequence of its pCOL-1, a plasmid related to the blaKPC-2 acquisition in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology Resource Announcements*. 2024;0(0).

19. Nouvenne A, Ticinesi A, Lauretani F, Maggio M, Lippi G, Guida L, et al. Comorbidities and disease severity as risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: report of an experience in an internal medicine unit. *PLoS One*. 2014;9(10):e110001.
20. Chen J, Allel K, Zhuo C, Luo W, He N, Yang X, et al. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors and Economic Burden Among Patients with Bloodstream Infections. *RMHP*. 2024;17:375-85.
21. Kaba HEJ, Kuhlmann E, Scheithauer S. Thinking outside the box: Association of antimicrobial resistance with climate warming in Europe - A 30 country observational study. *Int J Hyg Environ Health*. 2020;223(1):151-8.
22. Zeng Y, Li W, Zhao M, Li J, Liu X, Shi L, et al. The association between ambient temperature and antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* in China: a difference-in-differences analysis. *Front Public Health*. 2023;11:1158762.
23. Jalali Y, Sturdik I, Jalali M, Payer J. Isolated carbapenem resistant bacteria, their multidrug resistant profile, percentage of healthcare associated infection and associated mortality, in hospitalized patients in a University Hospital in Bratislava. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(6):379-85.
24. Santos ALSD, Rodrigues YC, Melo MVH de, Silva Dos Santos PA, Oliveira TN da C, Sardinha DM, et al. First Insights into Clinical and Resistance Features of Infections by *Klebsiella pneumoniae* among Oncological Patients from a Referral Center in Amazon Region, Brazil. *Infect Dis Rep*. 2020;12(3):110-20.
25. Quijada-Martínez P, Flores-Carrero A, Labrador I, Araque M. [Clinical and microbiological study of catheter-associated urinary tract infections in internal medicine services of a Venezuelan university hospital]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(1):52-61.
26. Hafiz TA, Alanazi S, Alghamdi SS, Mubarak MA, Aljabr W, Madkhali N, et al. *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia epidemiology: resistance profiles and clinical outcome of King Fahad Medical City isolates, Riyadh, Saudi Arabia. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):579.
27. Callejón Fernández M, Madueño Alonso A, Abreu Rodríguez R, Aguirre-Jaime A, Castro Hernández MB, Ramos-Real MJ, et al. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing bacteria in Spanish long-term care facilities: a multicentre point-prevalence study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):163.
28. Rodríguez-Villodres Á, Martín-Gandul C, Peñalva G, Guisado-Gil AB, Crespo-Rivas JC, Pachón-Ibáñez ME, et al. Prevalence and Risk Factors for Multidrug-Resistant Organisms Colonization in Long-Term Care Facilities Around the World: A Review. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):680.
29. Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Escudero-Sanchez R, Gioia F, Herrera S, Vizcarra P, et al. Carbapenemase-producing Enterobacterales infections in COVID-19 patients. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(1):36-45.
30. Assis R, Lasnoy M, Adler A. Clinical and epidemiological features of patients colonised by different types of carbapenemase-producing Enterobacterales. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;26:108-13.

Variable	n/ \bar{x} ¹	%/sd ²	Datos faltantes (%)
Edad (\bar{x}, sd)	64,23	19,12	0 (0)
Edad (mediana, IQR)	68	22	
Sexo			
Mujer	1107	40,04	
Hombre	1658	59,96	
Hospitalización	2650	95,84	0 (0)
Tiempo de ingreso (\bar{x}, sd)	46,69	56,25	1396 (50,49)
Tiempo de ingreso (mediana, IQR)	31	37,50	
Incid/Prev³			1294 (46,80)
Incid	1376	93,54	
Prev	70	4,76	
Desconocido	25	1,70	
Muerte	487	17,61	0 (0)
Provincia			44 (1,59)
Almería	116	4,26	
Cádiz	455	16,72	
Córdoba	190	6,98	
Granada	423	15,55	
Huelva	49	1,80	
Jaén	335	12,31	
Málaga	759	27,89	
Sevilla	394	14,48	
Año de ingreso			0 (0)
2014	93	3,36	
2015	194	7,02	
2016	229	8,28	
2017	320	11,57	
2018	351	12,69	
2019	420	15,19	
2020	370	13,38	
2021	738	26,69	
2022	50	1,81	
Portador de carbapenemasas	1176	42,53	0 (0)
Tipo de carbapenemasa			0 (0)
IMP	4	0,34	
KPC	277	23,55	
VIM	56	4,76	
NDM	23	1,96	
OXA-48	379	32,23	
Sin especificar	477	40,56	
Origen de infección			657 (23,76)
Domicilio	104	4,93	
Centro de Estancia Prolongada	58	2,75	
Misma unidad de diagnóstico	1589	75,38	
Unidad diferente del mismo hospital	164	7,78	
Otro hospital	79	3,75	
Desconocido	114	5,41	
Unidad de ingreso			1125 (40,69)
Cirugía general y digestivo	181	11,04	
Hematología/TMO4	74	4,51	
Medicina interna/Infeccioso	437	26,65	
Trauma y ortopedia	101	6,16	
UCI adultos	129	7,87	

Variable	n/ \bar{x} ¹	%/sd ²	Datos faltantes (%)
Otros	718	43,78	

Tabla 1. Descripción de la muestra

¹n = para variables cualitativas, individuos observados para la variable (muestra). \bar{x} = para variables cuantitativas, media de los valores observados.

²sd = para variables cuantitativas, desviación estándar de los valores observados.

³Incid/prev = primer incidente / historia previa

⁴TMO = Trasplante de Médula Ósea

Variable	Muerte	No muerte	Valor p
Edad¹ (\bar{x}, sd)	67,84 (15,30)	63,46 (19,76)	<0,001
Sexo² (n, %)			
Mujer	183 (16,53)	924 (83,47)	0,220
Hombre	304 (18,34)	1354 (81,66)	
Hospitalización² (n, %)	482 (18,19)	2168 (81,81)	<0,001
Incidencia previa² (n, %)	7 (10,00)	63 (90,00)	0,246
Tiempo de ingreso¹ (\bar{x}, sd)	43,16 (42,13)	48,21 (61,33)	0,127
Portador de carbapenemasas (n, %)	235 (19,98)	941 (80,02)	0,005
Tipo de carbapenemasa (n, %)			
IMP ³	0 (0,00)	4 (100,00)	0,588
KPC ²	61 (22,02)	216 (77,98)	0,351
VIM ²	11 (19,64)	45 (80,36)	0,907
NDM ²	5 (21,74)	18 (78,26)	0,856
OXA-48 ²	72 (19,00)	307 (81,00)	0,383
Provincia² (n, %)			
Almería	26 (22,41)	90 (77,59)	
Cádiz	69 (15,16)	386 (84,84)	
Córdoba	36 (18,95)	154 (81,05)	
Granada	78 (18,44)	345 (81,56)	0,015
Huelva	10 (20,41)	39 (79,59)	
Jaén	75 (22,39)	260 (77,61)	
Málaga	109 (14,63)	650 (85,64)	
Sevilla	81 (20,56)	313 (79,44)	
Año de ingreso² (n, %)			<0,001
2014	12 (12,90)	81 (87,10)	
2015	45 (23,20)	149 (76,80)	
2016	62 (27,07)	167 (72,93)	
2017	54 (16,88)	266 (83,13)	
2018	49 (13,96)	302 (86,04)	
2019	72 (17,14)	348 (82,86)	
2020	74 (20,00)	296 (80,00)	
2021	119 (16,12)	619 (83,88)	
2022	0 (0,00)	50 (100,00)	
Origen de infección² (n, %)			
Domicilio	15 (14,42)	89 (85,58)	
Centro de Estancia Prolongada	6 (10,34)	52 (89,66)	
Misma unidad de diagnóstico	295 (18,57)	1294 (81,43)	0,221
Unidad diferente del mismo hospital	33 (20,12)	131 (79,88)	
Otro hospital	12 (15,19)	67 (84,81)	
Desconocido	14 (12,28)	100 (87,72)	

Tabla 2. Factores asociados a la mortalidad en pacientes infectados por *K. pneumoniae* multirresistente

¹Valor p t de Student tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

²Valor p chi-cuadrado tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

³Valor p de Fischer tras haber comprobado que no se cumplen las condiciones para poder aplicar el test chi-cuadrado

Variable	Carbapenemasas Sí	Carbapenemasas No	Valor p
Edad ¹ (\bar{x} , sd)	66,12 (17,32)	62,82 (20,24)	<0,001
Sexo ² (n, %)			0,886
Mujer	469 (42,37)	638 (57,63)	
Hombre	707 (42,64)	951 (57,36)	
Hospitalización ² (n, %)	1121 (42,30)	1529 (57,70)	0,241
Incidencia previa ² (n, %)	47 (67,14)	23 (32,86)	0,008
Tiempo de ingreso ¹ (\bar{x} , sd)	39,35 (47,86)	51,87 (60,99)	<0,001
Provincia ² (n, %)			<0,001
Almería	51 (43,97)	65 (56,03)	
Cádiz	261 (57,36)	194 (42,64)	
Córdoba	75 (39,47)	115 (60,53)	
Granada	183 (43,26)	240 (56,74)	
Huelva	13 (26,53)	36 (73,47)	
Jaén	174 (51,94)	161 (48,06)	
Málaga	277 (36,50)	482 (63,50)	
Sevilla	122 (30,96)	272 (69,04)	
Año de ingreso ² (n, %)			<0,001
2014	26 (27,96)	67 (72,04)	
2015	65 (33,51)	129 (66,49)	
2016	73 (31,88)	156 (68,12)	
2017	83 (25,94)	237 (74,06)	
2018	113 (32,19)	238 (67,81)	
2019	225 (53,57)	195 (46,43)	
2020	187 (50,54)	183 (49,46)	
2021	379 (51,36)	359 (48,64)	
2022	25 (50,00)	25 (50,00)	
Origen de infección ² (n, %)			<0,001
Domicilio	56 (53,85)	48 (46,15)	
Centro de Estancia Prolongada	26 (44,83)	32 (55,17)	
Misma unidad de diagnóstico	651 (40,97)	938 (59,03)	
Unidad diferente	69 (42,07)	95 (57,93)	
Otro hospital	62 (78,48)	17 (21,52)	
Desconocido	63 (55,26)	51 (44,74)	

Tabla 3. Factores asociados al desarrollo de carbapenemasas en pacientes infectados por *K. pneumoniae* multirresistente

¹Valor p t de Student tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

²Valor p chi-cuadrado tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

Mortalidad		
Variable	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)
Edad	1,014 (1,008 – 1,019)	1,013 (1,007 – 1,019)
Sexo (Mujer)	0,88 (0,72 – 1,08)	0,87 (0,71 – 1,07)
Portador de carbapenemasas	1,32 (1,09 – 1,61)	1,30 (1,06 – 1,60)
Provincia ¹		
Granada	Referencia	Referencia
Almería	1,28 (0,77 – 2,11)	1,32 (0,80 – 2,19)
Cádiz	0,79 (0,55 – 1,13)	0,73 (0,51 – 1,05)
Córdoba	1,03 (0,67 – 1,60)	0,99 (0,63 – 1,54)
Huelva	1,13 (0,54 – 2,37)	1,32 (0,63 – 2,79)
Jaén	1,28 (0,89 – 1,82)	1,24 (0,87 – 1,77)
Málaga	0,74 (0,54 – 1,02)	0,78 (0,57 – 1,08)
Sevilla	1,14 (0,81 – 1,62)	1,19 (0,84 – 1,69)

Desarrollo de carbapenemasas		
Variable	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)
Edad	1,009 (1,005 – 1,013)	1,007 (1,003 – 1,012)
Sexo (Mujer)	0,99 (0,85 – 1,15)	0,95 (0,81 – 1,12)
Portador de carbapenemasas	1,32 (1,09 – 1,61)	1,30 (1,06 – 1,60)
Provincia ¹		
Granada	Referencia	Referencia
Almería	1,03 (0,68 – 1,56)	1,04 (0,69 – 1,58)
Cádiz	1,76 (1,35 – 2,31)	1,75 (1,34 – 2,29)
Córdoba	0,86 (0,60 – 1,21)	0,83 (0,58 – 1,18)
Huelva	0,47 (0,24 – 0,92)	0,50 (0,26 – 0,98)
Jaén	1,42 (1,06 – 1,90)	1,40 (1,05 – 1,87)
Málaga	0,75 (0,59 – 0,96)	0,78 (0,61 – 0,99)
Sevilla	0,59 (0,24 – 0,78)	0,59 (0,44 – 0,78)

Tabla 4. Análisis multivariante de los factores asociados a mortalidad en pacientes infectados por *K. pneumoniae* multirresistente y de los factores asociados al desarrollo de carbapenemasas en pacientes infectados por *K. pneumoniae* multirresistente

^{1,2}El análisis de las provincias se usó tomando como provincia de referencia a Granada.

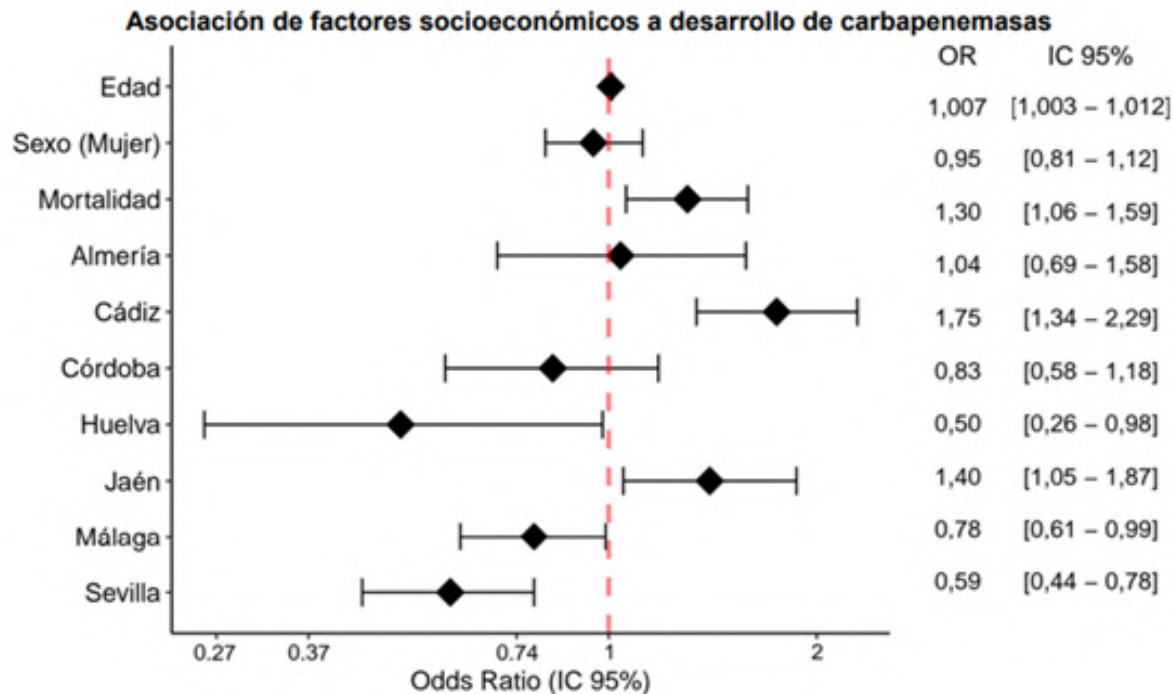
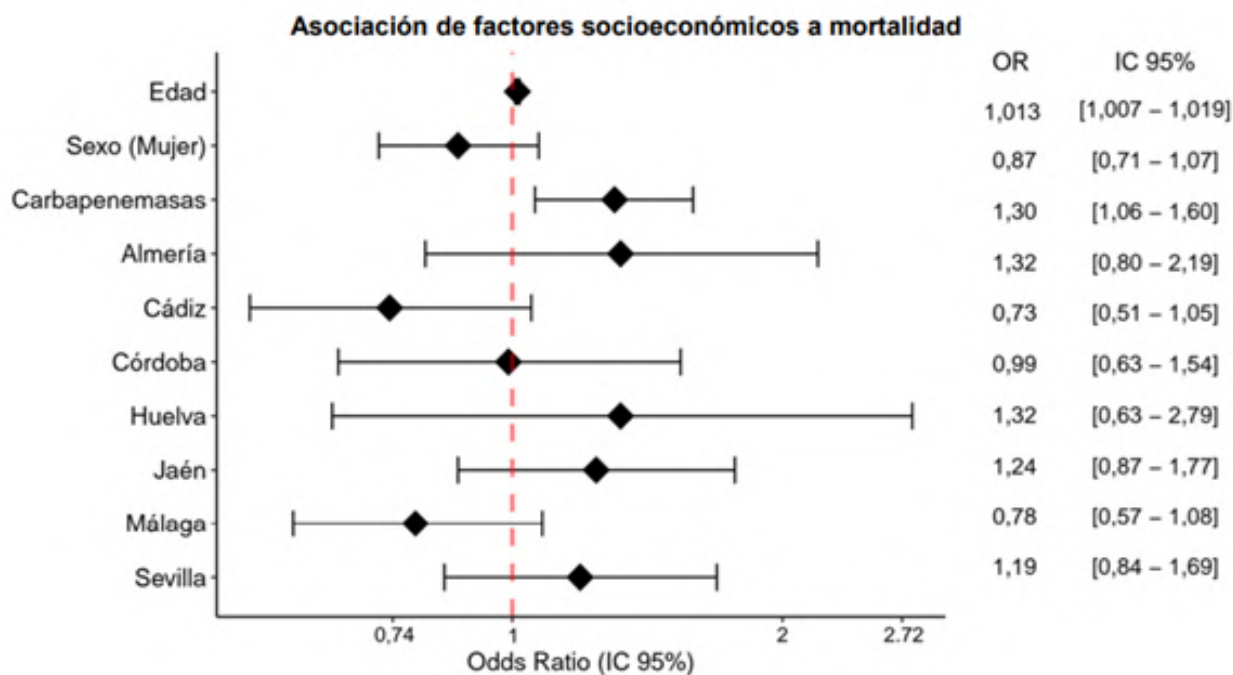


Figura 3. Gráfico de cotizaciones del análisis multivariante para los factores socioeconómicos asociados a mortalidad y del análisis multivariante para los factores socioeconómicos asociados a desarrollo de carbapenemasas



REVISIÓN SISTEMÁTICA

Sedación inhalatoria versus sedación intravenosa en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto: una revisión sistemática

Cebrián-Cortés, Alba^{1,*}; Martínez-Girón, Luis^{2,3}; Álamo-García, Lydia¹

¹Hospital Virgen de la Nieves, Servicio de Medicina Intensiva

²Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

³Departamento de Histología de la Universidad de Granada

*Autor de correspondencia: acebrianc5@gmail.com

Fecha de recepción: 26/02/2024

Fecha de revisión: 01/03/2024

Fecha de aceptación: 26/04/2024

Resumen

Introducción: El síndrome de distrés respiratorio agudo es una patología grave que cursa con inflamación pulmonar y sistémica. La sedación inhalatoria es un recurso terapéutico que ofrece protección pulmonar contra la lesión inflamatoria por sus propiedades inmunomoduladoras, demostradas en estudios preclínicos. Además, presenta una farmacocinética y farmacodinámica predecible en el paciente crítico. Su no inferioridad frente al propofol en pacientes ventilados ya se ha demostrado. El objetivo principal de esta revisión fue comprobar si mejora los parámetros de oxigenación en pacientes con SDRA frente a la sedación intravenosa. De forma secundaria se analizaron otros datos clínicos relevantes relacionados en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo ingresados en la UCI.

Material y Métodos: Se realizó una revisión sistemática siguiendo la guía PRISMA. Se buscaron estudios en PubMed, Web Of Science y Scopus que analizaran el uso de sedación inhalatoria en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo. Estos trabajos debían realizar comparaciones entre sedación inhalatoria e intravenosa.

Resultados: La revisión bibliográfica inicial identificó 520 artículos, reducidos a 102 tras eliminar duplicados y por filtrado de título y resumen. Tras una lectura completa, se incluyeron 9 estudios. Los resultados muestran mejoras significativas en parámetros de oxigenación, como PaO₂ y relación PaFi, en pacientes tratados con sedantes inhalados. Además, se observó una disminución en el requerimiento de opioides y bloqueantes neuromusculares. La duración de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI no mostraron diferencias significativas. La revisión bibliográfica inicial identificó 520 artículos, reducidos a 102 tras eliminar duplicados y por filtrado de título y resumen. Tras una lectura completa, se incluyeron 9 estudios. Los resultados muestran mejoras significativas en parámetros de oxigenación, como PaO₂ y relación PaFi, en pacientes tratados con sedantes inhalados. Además, se observó una disminución en el requerimiento de opioides y bloqueantes neuromusculares. La duración de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI no mostraron diferencias significativas.

Conclusiones: La sedación inhalatoria produce una mejoría más rápida de la PaFi en pacientes con SDRA. También consigue niveles de sedación más profundos a la vez que reduce el uso de sedantes y opiáceos. Se necesitan más ensayos clínicos.

Palabras clave: SDRA, sedación inhalatoria, sedación intravenosa, sevoflurano, isoflurano, UCI.

Abstract

Introduction: Acute respiratory distress syndrome is a severe pathology with pulmonary and systemic inflammation. Inhaled sedation is a therapeutic resource that offers pulmonary protection against inflammatory injury. It has immunomodulatory properties that has been demonstrated in preclinical studies. In addition, it has predictable pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. Its non-inferiority to propofol in ventilated patients has already been demonstrated. The main objective of this review is to study whether it improves oxygenation parameters in ARDS patients versus intravenous sedation. Secondly, other relevant clinical data related to patients with acute respiratory distress syndrome admitted to the ICU are analyzed.

Material and Methods: A systematic review was performed following the PRISMA guidelines. We searched PubMed, Web Of Science and Scopus for studies analyzing the use of inhalation sedation in patients with acute respiratory distress syndrome. These studies had to make comparisons between inhalation and intravenous sedation.

Results: The initial literature review identified 520 articles. It was reduced to 102 by eliminating duplicates and by filtering by title and abstract. After a thorough reading, 9 studies were included. The results show significant improvements in oxygenation parameters, such as PaO₂ and PaFi ratio, in patients treated with inhaled sedation. In addition, it was observed a decrease in the requirement for opioids and neuromuscular blocking agents. The duration of mechanical ventilation and ICU stay showed no significant differences.

Conclusions: Inhaled sedation produces a more rapid improvement in PaFi in patients with ARDS. It also achieves deeper levels of sedation while reducing the use of sedatives and opioids. Further clinical trials are needed.

Keywords: ARDS, inhaled sedation, intravenous sedation, sevoflurane, isoflurane, ICU.

1. Introducción

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda. Se caracteriza por una lesión pulmonar aguda difusa causada por una respuesta inflamatoria excesiva e inapropiada que daña la membrana alveolocapilar. Esto resulta en un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar con edema inflamatorio rico en proteínas, reclutamiento de células inmunes, formación de membranas hialinas y hemorragia alveolar (2–4). Sus características distintivas son la hipoxemia y la presencia de opacidades radiográficas bilaterales. Además, se asocia a trastornos fisiopatológicos como aumento del

efecto shunt, aumento del espacio muerto fisiológico y disminución de la distensibilidad pulmonar (2–5).

La definición de SDRA, denominada “Definición de Berlín” (Tabla 1), fue reevaluada y actualizada en 2021 tras la pandemia por COVID-19 (Tabla 2). Se incorpora la ecografía pulmonar para el diagnóstico y se crean tres categorías nuevas para ampliar la definición a pacientes no intubados (incluida la oxigenoterapia de alto flujo y la ventilación mecánica no invasiva). El gold standar para evaluar la gravedad es el índice PaO₂/FiO₂ (PaFi), sin embargo en esta nueva definición permite como alternativa para el diagnóstico el índice SatO₂/FiO₂ (5).

Tiempo	Aparición del cuadro clínico o de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento en <1 semana	
Pruebas de imagen	Opacidades bilaterales en radiografía o TAC de tórax no totalmente explicadas por derrame pleural, colapso lobar/pulmonar o nódulos	
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria que no es totalmente explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga hídrica. Se requiere evaluación objetiva (ej: ecografía) para descartar edema hidrostático en ausencia de factores de riesgo de SDRA.	
Oxigenación	Leve	PaFi 201-300 con PEEP/CPAP ≥ 5 cmH ₂ O
	Moderado	PaFi 101-200 con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH ₂ O
	Grave	PaFi ≤ 100 con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH ₂ O

Tabla 1. Definición de Berlín del síndrome de distrés respiratorio agudo (2). CPAP: presión positiva continua de las vías respiratorias, Ej: ejemplo, PaFi: PaO₂/FiO₂, PEEP: presión positiva al final de la espiración, TAC: tomografía axial computarizada.

Criterios comunes a todas las categorías de SDRA			
Factor de riesgo y origen del edema	Existe un factor de riesgo predisponente agudo (neumonía, infección o sepsis, traumatismo, etc.). El edema pulmonar no es atribuible a causa cardiogénica o sobrecarga hídrica, y la hipoxemia o anomalías del intercambio gaseoso son principalmente atribuibles a la atelectasia. Sin embargo, el SDRA se puede diagnosticar en presencia de estas afecciones.		
Tiempo	Inicio agudo o empeoramiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica dentro de la semana siguiente al inicio del factor de riesgo.		
Imagen	Opacidades bilaterales en la radiografía de tórax o en el TAC, o líneas B bilaterales y/o consolidaciones en la ecografía que no se explican completamente por derrame pleural, atelectasias o nódulos/masas.		
Criterios aplicados a categorías específicas de SDRA			
	SDRA no intubado	SDRA intubado	Definición modificada para países con recursos limitados
Oxigenación	PaFi ≤ 300 o SatO ₂ /FiO ₂ $\leq 325^*$ en ONAF con flujo >30 L/min o VMNI/CPAP ≥ 5 cmH ₂ O de PEEP	Leve: PaFi 201-300 o SatO ₂ /FiO ₂ 236-325* Moderado: PaFi 101-200 o SatO ₂ /FiO ₂ 149-235* Grave: PaFi ≤ 100 o SatO ₂ /FiO ₂ $\leq 148^*$	SatO ₂ /FiO ₂ $\leq 315^*$ No se requiere PEEP ni un flujo mínimo de oxígeno para el diagnóstico

Tabla 2. Criterios diagnósticos para la nueva definición global de SDRA (2021)(2).

*Si Sat O₂ $< 97\%$. ONAF: oxigenoterapia de alto flujo, PaFi: PaO₂/FiO₂, PEEP: presión positiva al final de la espiración, SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto, VMNI/CPAP: ventilación mecánica no invasiva/presión positiva continua de las vías respiratorias. Modificada de Estenssoro et al. (5).

Etiologías muy diversas pueden desencadenar esta respuesta inflamatoria. Las más frecuentes son la sepsis grave, el trauma grave, la aspiración y la infección pulmonar. El SDRA representa aproximadamente el 10% de los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el 23% de los pacientes conectados a ventilación mecánica invasiva (VMI). Presenta una alta tasa de mortalidad que oscila entre el 35-45% según el grado de severidad (4,6).

Por otro lado, los anestésicos inhalados como el isoflurano o el sevoflurano, ampliamente utilizados para la sedación dentro del ámbito intraoperatorio, gracias al desarrollo de unos dispositivos específicos como Sedaconda-ACD o Mirus (Figura 1), en los últimos años se utilizan también en la UCI. En concreto el isoflurano fue recientemente aprobado para la sedación en pacientes críticos en UCI (9). En las guías de Analgosedación y Delirium de la Semicyuc de 2022 (9) ya se recomienda, junto al propofol, como fármaco de primera elección para la

Estos sedantes inhalados, además de por sus capacidades sedantes, destacan por poseer características intrínsecas que potencialmente aporten beneficios sobreañadidos a los

En las UCI es necesario proporcionar un nivel de analgosedación que permita mejorar el nivel de tolerancia y bienestar del paciente.

En la actualidad, la sedación se basa en gran medida en la administración de fármacos intravenosos (7). Sin embargo, estos no están exentos de efectos secundarios (Tabla 3) y su farmacocinética y farmacodinámica es poco predecible en pacientes críticamente enfermos (8).

sedación moderada-profunda. Respecto al sevoflurano, en estas guías no se recomienda para sedaciones prolongadas en UCI porque, además de ser un fármaco off label, se asocia con despertares más prolongados y más efectos secundarios que el isoflurano (Tabla 3). Meiser et al. (8) realizaron un ensayo clínico aleatorizado en fase III en adultos con necesidad de VMI al menos 24 horas (n=301). Concluyeron que el isoflurano es no inferior al propofol para la sedación en UCI.

fármacos intravenosos. Distintas publicaciones sugieren una capacidad inmunomoduladora que se refleja de forma especialmente relevante a nivel de una probable protección

Fármaco sedante IV	RAM	Fármaco sedante inhalado	RAM
Midazolam	- Deprime moderadamente la respiración y el sistema cardiovascular (vasodilatación). - La vida de eliminación aumenta en ancianos, obesos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y administración continua.	Sevoflurano	- Hipotensión asociada a bradicardia. - Arritmias o incluso BAVC. - Diabetes insípida. - Acidosis respiratoria por reinhalación de CO ₂ .
Propofol	- Reduce las resistencias vasculares sistémicas y produce depresión miocárdica: hipotensión, disminución del gasto cardiaco y bradicardia. - Alergias - Base lipídica: hipertrigliceridemia. - Síndrome de infusión por propofol.	Isoflurano	- Arritmias. - Hipotensión - Depresión respiratoria - Aumento transitorio de la PIC. - Acidosis respiratoria por reinhalación de CO ₂ .
Etomidato	- Efecto proepileptógeno y mioclonías. - Supresión corticoadrenal.		
Ketamina	- Alucinaciones intensas. - Libera CA = aumenta la actividad simpática (aumenta la FC, la PAM y la contractilidad). - Aumenta el FSC y la PIC.		
Dexmedetomidina	- Hipotensión. - Bradicardia.		

Tabla 3. Efectos adversos de los principales sedantes intravenosos e inhalados (13).

BAVC: bloqueo auriculoventricular, CA: catecolaminas, CO₂: dióxido de carbono, FC: frecuencia cardiaca, FSC: flujo sanguíneo cerebral, PAM: presión arterial media, PIC: presión intracraneal

pulmonar contra la lesión inflamatoria (3,7,10–12). Esto puede ser particularmente importante en el SDRA. Facilitan la resistencia frente al estrés oxidativo, disminuyen las citoquinas proinflamatorias y de apoptosis y tienen efectos protectores a nivel de distintos órganos (12). Además, destacan por la predictibilidad de su efecto dosis-dependiente (13), se asocian a menor tiempo de VMI

y a menor consumo de opioides y, dado que el metabolismo hepático o renal es prácticamente nulo y se eliminan por vía respiratoria, se pueden emplear tanto en insuficiencia renal como hepática (7). Tienen una acumulación sistémica limitada, permitiendo la rápida desaparición de sus efectos al interrumpir su administración (14,15). Además, tienen efecto broncodilatador (14) y propiedades

Estudios	Conclusiones
Ngamsri et al. (3)	Mecanismos protectores del sevoflurano en la inflamación pulmonar aguda en ratones: disminuye la migración de PMN al tejido pulmonar modulando la expresión de moléculas de adhesión, mejora la permeabilidad microvascular y amortigua la liberación de citoquinas inflamatorias.
Zhai et al. (4)	Dos modelos in vivo e in vitro de lesión pulmonar estéril: el sevoflurano disminuye la lesión pulmonar y restaura la función de barrera epitelial, mejorando la oxigenación arterial y disminuyendo la inflamación alveolar y la lesión histológica.
Ferrando et al. (10)	Modelos de cerdo con SDRA: el sevoflurano disminuye la respuesta inflamatoria pulmonar y mejora la oxigenación en mayor medida que el propofol.
Englert et al. (16)	Modelo animal de SDRA con ratones: el isoflurano mejoraba la lesión pulmonar al mantener la integridad de la barrera alveolo—capilar mediante la modulación de la expresión de proteínas tight-junction, disminuyendo la fuga capilar.

Tabla 4. Resumen de estudios preclínicos realizados en modelos animales de SDRA con sedación inhalatoria.

PMN: polimorfonucleares. SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto. PMN: polimorfonucleares, SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto.

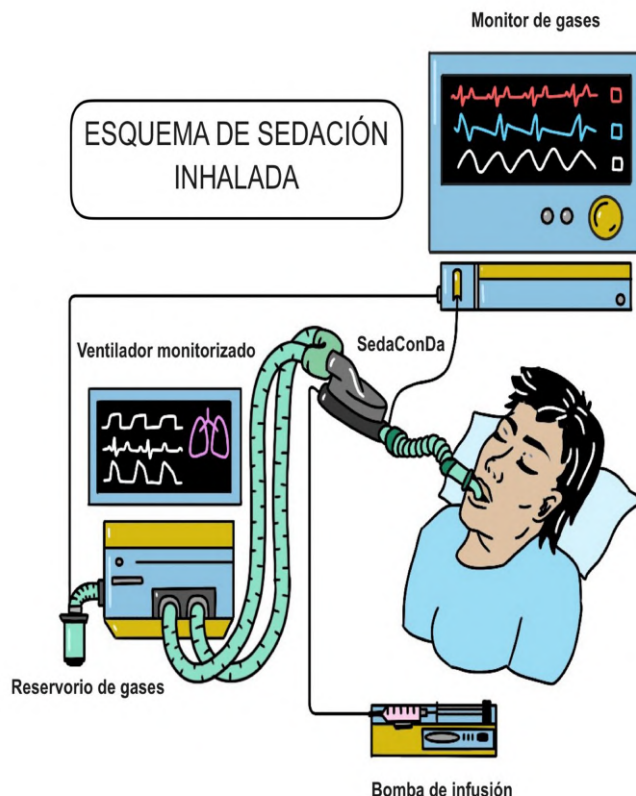


Figura 1. Esquema de sedación inhalada con SedaConDa ACD en posición estándar o proximal (entre el tubo orotraqueal y la pieza en Y)

antiepilépticas (7). Su uso también podría disminuir el riesgo de aparición de delirium, comparado con la sedación intravenosa (7,14). Los mecanismos de acción a través de los que ejercen su efecto protector pulmonar (resumidos

La sedación inhalatoria fue muy empleada durante la pandemia de COVID-19 (14). Landoni et al. (14) en su revisión sistemática concluyen que la evidencia actual apoya su uso en pacientes COVID-19 positivamente críticamente enfermos.

La evidencia clínica ha demostrado ya su no inferioridad respecto al propofol en pacientes con VMI (8,14,17). Por ello, la sedación inhalatoria puede ser una opción terapéutica en el SDRA, dados los resultados en modelos animales, con sus propiedades inmunomoduladoras y broncodilatadoras. En esta patología la respuesta inflamatoria tiene un papel clave como desencadenante de la lesión pulmonar y, por tanto, del cuadro clínico. Se realizaron otras revisiones sobre su empleo en patología pulmonar (14), pero no existe ninguna que estudie específicamente el SDRA, hasta donde llega el conocimiento de los autores. Además, en las últimas guías

en la Figura 2) se han demostrado en distintos estudios preclínicos con animales (3,4,10,16) (resumidos en la Tabla 4).

de práctica clínica del SDRA no se menciona la sedación inhalatoria (6,18). El objetivo principal de esta revisión sistemática es buscar en la literatura aquellos artículos que investiguen el empleo de la sedación inhalatoria en el SDRA y evaluar si mejora la oxigenación en estos pacientes en comparación con la sedación intravenosa. Como objetivo secundario se analizan otros resultados clínicos y analíticamente relevantes.

2. Material y métodos

Esta revisión sistemática fue realizada siguiendo estrictamente la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (19). Fue presentada para registro en PROSPERO (ID 531597, enviado el 2 de abril de 2024).

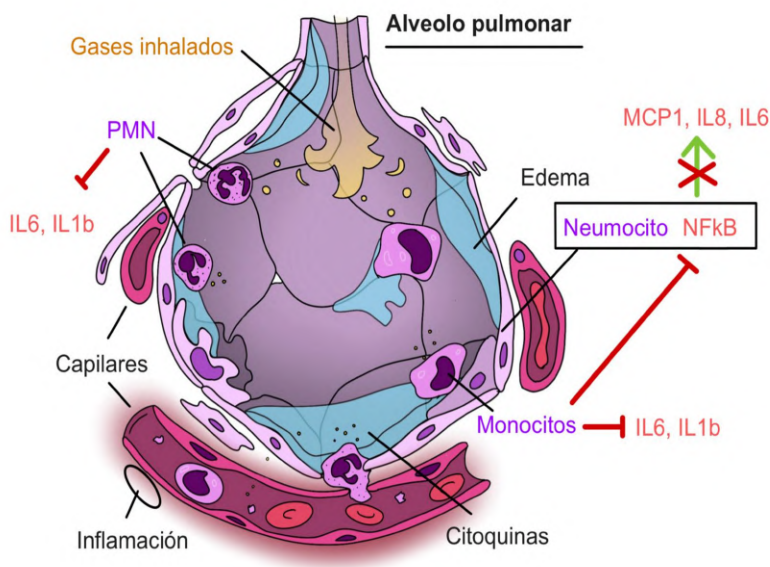


Figura 2. Mecanismos de protección pulmonar de los anestésicos inhalatorios

2.1. Fuentes de datos y estrategia de búsqueda.

Dos autores de forma independiente buscaron el 11 de marzo de 2024 en las siguientes bases de datos: PubMed, Web Of Science y Scopus, sin emplear límites temporales ni filtros de búsqueda. La estrategia de búsqueda fue: ("acute respiratory distress syndrome" OR ARDS) AND (inhaled sedation OR inhalational sedation OR halogenated OR isoflurane OR sevoflurane OR desflurane OR volatile anesthetics).

2.2. Criterios de elegibilidad.

Como criterios de inclusión se empleó: pacientes que cumplen criterios de SDRA según la definición de Berlín ingresados en UCI, en los que se empleó sedación inhalatoria y se utilizó como comparación sedación intravenosa.

Se estudió, como objetivo principal, cambios en la oxigenación medidos mediante el índice PaFi. Como secundarios, mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, necesidad de bloqueo neuromuscular

2.4. Extracción de datos.

Tres revisores de forma independiente extrajeron los siguientes datos mediante un formulario Excel: el primer autor, el país, el diseño, el número de pacientes inscritos, la causa del SDRA (si se describe) y el tiempo de seguimiento. Además, se analizó el sedante empleado, la duración y profundidad de la sedación, la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y los resultados del estudio.

u opioides, profundidad de sedación, distensibilidad pulmonar, mantenimiento de la respiración espontánea, tiempo de ventilación mecánica, días libre de ventilador, estancia hospitalaria y en UCI, delirium, mortalidad y efectos adversos.

Los criterios de exclusión fueron población pediátrica y mujeres embarazadas, el momento intraoperatorio, estudios preclínicos con animales y, según la tipología de artículo, metaanálisis, revisión o series de casos.

2.3. Selección de estudios.

Los artículos fueron cribados (con ayuda del software online Refworks (20) y Rayyan (21)) mediante análisis del título, resumen y, por último, texto completo de los que se consideraron potencialmente relevantes, según se desarrolla en la Figura 3. La evaluación de la elegibilidad, de acuerdo con los criterios de inclusión y de exclusión, fue llevada a cabo por tres investigadores de forma independiente. Cuando hubo desacuerdos, se resolvieron mediante el debate conjunto.

2.5. Evaluación de sesgo de calidad.

La calidad metodológica de los artículos incluidos se evaluó mediante la escala Jadad para los ensayos clínicos y la escala Newcastle-Ottawa para los observacionales. Este análisis se llevó a cabo por tres investigadores independientes de forma enmascarada.

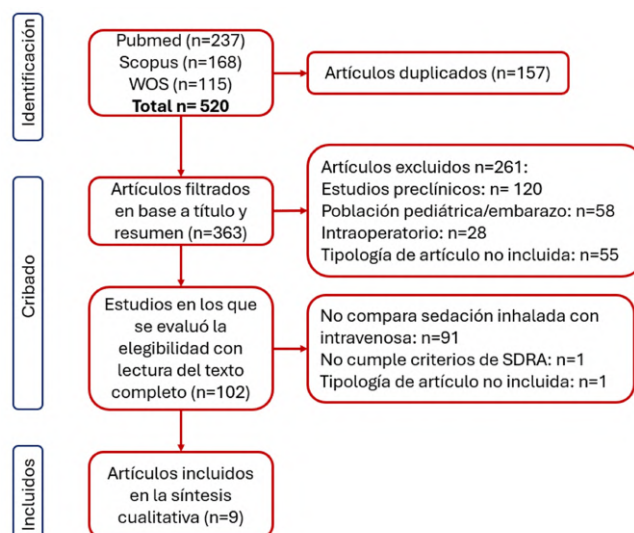


Figura 3. Diagrama de flujo que representa la selección de artículos siguiendo la guía PRISMA (19). SDR: síndrome de distrés respiratorio del adulto, WOS: Web of science

3. Resultados

La búsqueda bibliográfica identificó inicialmente 520 artículos. Tras excluir los duplicados (n=157), se realizó un cribado por título y resumen en el que se excluyeron 261 artículos. Quedó un total de 102 en los que se evaluó la elegibilidad mediante una lectura de texto completo. En el cribado de texto completo se excluyeron otros 93 artículos por no utilizar la sedación intravenosa como comparador, no especificar que los pacientes incluidos cumplieran criterios de SDR o emplear un diseño no incluido en nuestros criterios de selección (Figura 3), y se seleccionaron finalmente los 9 artículos incluidos en la revisión. Sus características se resumen en la Tabla 5.

Los artículos incluidos comprenden un total de 824 pacientes, de los que 371 recibieron sedación inhalatoria. Los grupos de comparación con sedación intravenosa, analizado de forma individual en Jabaudon et al. (11), Consales et al. (22), Gómez-Duque et al. (23), Martínez-Castro et al. (24) y Meiser et al. (1), eran similares según características demográficas, comorbilidad o gravedad. En Grasselli et al. (25) cada paciente funciona como su propio control, ya que todos los pacientes se sometieron a una secuencia de sedación: primero intravenosa (hasta 7 días), seguido de una fase de sedación inhalatoria con isoflurano y finalmente una tercera fase de sedación intravenosa (hasta 7 días). Coupet et al. (26) refieren como diferencia entre grupos que aquellos que recibieron sedación inhalatoria tenían menos probabilidades de haber recibido corticosteroides o fármacos inmunosupresores en los últimos tres meses, las características demográficas y clínicas iniciales fueron

similares. En el estudio de Hanidziar et al. (27) el grupo que recibió sedación inhalatoria tenía una edad significativamente menor (p=0,034).

3.1. Objetivo principal: oxigenación.

Jabaudon et al. (11) encuentran un ritmo de mejoría de la PaFi mayor a las 48h en el grupo tratado con sevoflurano (p=0,040). Consales et al. (22) objetiva una mejoría tanto al día 3 como al 7 de ventilación mecánica en el grupo tratado con sevoflurano que no fue significativa (p=0,060 y p=0,100 respectivamente). Martínez-Castro et al. (24) describen diferencias en la PaFi a favor del sedante inhalado el primer y segundo día de tratamiento pero sólo es significativo en el primero.

Los grupos de Meiser et al. (1) y Coupet et al. (26) estudian otros valores paramétricos como la PaO₂ y PaCO₂, donde también se describen mejorías en el grupo de pacientes tratados con sedantes inhalados versus intravenosos.

3.2. Objetivos secundarios.

Hemodinámica.

En varios estudios (11,28) los requerimientos de drogas vasoactivas fueron mayores para el grupo con sedación inhalatoria, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística en ninguno.

En otros, como en Coupet et al. (26) y Meiser et al. (1), no encontraron diferencias en la necesidad de soporte vasoactivo.

Grasselli et al. (25) en su estudio en pacientes con ECMO describe una presión arterial media ligeramente menor durante la fase de sedación inhalatoria (p<0,001), con una menor necesidad de fármacos vasoactivos en esta fase

asociada a un mayor gasto cardiaco.

Duración de la ventilación mecánica y días sin ventilador.

Seis estudios evaluaron la duración de la VMI (1,11,22–24,26), sin encontrar diferencias entre la sedación inhalatoria y la intravenosa.

Además, según Coupet et al. (26) y Martínez-Castro et al. (24) tampoco difirió el número de días libres de VMI. En Coupet et al. el 66% de los pacientes con sedación inhalatoria (n=71) y el 54% del grupo con sedación intravenosa (n=46) durante el periodo de seguimiento obtuvieron 0 días libres de VMI. En este subgrupo encontraron que haber recibido sedación inhalatoria era un factor de riesgo para este resultado. En un análisis de subgrupos no ajustado la OR fue 2,44 (IC95%: 1,23-4,81; p=0,010) para los que recibieron más de 5 días de sedación inhalatoria

Configuración del ventilador y distensibilidad pulmonar.

Según Coupet et al. (26) en el grupo que recibió sedación inhalatoria la presión meseta inspiratoria dinámica fue mayor el día 2, lo que se asoció con menor distensibilidad pulmonar al día 6. No hubo diferencias entre los grupos en la configuración del ventilador. Por otro lado, Meiser et al. (1), pudieron reducir el incremento de presión (presión inspiratoria máxima - presión positiva al final de la espiración o PEEP) en sujetos sedados con isoflurano significativamente en comparación con propofol/midazolam, mientras que los volúmenes corrientes permanecieron sin cambios, traduciendo mejoría en la distensibilidad pulmonar.

Consales et al. (22) observaron asociación en el aumento de la distensibilidad estática (p=0,020), aunque esta diferencia desapareció a los 7 días (p=0,100). También difirió la PEEP a los 3 (p=0,950) y 7 días (p=0,930) de forma no significativa.

Jabaudon et al. (11) no objetivó diferencias en nivel de PEEP, la presión meseta inspiratoria, la distensibilidad pulmonar estática y la resistencia de las vías respiratorias durante los primeros 2 días de tratamiento. El volumen tidal espirado medio inicial fue similar en ambos grupos y aumentó de manera no significativa en el grupo de sevoflurano en los dos primeros días en comparación con midazolam. Martínez-Castro et al. (24) tampoco encontró diferencias en los ajustes ventilatorios.

Profundidad de Sedación.

Cinco de los nueve artículos incluidos evaluaron la profundidad de la sedación mediante distintas escalas: la escala Richmond Agitation-Sedation Scale y el índice biespectral.

En tres (1,25,28) hubo asociación en la reducción de los valores de dichas escalas cuando se recibieron sedantes inhalados. Meiser et al. (1) además describe que a pesar

de conseguir una sedación más profunda con isoflurano, todos los pacientes mantenían el reflejo tusígeno y el 90% mantenía la respiración espontánea, en comparación con el 15% en el grupo intravenoso (p<0,001).

Para Grasselli et al. (25) existe asociación en las diferencias de los valores del índice biespectral (p<0,001) y no relevancia clínica.

Por otro lado, los otros dos estudios (11,22) no encontraron asociación en su análisis de datos.

Requerimientos de opioides y bloqueantes neuromusculares.

Todos los artículos que evaluaron el requerimiento de opioides (1,23,25,28) observaron un descenso de las dosis utilizadas cuando se empleaba la sedación inhalatoria, salvo Hanidziar et al. (27) que no encontraron asociación. Gómez-Duque et al. (23) objetivaron que la sedación inhalatoria era un factor protector para necesitar dosis altas de fentanilo con RR=0,5 (IC 95%: 0,4-0,8; p=0,045) y para la necesidad de bloqueante neuromuscular con RR=0,3 (IC del 95%: 0,20 a 0,45; p<0,001). Kermad et al. (28) también observaron menor necesidad de relajación neuromuscular durante la sedación con isoflurano. Coupet et al. (26) no encontró diferencias en la duración total del bloqueo neuromuscular entre ambos grupos (p=0,19).

Delirium.

Gómez-Duque et al. (23) evaluaron el RR para la presencia de delirium mediante la escala CAM-UCI, obteniendo un valor de 0,80 (IC del 95%: 0,61 a 1,15; p=0,800).

Estancia hospitalaria y en UCI.

Jabaudon et al. (11), Martínez-Castro et al. (24) y Gómez-Duque et al. (23) no encontraron asociación en la duración total de estancia en UCI. Por otro lado, Meisner et al. (1) tampoco encontró diferencias en la duración de la estancia hospitalaria.

En el estudio de Coupet et al. (26), la sedación inhalatoria fue un factor de riesgo para tener cero días libres de UCI con OR no ajustada 2,41 (IC 95%, 1,35–4,57; p=0,010) y cero días libres de estancia hospitalaria con OR no ajustada 3,10 (IC 95%, 1,36–7,10; p=0,010).

Mortalidad.

Martínez-Castro et al. (24) encontraron que, en promedio, los pacientes tratados con sevoflurano sobrevivieron 1,66 días más que los tratados con propofol de forma no significativa al día 30. Además, observaron un efecto dependiente del tiempo, ya que al inicio del estudio el riesgo de mortalidad era mayor en el grupo tratado con sevoflurano, pero este riesgo disminuye hasta convertirse en factor protector en el periodo siguiente. Este efecto del tratamiento sobre la mortalidad no dependía de los cambios en la PaFi. Consales et al. (22) demostró asociación (p=0,020) en la tasa de mortalidad en la UCI a favor del sevoflurano.

Por otro lado, Meiser et al. (1), Jabaudon et al. (11) y Coupet et al. (26) no hallaron asociación durante el periodo de seguimiento entre los dos grupos y la mortalidad.

Incidencia de efectos adversos.

Coupet et al. (26), Jabaudon et al. (11) y Consales

et al. (22) no encontraron efectos adversos importantes ni complicaciones atribuibles a la sedación inhalatoria. Martínez-Castro et al. (24) describen un valor de pH menor ($p=0,010$) y PaCO₂ mayor ($p=0,210$) en el grupo tratado con sevoflurano el día 2.

4. Discusión

Hasta donde conocen los autores esta es la primera revisión sistemática que estudia la sedación inhalatoria en pacientes con SDRA. Según los resultados encontrados el uso de sedación inhalatoria podría conseguir una mejoría más rápida de la PaFi en comparación con los fármacos intravenosos.

Todos los artículos incluidos en la revisión que la miden (1,14,22,24,26) refieren valores de PaFi mayores, aunque estas diferencias no en todos son significativas, de modo que no existe evidencia suficientemente sólida para demostrar esta afirmación. Con los datos disponibles no es posible conocer las implicaciones de esta mejoría más temprana o si ésta se relaciona con otras variables como menores secuelas a largo plazo (algo que no se estudia en los artículos incluidos en esta revisión) o incluso la mortalidad. Otros autores (29,30) sugieren también esta mejoría de la PaFi con sedación inhalatoria. Estos hallazgos van en sintonía con la disminución de la lesión pulmonar demostrada en estudios preclínicos (3,4,10,16), lo que explicaría también el aumento de distensibilidad pulmonar encontrado en Consales et al. (22) y Meiser et al. (1). Jabaudon et al. (11) comprobó un descenso significativo en los niveles de citoquinas proinflamatorias tanto plasmáticas como alveolares al segundo día de tratamiento con sevoflurano, lo que apoya esta hipótesis.

Según Jabaudon et al. (11) y Kermad et al. (28) el uso de sedación inhalatoria se asoció de forma no significativa con mayor necesidad de drogas vasoactivas. Grasselli et al. (25), en cambio, describen un descenso de sus requerimientos, y el resto de los estudios no encuentran diferencias. Esto podría significar que no altera la hemodinámica del paciente y es una opción segura en el paciente crítico.

Los seis estudios que evalúan la duración de la VMI no encuentran asociación (1,11,22–24,26). Sin embargo, Landoni et al. (17) realizaron un metaanálisis donde se concluye que los anestésicos volátiles disminuyen el tiempo hasta la extubación y Meiser et al. (8) objetivaron en su ensayo clínico que el isoflurano consigue un tiempo de despertar más corto que el propofol. Esto se puede explicar con su farmacocinética, dado que no se acumulan y se eliminan rápidamente por vía respiratoria (7). Se ha demostrado que la fracción espirada, algo fácilmente monitorizable, es un buen indicador de su concentración

en el órgano diana (17). Los fármacos intravenosos suelen eliminarse por metabolismo hepático (13), algo que puede estar alterado en los pacientes críticos (8) y, por tanto, puede aumentar los tiempos de despertar. Esto implica que el tiempo hasta la extubación se alargue, lo que podría aumentar el tiempo de VMI.

Los hallazgos obtenidos en esta revisión coinciden en que se consiguen niveles de sedación más profundos (1,25,28) a la vez que ahorran dosis de opioides y bloqueantes neuromusculares (1,23,25,27,28). Esto es especialmente relevante en el SDRA para asegurar la sincronía con el ventilador y la tolerancia a la posición en decúbito prono y a la ECMO. Esta afirmación también la apoya una revisión sistemática en pacientes COVID-19 tratados con isoflurano (14). Además, Meiser et al. (1) describe que, a pesar de esta sedación profunda, se mantienen reflejos protectores como el tusígeno y la respiración espontánea (8).

Otros efectos beneficiosos descritos en la bibliografía son una posible recuperación cognitiva y de las puntuaciones de memoria tras la sedación (17), además de la prevención del delirium (7,14). En esta línea, los resultados de esta revisión no permiten extraer conclusiones ya que sólo un estudio (23) evalúa su efecto en el delirium.

La principal limitación de este estudio es la poca cantidad de artículos hallados que, además, no evalúan los mismos resultados. Además, sólo dos son ensayos clínicos (con pequeño tamaño muestral y abiertos), el resto son estudios observacionales con menor nivel de evidencia. Tal vez se podría mejorar la ecuación de búsqueda de forma que sea más sensible. Tampoco se incluyen artículos no publicados y no se evalúa el sesgo de publicación.

Por último, los autores de esta revisión cuentan con poca experiencia clínica, ya que uno es un estudiante de quinto curso de medicina y el resto residentes de primer año de medicina intensiva, y esta es la primera revisión sistemática que realizan. No obstante, esta es la primera revisión sobre el uso de sedación inhalatoria en UCI centrada en pacientes con SDRA. La evidencia todavía no es suficiente y se necesitan ensayos clínicos de mayor tamaño muestral y seguimiento, con mejores diseños, para poder realizar un futuro metaanálisis que permita demostrar los beneficios de la sedación inhalatoria en el SDRA, y desarrollar guías de práctica clínica para la sedación de estos pacientes en UCI.

5. Conclusiones

Existe un consenso mayoritario en la literatura revisada en que la sedación inhalatoria produce una mejoría más rápida de la PaFi en pacientes con SDRA. Además, la evidencia encontrada sugiere que la sedación inhalatoria consigue niveles más profundos de sedación y permite disminuir el uso de opioides y otros fármacos sedantes, disminuyendo la polifarmacia. Sin embargo, son necesarios más ensayos clínicos para confirmar estos potenciales beneficios en el SDRA.

Declaraciones

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

- Meiser A, Groesdonk HV, Bonnekesel S, Volk T, Bomberg H. Inhalation Sedation in Subjects With ARDS Undergoing Continuous Lateral Rotational Therapy. *Respir Care*. 2018;63(4):441-7.
- S Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-82.
- Ngamsri KC, Fuhr A, Schindler K, Simelitidis M, Hagen M, Zhang Y, et al. Sevoflurane Dampens Acute Pulmonary Inflammation via the Adenosine Receptor A2B and Heme Oxygenase-1. *Cells*. 2022;11(7):1094.
- Zhai R, Lenga Ma Bonda W, Leclair C, Saint-Béat C, Theilliere C, Belville C, et al. Effects of sevoflurane on lung epithelial permeability in experimental models of acute respiratory distress syndrome. *J Transl Med*. 2023;21(1):397.
- Estenssoro E, Gonzalez I, Plotnikow GA. Síndrome de distrés respiratorio agudo en la pos-pandemia: una nueva definición global con extensión a regiones de menos recursos. *Med Intensiva* [Internet]. [citado 2 de abril de 2024]; Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-sindrome-distres-respiratorio-agud-opos-pandemia-avance-S0210569124000603?referer=buscador>
- SGrasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023;49(7):727-59.
- García-Montoto F, Paz-Martín D, Pestaña D, Soro M, Marcos-Vidal JM, Badenes R, et al. Guía de sedación inhalada en la UCI. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2024;71(2):90-111.
- Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, et al. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1231-40.
- Hurtado Oliver B, Giménez-Esparza Vich C, Alcántara Carmona S, Rodríguez Ruiz S. Algoritmos de actuación en analgesia y delirium. *Semicuc*; 2022.
- Ferrando C, Aguilar G, Piqueras L, Soro M, Moreno J, Belda FJ. Sevoflurane, but not propofol, reduces the lung inflammatory response and improves oxygenation in an acute respiratory distress syndrome model: a randomised laboratory study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(8):455-63.
- Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, Chabanne R, Faure JS, Roszyk L, et al. Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):792-800.
- O'Gara B, Talmor D. Lung protective properties of the volatile anesthetics. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1487-9.
- Cárdenas-Cruz A, Roca-Guiseris J. Tratado de medicina intensiva. 2a edición. España: Elsevier; 2022.
- Landoni G, Belloni O, Russo G, Bonaccorso A, Carà G, Jabaudon M. Inhaled Sedation for Invasively Ventilated COVID-19 Patients: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(9):2500.
- Kim HY, Lee JE, Kim HY, Kim J. Volatile sedation in the intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e8976.
- Englert JA, Macias AA, Amador-Munoz D, Vera MP, Isabelle C, Guan J, et al. Isoflurane ameliorates acute lung injury by preserving epithelial tight junction integrity. *Anesthesiology*. 2015;123(2):377-88.
- Landoni G, Pasin L, Cabrini L, Scandroglio AM, Redaelli MB, Votta CD, et al. Volatile Agents in Medical and Surgical Intensive Care Units: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(4):1005-14.
- Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS clinical practice guideline 2021. *Respir Investig*. 2022;60(4):446-95.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2021;74(9):790-9.
- ProQuest RefWorks [Internet]. [citado 5 de abril de 2024]. Disponible en: <https://refworks.proquest.com>

21. Rayyan – Intelligent Systematic Review - Rayyan [Internet]. 2021 [citado 8 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.rayyan.ai/>
22. Consales G, Cappellini I, Freschi B, Campiglia L, Parise M, Zamidei L. Sevoflurane sedation in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: an observational study with a propensity score matching model. *Front Med.* 2023;10:1267691.
23. Gómez Duque M, Medina R, Enciso C, Beltran E, Hernandez K, Molano Franco D, et al. Usefulness of Inhaled Sedation in Patients With Severe ARDS Due to COVID-19. *Respir Care.* 2023;68(3):293-9.
24. Martínez-Castro S, Monleón B, Puig J, Ferrer Gomez C, Quesada M, Pestaña D, et al. Sedation with Sevoflurane versus Propofol in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: Results from a Randomized Clinical Trial. *J Pers Med.* 2023;13(6):925.
25. Grasselli G, Giani M, Scaravilli V, Fumagalli B, Mariani C, Redaelli S, et al. Volatile Sedation for Acute Respiratory Distress Syndrome Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation and Ultraprotective Ventilation. *Crit Care Explor.* 2021;3(1):e0310.
26. Coupet R, Schläpfer M, Neff TA, Boucher P, Bailly P, Bellgardt M, et al. Inhaled Sedation in Patients with COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: An International Retrospective Study. *J Clin Med.* 2022;12(1):12.
27. Hanidziar D, Baldyga K, Ji CS, Lu J, Zheng H, Wiener-Kronish J, et al. Standard Sedation and Sedation With Isoflurane in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2021;3(3):e0370.
28. Kermad A, Speltz J, Danziger G, Mertke T, Bals R, Volk T, et al. Comparison of isoflurane and propofol sedation in critically ill COVID-19 patients—a retrospective chart review. *J Anesth.* 2021;35(5):625-32.
29. Flinspach AN, Zacharowski K, Ioanna D, Adam EH. Volatile Isoflurane in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients—A Case Series and Systematic Review. *Crit Care Explor.* 2020;2(10):e0256.
30. Becher T, Meiser A, Guenther U, Bellgardt M, Wallenborn J, Kogelmann K, et al. Isoflurane vs. propofol for sedation in invasively ventilated patients with acute hypoxemic respiratory failure: an a priori hypothesis substudy of a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care.* 2022;12:116.
31. Meiser A, Bellgardt M, Belda J, Röhm K, Laubenthal H, Sirtl C. Technical Performance and Reflection Capacity of the Anaesthetic Conserving Device—A Bench Study with Isoflurane and Sevoflurane. *J Clin Monit Comput.* 2009;23(1):11-9.
32. Martínez-Girón, Luis. Manual ilustrado de Histología Humana. 1ª edición. Autoedición: Almería; 2023.

Artículo	País	Diseño	Participantes	Causa SDRA	Grupo IV	Grupo inhalado	TS	Resultados	Calidad
Grasselli et al. (25)	Italia	Cohorte retrospectiva monocéntrica	Pacientes con SDRA con apoyo ECMO y ventilación ultraprotectora (n=74)	Neumonía viral o bacteriana, enfermedad autoinmune, trauma, desconocida	1° IV (PPF, MDZ) 2° Isoflurano 3° IV (PPF, MDZ)		-	2, 3, 4	8/9
Coupet et al. (26)	Francia, Alemania, España, Suiza y EEUU	Cohorte retrospectiva multicéntrica	SDRA (n=196)	COVID-19	PPF, MDZ, otro (n=85)	SEV, ISO (n=111)	28 días	1, 5, 6, 8, 9, 13, 14	7/9
Gómez Duque et al. (23)	Colombia	Cohorte retrospectiva monocéntrica	SDRA (n=283)	COVID-19	PPF, MDZ (n=230)	SEV, ISO (n=53)	-	3, 4, 5, 7, 9, 10	8/9
Hanidziar et al. (27)	EEUU	Cohorte retrospectiva monocéntrica	SDRA (n=35)	COVID-19	PPF, MDZ, ketamina, dexdor (n=17)	ISO (n=18)	-	3, 4, 5, 8	8/9
Jabaudon et al. (11)	Francia	EC aleatorizado, paralelo, abierto, monocéntrico	SDRA (n=50)	Neumonía, causas extra-pulmonares	MDZ (n=25)	SEV (n=25)	30 días	1, 2, 5, 7, 8, 12, 14	3/5
Kermad et al. (28)	Alemania	Cohorte retrospectiva monocéntrica	SDRA (n=20)	COVID-19	PPF (n=18)	ISO (n=8)	-	2, 3, 4, 5, 9, 12, 13	8/9
Consales et al. (22)	Italia	Cohorte retrospectiva monocéntrica	SDRA (n=112)	COVID-19	PPF, MDZ (n=56)	SEV (n=56)	7 días	1, 3, 5, 7, 8, 14	9/9
Martínez-Castro et al. (24)	España	EC aleatorizado, paralelo, abierto, multicéntrico	SDRA (n=17)	COVID-19	PPF (n=10)	SEV (n=7)	30 días	1, 3, 5, 7, 8, 14	3/5
Meiser et al. (1)	Alemania	Cohorte retrospectiva monocéntrica	SDRA + CI maniobra de prono (tratados con TRLC) en UCI posquirúrgica (n=38)	Neumonía y sepsis	PPF, MDZ (n=19)	ISO (n=19)	24h	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	8/9

Tabla 5: Resumen de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

Resultados: 1 parámetros respiratorios (PaFi, pH, paCO₂), 2 parámetros hemodinámicos, 3 profundidad de sedación, 4 necesidad de opioides, 5 duración de la ventilación mecánica, 6 días sin ventilador, 7 duración de la estancia en UCI, 8 mortalidad, 9 duración del bloqueo neuromuscular, 10 delirio, 11 mantenimiento de la respiración espontánea, 12 necesidad de ECMO, 13 configuración del ventilador, 14 reacciones adversas o complicaciones de la sedación inhalada. Calidad evaluada mediante la escala Jadad para los ensayos clínicos y la escala Newcastle-Ottawa para los observacionales. CI: contraindicada, dexdor: dexmedetomidina, EC: ensayo clínico, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, EEUU: Estados Unidos, ISO: isoflurano, IV: intravenoso, MDZ: midazolam, PPF: propofol, SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto, SEV: sevoflurano, TRLC: terapia de rotación lateral continua, TS: tiempo de seguimiento, UCI: unidad de cuidados intensivos.



REVISIÓN NARRATIVA

Utilidad de las pruebas de imagen médica en la detección de causas de dilatación de la vía biliar extrahepática: una revisión narrativa

Crespo Balbuena, Mónica^{1,2,*}; Pérez García, Francisco Javier^{1,2}; Morillo Gil Antonio Jesús¹

¹Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 18014, Granada, España.

²Instituto Biosanitario de Granada (IBS.Granada). 18016, Granada, España.

*Autor de correspondencia: monirayos21@gmail.com

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Resumen

La dilatación de la vía biliar extrahepática (DBE) es un hallazgo clínico que puede indicar diversas patologías subyacentes, desde condiciones benignas hasta enfermedades malignas. La detección y evaluación precisa son cruciales para guiar un manejo clínico efectivo y oportuno. En este artículo se revisa la utilidad de las modalidades de imagen en la detección y caracterización de las causas de la DBE, destacando sus ventajas, limitaciones y consideraciones clave en la selección para un manejo clínico óptimo. La ecografía continúa siendo la prueba de imagen de elección inicial en el cribado de DBE en la población general. Si no se evidencia la causa de DBE en la ecografía, otras pruebas no invasivas como la tomografía computarizada (TC) o la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) estarían indicadas para la valoración, siendo la CPRM superior a la TC en la identificación de colecolitiasis, principal causa de DBE. La ecografía endoscópica o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica son técnicas invasivas y su indicación está limitada a casos en los que se requiere intervención terapéutica o diagnóstica adicional. Comprender la contribución de cada modalidad de imagen en la evaluación de la DBE puede optimizar el manejo del paciente y mejorar la precisión diagnóstica.

Palabras clave: dilatación de la vía biliar extrahepática, radiología, ecografía, tomografía computarizada, colangiopancreatografía por resonancia magnética

Abstract

The dilation of the extrahepatic bile duct (EHBD) is a clinical finding that may indicate various underlying pathologies, ranging from benign conditions to malignant diseases. Accurate detection and assessment are crucial for guiding effective and timely clinical management. This article reviews the utility of imaging modalities in detecting and characterizing the causes of EHBD, highlighting their advantages, limitations, and key considerations in selection for optimal clinical management. Ultrasound remains the initial imaging modality of choice for EHBD screening in the general population. If the cause of EHBD is not evident on ultrasound, other non-invasive tests such as computed tomography (CT) or magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) may be indicated for evaluation, with MRCP being superior to CT in identifying choledocholithiasis, the primary cause of EHBD. Endoscopic ultrasound or endoscopic retrograde cholangiopancreatography are invasive techniques, and their indication is limited to cases requiring additional therapeutic or diagnostic intervention. Understanding the contribution of each imaging modality in EHBD assessment can optimize patient management and improve diagnostic accuracy.

Keywords: extrahepatic bile duct dilation, radiology, ultrasound, computed tomography, magnetic resonance cholangiopancreatography

1. Introducción

La dilatación de la vía biliar extrahepática (DBE) es un hallazgo clínico que puede indicar una variedad de patologías subyacentes, desde condiciones benignas hasta enfermedades malignas. Su detección y evaluación precisa son cruciales para guiar un manejo clínico efectivo y oportuno. El conducto hepático común y el conducto biliar común o colédoco se denominan de manera conjunta conducto extrahepático y constituyen la vía biliar extrahepática. Esta puede subdividirse en segmentos

proximal, medio y distal para facilitar su evaluación clínica (Figura 1) (5). En términos de medición, se ha observado que los tres segmentos pueden ser evaluados mediante ecografía, mientras que utilizando técnicas de tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) el conducto extrahepático tiende a medirse generalmente solo en el punto de mayor diámetro. La medición se lleva a cabo de manera perpendicular al eje longitudinal del conducto biliar, midiendo de pared interna a pared interna y en condiciones de ayuna (2).

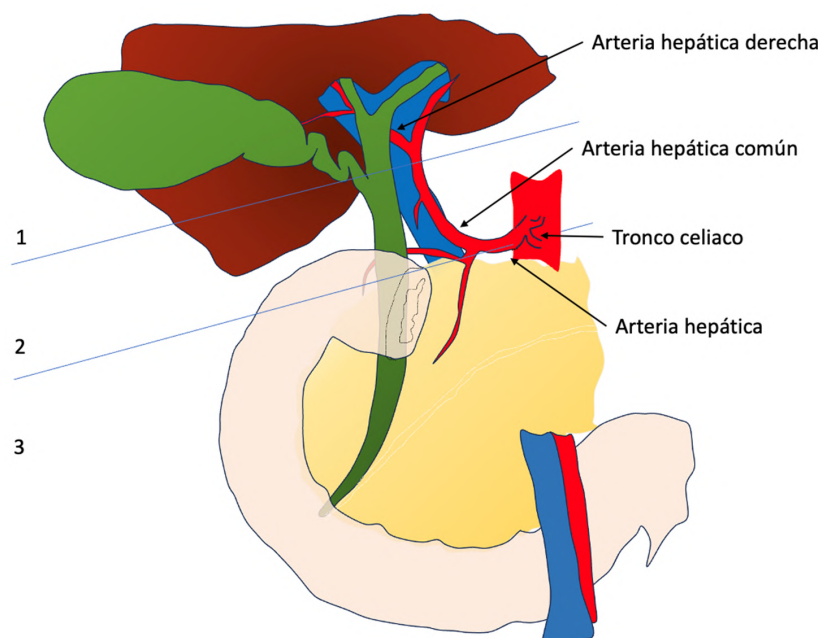


Figura 1. Vía biliar extrahepática. 1. Tercio proximal. 2. Tercio medio. 3. Tercio distal.

En condiciones normales, la pared del conducto biliar es apenas perceptible y mide menos de 1 mm. Sin embargo, ciertas afecciones, como la colangiopatía y/o la colangitis, pueden resultar en un engrosamiento de la pared biliar, lo que podría generar una sobreestimación del tamaño del conducto si se incluye en la medición. Además, es importante tener en cuenta posibles errores, como la evaluación fuera de eje del conducto biliar en TC y RM, así como la obtención de imágenes oblicuas en ecografía, que podrían conducir a una medida inexacta del tamaño del conducto.

Se han propuesto diversos umbrales de tamaño para definir la DBE, dependiendo de la localización específica en la que se mida el diámetro de la vía biliar. Se ha sugerido un límite superior de normalidad de 4 mm para el conducto extrahepático proximal a nivel de la arteria hepática derecha, mientras que, para el conducto medio,

una medida de tamaño ≤ 6 mm se considera dentro de los parámetros normales. No obstante, ante la falta de datos suficientemente sólidos para proporcionar puntos de corte diferenciados para el conducto hepático común y el colédoco, se recomienda medir el diámetro mayor del conducto extrahepático en cualquier punto de su recorrido, utilizando un umbral de 6 mm como límite superior de normalidad en la población general. Este enfoque simplificado es aplicable a todas las modalidades de imagen y concuerda con las recomendaciones del Comité de Hallazgos Incidentales del ACR (*American College of Radiology*) (7).

Las causas benignas más comunes de DBE incluyen el envejecimiento fisiológico, el estado postcolecistectomía, la disfunción del esfínter de Oddi, el uso o abuso de opioides y la coledocolitiasis. Sin embargo, es crucial descartar otras posibilidades como malignidad

subyacente (cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, carcinoma ampular), causas de compresión extrínseca (síndrome de Mirizzi, adenopatía, colecciones de líquido),

estenosis de pancreatitis crónica, divertículo periampular, colangitis esclerosante primaria, estenosis papilar e, incluso, infección parasitaria (Tabla 1) (8).

Causas obstructivas	Causas no obstructivas
Coledocolitiasis	Edad mayor a 60 años
Malignidad (p. ej., cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, carcinoma ampular)	Cirugía biliar previa (colecistectomía u otra cirugía biliar)
Compresión externa (p. eje., síndrome de Mirizzi, adenopatía, colecciones de líquido)	Uso de opioides
Estenosis por pancreatitis crónica	Disfunción del esfínter de Oddi
Divertículo periampular	
Colangitis esclerosante primaria	
Infección parasitaria	

Tabla 1. Causas obstructivas y no obstructivas de dilatación de la vía biliar extrahepática.

El diagnóstico de estas causas de DBE puede ser relativamente sencillo cuando se visualiza la vía biliar común en su totalidad en la ecografía abdominal y/o cuando los pacientes presentan un cuadro colestásico típico, como dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre y enzimas hepáticas elevadas, lo cual sugiere fuertemente la presencia de coledocolitiasis. Estos pacientes suelen ser derivados para colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para una evaluación diagnóstica y terapéutica definitiva. Sin embargo, este conjunto de hallazgos describe solo una minoría de los casos clínicos, y la realización de una CPRE no está justificada en pacientes relativamente bien o con síntomas leves, dado el costo económico y los riesgos para la salud asociados (9). En este contexto, las pruebas de imagen médica desempeñan un papel fundamental al proporcionar información detallada sobre la anatomía biliar y las posibles causas de la dilatación. Sin embargo, la elección de la modalidad de imagen óptima para cada caso clínico específico sigue siendo un desafío, dada la variedad de opciones disponibles y las características únicas de cada paciente.

En esta revisión narrativa, exploramos la utilidad de diversas modalidades de imagen como la ecografía, la TC, la CPRM y la CPRE, en la detección y caracterización de las causas de la DBE. Además, se discuten las ventajas, limitaciones y consideraciones clave en la selección de la mejor estrategia de imagen para abordar este desafío clínico. Comprender la contribución de cada modalidad de imagen en la evaluación de la DBE permite optimizar el manejo de los pacientes y mejorar la precisión diagnóstica.

1.1. Objetivos

El objetivo global de este trabajo será revisar el estado actual de la utilidad de las pruebas de imagen médica en la detección de causas de dilatación de la vía biliar extrahepática. Los objetivos específicos son los siguientes:

1) Evaluar la eficacia y precisión diagnóstica de diferentes

modalidades de imagen, como la ecografía, la ecografía con contraste (EUS), la TC convencional, la TC espectral, la CPRM, y la CPRE en la identificación de las causas subyacentes de la DBE.

2) Analizar las ventajas y limitaciones de cada modalidad de imagen en la detección de patologías benignas y malignas que pueden causar dilatación de la vía biliar extrahepática.

3) Explorar las implicaciones clínicas y terapéuticas de los hallazgos obtenidos mediante pruebas de imagen en el manejo de pacientes con dilatación de la vía biliar extrahepática.

4) Proporcionar recomendaciones prácticas para la selección adecuada de pruebas de imagen médica en diferentes escenarios clínicos, con el objetivo de optimizar el diagnóstico y tratamiento de pacientes con dilatación de la vía biliar extrahepática.

2. Material y métodos

La literatura científica que se ha revisado en este trabajo consta fundamentalmente de artículos y revisiones científicas principalmente escritas en inglés. Se realizó una búsqueda de documentación en Google Scholar, UpToDate y Pubmed.

Se consultaron los términos MeSH y DeCS para escoger aquellos más adecuados y finalmente se obtuvieron los artículos empleados para la redacción utilizando los siguientes términos (y distintas combinaciones de ellos): “*common bile duct dilation*”, “*extrahepatic bile duct dilation*”, “*imaging techniques*”, “*ultrasonography*”, “*computed tomography*” y “*magnetic resonance imaging*”.

Finalmente, se seleccionaron los artículos más recientes y relevantes, con información más contrastada y de mayor calidad. Asimismo, se han valorado sus respectivas

referencias, que nos dieron acceso a otras publicaciones relevantes.

3. Resultados

En esta sección se sintetizan los resultados principales relativos a los objetivos referidos, agrupados por secciones.

3.1. Ecografía

La ecografía transabdominal permite obtener imágenes del conducto biliar de forma no invasiva. Se considera a menudo la modalidad inicial de elección para la evaluación del sistema biliar en pacientes con sospecha de obstrucción biliar (10).

Las ventajas de la ecografía transabdominal son la posibilidad de obtener imágenes junto a la cama del paciente, su bajo coste y su disponibilidad en la mayoría de los centros. Las limitaciones de esta técnica incluyen la dependencia del operador y del paciente, la degradación de la imagen por la interposición de tejidos o gases intestinales, y la distorsión de las ondas al atravesar tejidos de composición variable, lo que puede dificultar la valoración dependiendo de la composición relativa de los tejidos en cada paciente (7,8). En ecografía podemos realizar varias medidas de la vía extrahepática. El nivel proximal correspondería al segmento en hilio hepático, adyacente a la arteria hepática derecha, y no debe sobrepasar los 4 mm en la población general. Por otro lado, el segmento medio discurre anterior y paralelo a la vena porta y debe tener un calibre ≤ 6 mm. Debido a la dificultad para establecer la división anatómica de la vía biliar extrahepática las guías recomiendan realizar una sola medida en el punto de mayor calibre, que deberá ser ≤ 6 mm (7).

A pesar de las limitaciones de la técnica, la ecografía transabdominal es muy sensible para la detección de coledocolitiasis y tiene un valor predictivo negativo muy alto para la obstrucción biliar en un paciente con conductos biliares de calibre normal (13). Sin embargo, la sensibilidad es limitada (73%) para la coledocolitiasis (14), y por lo tanto para esclarecer la posible causa obstructiva de DBE.

Algunos autores han investigado la capacidad de la ecografía con contraste (CEUS) para diferenciar las lesiones benignas de las malignas que causan obstrucción de los conductos biliares. En un estudio donde se incluyeron 59 pacientes con DBE de causa indeterminada, la CEUS alcanzó una sensibilidad del 85,7% para identificar lesiones malignas, con un valor predictivo positivo del 94,7% en la identificación de lesiones benignas o malignas. La especificidad para las lesiones benignas fue del 88,2%. No obstante, el valor predictivo negativo fue del 71,4% para el conjunto de lesiones (15).

La EUS se considera una prueba mínimamente invasiva. Utiliza una sonda lineal o radial en el extremo distal de un endoscopio flexible lo que permite obtener imágenes ecográficas de las estructuras biliares muy cerca evitando la interposición de otras estructuras o tejidos. La dificultad está en avanzar la sonda por la luz intestinal. La compresión mecánica del conducto biliar causada por el ecoendoscopio también puede provocar la deformación del conducto, haciendo que las mediciones reales sean menos precisas (7). La EUS se utiliza para proporcionar información sobre el diagnóstico diferencial de la DBE en un paciente con una mayor probabilidad pretest de patología biliar (1). Según los datos de la literatura es muy sensible y específica para el diagnóstico de coledocolitiasis, siendo superior a la CPRM. No obstante, tiene baja especificidad para distinguir la obstrucción biliar benigna de la maligna cuando no se considera la biopsia, que se puede obtener en el mismo acto (2).

3.2. Tomografía computarizada

La TC brinda una evaluación exhaustiva del sistema biliar, particularmente al emplear medios de contraste intravenosos. Es muy sensible tanto para el despistaje de obstrucción biliar como para la identificación de la causa etiológica, permitiendo además realizar una valoración del parénquima hepático e identificar lesiones focales, por ejemplo, en el caso de colangiocarcinoma (16).

Se trata de una técnica no invasiva, accesible y rápida. Sin embargo, su sensibilidad para detectar cálculos biliares no calcificados con densidad similar a la bilis o de pequeño tamaño es limitada (17). La TC de doble energía puede mejorar la detección de estos cálculos. El análisis espectral retrospectivo, que incluye imágenes monocromáticas virtuales con niveles de energía de fotones de 40-200 keV, imágenes de descomposición de materiales y curvas espectrales, permite discriminar entre materiales identificando así cálculos isodensos en la TC convencional. No obstante, la detección de cálculos <5 mm puede ser una limitación de esta técnica (18,19). La TC también juega un papel crucial en la determinación de la resecabilidad y progresión en el caso de que existan tumores que causen la DBE. Asimismo, permite dirigir biopsias o procedimientos intervencionistas.

Las desventajas de la TC incluyen una dosis relativamente alta de radiación y los posibles efectos secundarios tras la administración intravenosa del medio de contraste yodado (1).

3.3. Colangiopancreatografía por resonancia magnética

La CPRE es una técnica no invasiva y sin radiación ionizante que permite obtener imágenes de alta resolución del tracto biliar con secuencias sensibles a los fluidos que confirman con precisión la presencia o ausencia

de obstrucción biliar y sus causas (20). Un estudio realizado con más de 300 paciente no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la EUS y la CPRM para el diagnóstico de coledocolitiasis. La sensibilidad y especificidad de la CPRM para la coledocolitiasis fue del 0.85 y 0.93, respectivamente. Los cálculos (tan pequeños como 2 mm) aparecen como defectos de llenado dependientes de baja señal dentro de la vía biliar, rodeados de bilis de alta intensidad de señal (21).

Aunque la TC con contraste se utiliza convencionalmente para la estadificación de la diseminación local y a distancia en los cánceres de páncreas, la CPRM puede utilizarse como investigación inicial para identificar el nivel de DBE en pacientes que presentan ictericia obstructiva indolora. Además, algunas patologías malignas no visualizadas directamente en la TC pueden sospecharse en la CPRM, como es el caso del carcinoma periampular que produce una dilatación de la vía biliar con una terminación abrupta del colédoco (17). En casos seleccionados puede estar indicada la administración de contraste, sobre en todo ante sospecha de patología maligna (3). Además, la CPRM tiene una precisión del 90-95% para el diagnóstico de anomalías congénitas de la vía biliar, en comparación con el *gold standard* (CPRE) (4).

Como todas las demás pruebas de imagen, la CPRM está asociada a problemas técnicos como la representación incompleta de los conductos y los artefactos de flujo y pulsación, además de problemas interpretativos como los defectos pseudocálculos (22).

3.4. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

La CPRE es una técnica invasiva con algunas limitaciones importantes como la necesidad de anestesia general, la posible contaminación de segmentos biliares y los acontecimientos adversos posteriores al procedimiento (p. eje., pancreatitis posterior a la CPRE).

La mayoría de las series prospectivas de la CPRE tienen un porcentaje de complicaciones a corto plazo del 5-10% (23). Debido a estas características, las indicaciones diagnósticas de la CPRE se han vuelto escasas, reservándose para intervenciones como la esfinterotomía con extracción de cálculos, la colocación de endoprótesis, la toma de muestras de tejido o la ablación tisular por radiofrecuencia (9).

4. Discusión

La DBE es un hallazgo clínico que puede indicar diferentes patologías, benignas o malignas, y su detección precisa es crucial para un manejo clínico efectivo. Las pruebas de imagen desempeñan un papel fundamental en esta evaluación. Sin embargo, se deben considerar las limitaciones de cada modalidad, como errores de medición y sensibilidad para ciertas patologías.

La ecografía transabdominal es útil para la detección de coledocolitiasis, pero su sensibilidad para la coledocolitiasis es limitada (14). Además, es importante valorar la vía biliar extrahepática en todo su recorrido, sobre todo proximal a la dilatación, lo que no siempre es posible ya que en ocasiones hay interposición de gas o de otras estructuras que dificultan la transmisión acústica (7,8). Por otro lado, la CEUS y la EUS tienen mayor precisión diagnóstica (2,15), pero la interpretación de las imágenes puede resultar compleja, lo que justifica la necesidad personal altamente especializado, pudiendo ser una prueba poco accesible (7). En este contexto, la ecografía es una prueba de cribado eficaz, descartando la obstrucción si el paciente tiene la vía biliar normal (≤ 6 mm) (13).

La presencia de dilatación de la vía biliar o los hallazgos indeterminados a menudo requieren una caracterización más detallada con otras técnicas no invasivas como la RM/CPRM o la TC. La TC convencional está generalmente al alcance de la población y ofrece una evaluación exhaustiva, especialmente con medios de contraste intravenosos, pero tiene limitaciones en la detección de cálculos no calcificados (17). En la práctica clínica habitual es común encontrar DBE en las exploraciones de TC realizadas para otras indicaciones, destacando la necesidad de un análisis meticuloso de las imágenes radiológicas.

La CPRM es otra técnica no invasiva sensible y específica para la detección de cálculos, principal causa de DBE (21). Además, permite identificar patologías malignas y la administración de contraste paramagnético en determinadas ocasiones facilita la visualización y la delimitación de la extensión local de la patología biliar (3). Por otro lado, siendo una técnica no invasiva, tiene una precisión del 95% en la definición de las anomalías anatómicas. Frente a la TC es importante destacar que la RM es una técnica excepta de radiación ionizante, lo que la convierte en una opción segura para los pacientes. La menor disponibilidad de la técnica, problemas de agorafobia o incompatibilidad, hacen que la RM sean todavía una técnica en segundo plano detrás de la ecografía y, en algunos centros, detrás de la TC. Según datos revisados, parece superada por la CPRE pero sus indicaciones diagnósticas son limitadas debido a sus riesgos y complicaciones (9).

En el manejo de la patología de la vía biliar hay numerosos profesionales implicados, fomentar la colaboración entre radiólogos, gastroenterólogos, cirujanos y otros profesionales de la salud, permite realizar un enfoque integral en el manejo de pacientes con DBE. La discusión multidisciplinaria de casos y el seguimiento de protocolos estandarizados, podría optimizar la selección de la modalidad de imagen más adecuada y mejorar la planificación del tratamiento. Asimismo, el avance de la tecnología en el ámbito de la salud y la incorporación de la

inteligencia artificial es un frente actual y futuro que podría mejorar la precisión y agilizar el proceso diagnóstico.

5. Conclusiones

La ecografía transabdominal sigue siendo la prueba de elección en el cribado de DBE en la población general. Si no se evidencia la causa de DBE en la ecografía, otras pruebas no invasivas como la TC o la CPRM estarían indicadas para la valoración, siendo la CPRM superior a la TC en la identificación de coledocolitiasis, principal causa de DBE. Si se encuentran hallazgos sospechosos de malignidad, no concluyentes en la TC o en la RM, se puede utilizar la EUS para una evaluación adicional o una CPRE que permitirán además la obtención de biopsias. Asimismo, la CPRE será la técnica indicada ante la necesidad de intervención.

Declaraciones

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. ASGE Standards of Practice Committee, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(6):1075-1105.
2. Garrow D, Miller S, Sinha D, Conway J, Hoffman BJ, Hawes RH, et al. Endoscopic ultrasound: a meta-analysis of test performance in suspected biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(5):616-23.
3. Sun N, Xu Q, Liu X, Liu W, Wang J. Comparison of preoperative evaluation of malignant low-level biliary obstruction using plain magnetic resonance and coronal liver acquisition with volume acceleration technique alone and in combination. *Eur J Med Res.* 2015;20(1):92.
4. Taourel P, Bret PM, Reinhold C, Barkun AN, Atri M. Anatomic variants of the biliary tree: diagnosis with MR cholangiopancreatography. *Radiology.* 1996;199(2):521-7.
5. Renard Y, Sommacale D, Avisse C, Palot JP, Kianmanesh R. Anatomía quirúrgica de las vías biliares extrahepáticas y de la unión biliopancreática. *EMC - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo.* 2014;30:1-21.
6. Horrow MM. Ultrasound of the extrahepatic bile duct: issues of size: Issues of size. *Ultrasound Q.* 2010;26(2):67-74.
7. Ludwig DR, Itani M, Childs DD, Revzin MV, Das KK, Anderson MA, et al. Biliary duct dilatation: AJR expert panel narrative review. *AJR Am J Roentgenol.* 2023;3:1-14.
8. Rizvi A, Poneris J, Sethi A, Visrodia KH. Q: Does incidentally detected common bile duct dilation need evaluation? *Cleve Clin J Med.* 2022;89(6):315-9.
9. Carr-Locke DL. Overview of the role of ERCP in the management of diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6):S157-60.
10. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):18-35.
11. Dey J. Modeling and analysis of ultrasound propagation in layered-medium. Tesis doctoral. Pittsburgh. Carnegie Mellon University. 1999.
12. Foley WD, Quiroz FA. The role of sonography in imaging of the biliary tract. *Ultrasound Q.* 2007;23(2):123-35.
13. Cooperberg PL, Li D, Wong P, Cohen MM, Burhenne HJ. Accuracy of common hepatic duct size in the evaluation of extrahepatic biliary obstruction. *Radiology.* 1980;135(1):141-4.
14. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, et al. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2).
15. Fontán FJP, Reboredo ÁR, Siso AR. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of bile duct obstruction. *Ultrasound Int Open.* 2015;1(1):E12-8.
16. Cieszanowski A, Chomicka D, Andrzejewska M, Pruszyński B, Pawlak J, Mustafa AM. Imaging techniques in patients with biliary obstruction. *Med Sci Monit.* 2000;6(6):1197-202.
17. Anderson SW, Lucey BC, Varghese JC, Soto JA. Accuracy of MDCT in the diagnosis of choledocholithiasis. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(1):174-80.
18. Saito H, Noda K, Ogasawara K, Atsuji S, Takaoka H, Kajihara H, et al. Usefulness and limitations of dual-layer spectral detector computed tomography for diagnosing biliary stones not detected by conventional computed tomography: a report of three cases. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(2):172-7.
19. Saito H, Iwagoi Y, Noda K, Atsuji S, Takaoka H, Kajihara H, et al. Dual-layer spectral detector computed tomography versus magnetic resonance cholangiopancreatography for biliary stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(1):32-9.
20. Griffin N, Charles-Edwards G, Grant LA. Magnetic resonance cholangiopancreatography: the ABC of MRCP. *Insights Imaging.* 2012;3(1):11-21.
21. Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.*

2006;64(2):248–54.

22. Itani M, Lalwani N, Anderson MA, Arif-Tiwari H, Paspulati RM, Shetty AS. Magnetic resonance cholangiopancreatography: pitfalls in interpretation. *Abdom*

Radiol (NY). 2023;48(1):91–105.

23. Mallery JS, Baron TH, Dominitz JA, Goldstein JL, Hirota WK, Jacobson BC, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(6):633–8.



REVISIÓN NARRATIVA

Papel de los biomarcadores GFAP y UCH-L1 en la valoración de un traumatismo craneoencefálico leve en urgencias: una revisión narrativa

Calderón Pérez, M^a Paz¹; Montosa Ródenas, Paloma¹; Molina Espinoza, Sergio¹

¹Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves

*Autor de correspondencia: paz_calderon@hotmail.es

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Resumen

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es un problema de salud pública global que asocia una significativa morbimortalidad. A pesar de que la mayoría de los TCE son leves, su diagnóstico y tratamiento siguen representando un desafío clínico. La tomografía computarizada (TC) se ha establecido como la prueba de referencia para el diagnóstico de lesiones traumáticas intracraneales, pero su uso indiscriminado plantea preocupaciones por la exposición a radiación y los costos asociados. La determinación sérica de los biomarcadores proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y ubiquitina C-terminal hidrolasa (UCH-L1) puede resultar de utilidad para la detección de lesiones intracraneales en TCE leves a moderados, ofreciendo una alternativa potencial para reducir la sobreutilización de la TC. Sin embargo, la evidencia disponible sobre su utilidad clínica es limitada. En esta revisión narrativa de la literatura se examinan los estudios más relevantes sobre GFAP y UCH-L1, destacando su sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones intracraneales. Los hallazgos sugieren que ambos biomarcadores podrían mejorar el manejo clínico de los TCE, minimizando la necesidad de pruebas de imagen innecesarias. Sin embargo, se señalan importantes limitaciones en la evidencia existente, incluyendo la falta de consenso en los puntos de corte y la variabilidad en la temporalidad de medición tras el TCE. La investigación futura deberá enfocarse en estandarizar el uso de estos biomarcadores y explorar su aplicación en poblaciones específicas como pediátricas y geriátricas.

Palabras clave: GFAP, UCH-L1, traumatismo craneoencefálico, tomografía computarizada, lesión cerebral

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is a global public health problem with significant morbidity and mortality. Although most TBIs are mild, their diagnosis and treatment remain a clinical challenge. Computed tomography (CT) has become established as the gold standard test for the diagnosis of traumatic intracranial injuries, but its indiscriminate use raises concerns about radiation exposure and associated costs. Serum determination of the biomarkers glial fibrillary acidic protein (GFAP) and ubiquitin C-terminal hydrolase (UCH-L1) may be useful for the detection of intracranial injuries in mild to moderate TBI, offering a potential alternative to reduce the overuse of CT. However, the available evidence on its clinical utility is limited. In this narrative review of the literature, we examine the most relevant studies on GFAP and UCH-L1, highlighting their sensitivity and specificity in the detection of intracranial lesions. The findings suggest that both biomarkers could improve the clinical management of TBI, minimizing the need for unnecessary imaging tests. However, important limitations in the existing evidence are noted, including lack of consensus on cutoff points and variability in the timing of measurement after TBI. Future research should focus on standardizing the use of these biomarkers and exploring their application in specific populations such as pediatrics and geriatrics.

Keywords: GFAP, UCH-L1, traumatic brain injury, computed tomography, brain injury

1. Introducción

Aunque la definición de traumatismo craneoencefálico (TCE) no está consensuada en la literatura científica (1), una de las definiciones más empleadas es la de “alteración en la función cerebral u otra evidencia de patología cerebral causada por una fuerza externa” (2). Desde un punto de vista epidemiológico, constituye un problema de salud mundial de gran impacto. Se estima que 69 millones de personas sufren un TCE anualmente, siendo las regiones del sudeste asiático y el Pacífico occidental las más afectadas (3). Además, se calcula que el TCE leve constituye el 70-90% de todos los casos (4). Por otra parte, menos del

10% de los pacientes con lesión cerebral traumática leve requieren intervención aguda inmediata, y menos del 1% sufre lesiones intracraneales que llevan a la muerte o a intervenciones neuroquirúrgicas.

La tomografía computarizada (TC) es la prueba de referencia para el diagnóstico de lesiones intracraneales en el servicio de urgencias, mejorando el diagnóstico y reduciendo las admisiones hospitalarias. A pesar de ello, es necesario limitar el uso de la TC para evitar exposición innecesaria a la radiación, manteniendo la calidad de la atención y moderando sus costes (5) (Figura 1).

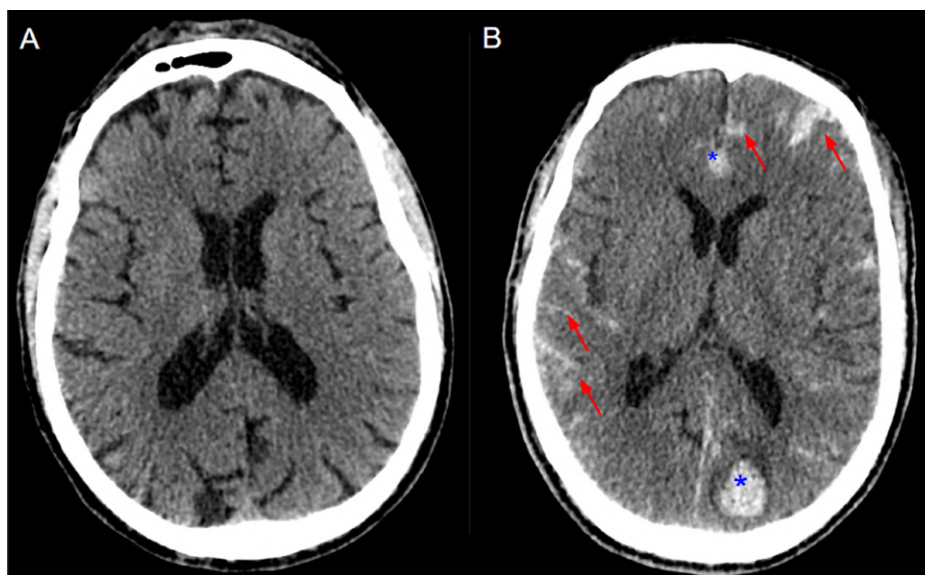


Figura 1. Ejemplos de tomografía computarizada (TC) por sospecha de lesión traumática intracraneal. A) Ausencia de lesión traumática intracraneal en un paciente de varón de 53 años, no anticoagulado ni antiagregado, tras caída accidental desde la propia altura. Se aprecia una adecuada diferenciación entre la sustancia gris y blanca, sistema ventricular de tamaño y configuración normales. En este caso la dosis de radiación aproximada (producto dosis longitud) fue de 930,9 mGy*cm. B) Lesión traumática intracraneal tras traumatismo craneoencefálico moderado en un varón de 73 años. Se observa una hemorragia subaracnoidea extensa que afecta a surcos de la convexidad hemisférica bilateral, con extensión falciana (flechas). También se aprecian focos contusivos hemorrágicos por delante de la porción anterior del cuerpo calloso y parietooccipital posterior izquierdo (asteriscos).

La puntuación alcanzada en la escala del coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS) ha sido utilizada desde hace más de cuatro décadas para valorar el grado de afectación del nivel de conciencia tras el TCE, y es uno de los indicadores pronósticos más relevantes en este (4,6). Según las evaluaciones clínicas y la GCS, los pacientes con TCE se clasifican comúnmente en tres subgrupos: leve (GCS: 13-15), moderado (GCS: 9-11) y grave (GCS: 8-15) (7).

Las definiciones más ampliamente aceptadas de TCE leve (equivalente al término inglés “mTBI” o *mild traumatic*

brain injury) incluyen pacientes con 1) traumatismo craneal no penetrante asociado a al menos uno de los siguientes síntomas: confusión/desorientación; pérdida del conocimiento <30 minutos, amnesia postraumática <24 horas, signos neurológicos focales transitorios o convulsiones; y 2) puntuación de 13 a 15 en GCS tras una evaluación médica aguda (1, 8). Varios estudios a lo largo de los últimos años sugieren que muchos pacientes con este tipo de lesiones tienen alteraciones significativas en el funcionamiento cognitivo a las pocas semanas o meses de la lesión, y aproximadamente entre el 15% y el 20% tienen

déficits mensurables persistentes al cabo de 1 año (8,9). Si bien tradicionalmente se ha defendido el uso generalizado de la TC empírica sobre la base de que incluso un TCE leve puede superponerse a una lesión masiva de letalidad inminente, esta técnica presenta hallazgos negativos en la gran mayoría de ellos (10).

En 2018, la combinación de los niveles de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y ubiquitina C-terminal hidrolasa (UCH-L1) se convirtió en el primer marcador sanguíneo aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para detectar lesiones intracraneales después de un TCE leve a moderado (5). Estos biomarcadores han sido evaluados en estudios para la detección de lesiones intracraneales traumáticas agudas (correlacionadas con los hallazgos tomográficos) tras un TCE leve en adultos y niños, mostrando sensibilidades del 94% al 100% (5).

Dada la relevancia de contar con herramientas confiables que contribuyan tanto a minimizar la exposición a la radiación en pacientes de servicios de urgencias como a predecir la ausencia de lesiones intracraneales potencialmente mortales después de un traumatismo craneoencefálico (TCE) leve, resulta imperativo evaluar y sintetizar la evidencia existente sobre dichos biomarcadores y su aplicación clínica.

2. Objetivos

1. Proporcionar una definición breve de cada uno de los biomarcadores séricos neuronales GFAP y UCH-L1.
2. Realizar una búsqueda bibliográfica actualizada sobre el uso de los mismos como predictores de lesión intracraneal en urgencias.
3. Explorar las posibles diferencias entre ellos en cuanto a propiedades y uso clínico.
4. Resaltar, dentro de esta búsqueda, los hallazgos destacados sobre cada uno de ellos.

3. Material y Métodos

Para la realización de este trabajo hemos llevado a cabo una búsqueda no sistemática de la literatura científica reciente en PubMed, Web of Science y EMBASE. Se emplearon combinaciones de diferentes términos (“GFAP”, “*glial fibrillary acidic protein*”, “*Ubiquitin Thiolesterase*”, “UCH-L1”, “*brain injury*”, “*computed tomography*”) para maximizar la sensibilidad de la búsqueda y se seleccionaron

las publicaciones realizadas en los últimos 10 años. Tras una revisión inicial de títulos y resúmenes, se seleccionaron los artículos más relevantes relacionados con la evaluación de los biomarcadores GFAP y UCH-L1 en la lesión traumática cerebral, incluyendo revisiones sistemáticas y narrativas, meta-análisis y estudios observacionales retrospectivos y prospectivos. Los resultados principales se han sintetizado atendiendo a la evaluación de las dos proteínas por separado.

4. Resultados y discusión

4.1. GFAP

La GFAP constituye el componente predominante de los filamentos intermedios de los astrocitos (11), y esta proteína ácida fibrilar glial se aisló en áreas de gliosis fibrosa de tejidos lesionados del sistema nervioso central (12). También se ha detectado inmunohistoquímicamente la presencia de GFAP en las células gliales del sistema nervioso entérico y en algunas células de Schwann en el sistema nervioso periférico, así como en condrocitos, células de Leydig testiculares, podocitos, células mesangiales y células estrelladas del hígado y el páncreas (11,13–14). La GFAP se libera en el torrente sanguíneo tanto como proteína intacta (50 kDa) y como productos de degradación (18–44 kDa) derivados de la calpaína y la caspasa, en particular las caspasas 3, 6 y 9 (13,15,16). Se diferencia de la proteína S-100, que se cree que es también producida por las células gliales (12), y cuya relación con las lesiones intracraneales agudas tras un TCE no valoraremos en esta revisión, si bien también existen varios estudios en la literatura que han tratado la misma.

Uno de los aspectos biológicos más interesantes de la GFAP es que se trata de un filamento del citoesqueleto de astroglia específico del cerebro, que se libera a la circulación periférica tras lesiones neuronales debido a la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que constituye un biomarcador del SNC muy específico (17,18). En el contexto de una lesión intracraneal aguda tras un TCE, los niveles de GFAP en sangre se correlacionan con la gravedad clínica y el alcance de la patología intracraneal (Figura 2). Se conoce que cinéticamente, la GFAP aumenta inmediatamente después de una lesión cerebral traumática, alcanzando un nivel máximo durante las primeras 24 horas después de la lesión y disminuye a un valor cercano al normal en los siguientes 14 a 30 días después de la lesión (19–21).

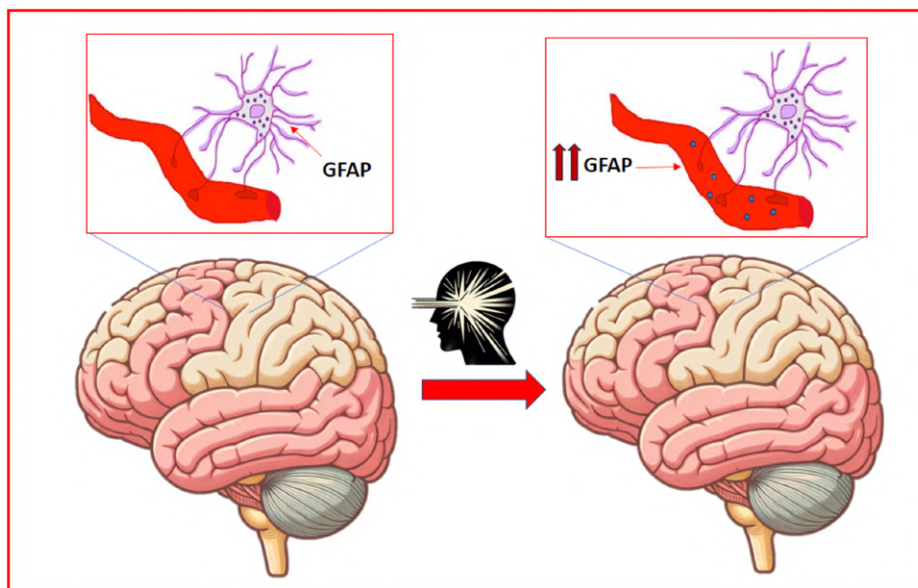


Figura 2. Esquema ilustrativo de la utilidad de la determinación de GFAP tras un traumatismo craneoencefálico. En la imagen izquierda se muestran los niveles séricos de GFAP en situaciones normales. En la imagen derecha se observa la elevación de los niveles de GFAP en sangre tras un TCE.

A pesar de que se trata de un tema aún poco estudiado y novedoso, existen varias publicaciones científicas a lo largo de la última década que han tratado de esclarecer el valor pronóstico de esta proteína en el contexto de lesiones traumáticas leves, y en los últimos cinco años se han publicado al menos dos revisiones sistemáticas con metaanálisis para evaluar el valor diagnóstico y pronóstico de la GFAP en este contexto clínico. A continuación, se abordan diversos aspectos tratados en dos meta-análisis concernientes a la proteína glial fibrilar ácida (GFAP) y su vinculación con las lesiones intracraneales agudas posteriores a un traumatismo craneoencefálico leve. Estos metaanálisis han sido escogidos en virtud de su reciente publicación y la trascendencia de la evidencia científica que presentan.

El primero de los meta-análisis referidos indica que el nivel sérico de GFAP es capaz de detectar lesiones intracraneales en pacientes con lesión traumática intracraneal leve con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 39%, utilizando puntos de corte por debajo de 100 pg/ml (19).

Como limitación a la hora de generalizar sus resultados, destaca el hecho de que este meta-análisis no analizó estudios que incluyeran pacientes en edad pediátrica (<15 años), ni tampoco aquellos que no valorasen exclusivamente el biomarcador GFAP. En otras palabras, este estudio no incluyó trabajos en los que se utilizara el análisis combinado de dos biomarcadores en el mismo paciente, por ejemplo, el análisis de la GFAP y de la UCH-L1. Asimismo, los autores del mismo señalan que

se debe tener precaución al abordar los valores de GFAP en pacientes con deterioro de la función neuropsicológica o renal, ya que estos dos estados patológicos pueden afectar la concentración de GFAP sérica como fuentes de producción y excreción, respectivamente.

En dicho meta-análisis consideraron también importante recalcar la probablemente baja precisión de la GFAP en el diagnóstico de lesiones intracraneales entre la población geriátrica, que tiene una tasa más alta de comorbilidades y es significativamente más propensa a albergar lesiones traumáticas pero sintomáticamente silentes en el momento de la presentación clínica (19). Este último punto tiene gran importancia, debido a la alta prevalencia de esta patología en población geriátrica en los servicios de urgencias.

Otro aspecto a destacar en el citado metaanálisis es la importante heterogeneidad de los estudios analizados. En él indican que fue necesario categorizar los puntos de corte de los valores de GFAP en 3 grupos: valores de menos de 100 pg/ml, de entre 100-300 pg/ml y superiores a 400 pg/ml. Sus análisis concluyeron que el nivel sérico de GFAP tiene el rendimiento óptimo en puntos de corte por debajo de 100 pg/ml y por encima de 400 pg/ml, si bien los estudios que incluyeron usaron predominantemente el punto de corte de 100 pg/ml, por lo que solo pudieron confiar en estos hallazgos, indicando que se necesitan más estudios para evaluar puntos de corte superiores (19).

Los autores del mismo señalan que la imagen estándar de referencia en muchos estudios fue la TC, y esto

afectaría el juicio sobre la sensibilidad y especificidad de la GFAP, ya que algunas formas de daño cerebral, como las microlesiones y la lesión axonal difusa, no son notoriamente visibles en esta prueba de imagen, y requieren modalidades de neuroimagen como la resonancia magnética para visualizarse adecuadamente (19,22).

En cuanto a la temporalidad de las lesiones que incluyeron los estudios seleccionados, la mayoría de los estudios incluidos en dicho meta-análisis tuvieron un intervalo de tiempo inferior a 24 horas entre el accidente traumático y la extracción de sangre; por lo tanto, los autores sugieren que una medición retrasada de GFAP podría producir un valor diagnóstico diferente (7,19,23).

En el segundo metaanálisis mencionado al inicio de este apartado destaca la inclusión de estudios tanto sobre el biomarcador GFAP como de otros biomarcadores séricos en el contexto de TCE. Los autores del mismo indican que GFAP es un biomarcador muy sensible para la estratificación del riesgo de TCE, si bien hay que tener en cuenta que uno de los estudios analizados en este metaanálisis (ALERT TBI) incluyó TCE de gravedad moderada (GCS 9-13) y su punto de corte para GFAP fue muy bajo (22 pg/ml) (10,24,25).

En otro artículo revisado sobre este mismo tema se mencionan algunos factores de confusión que han de tenerse en cuenta a la hora de utilizar GFAP como predictor de lesión neuronal, entre los que destaca la contribución de las lesiones extracraneales en la elevación de los niveles de biomarcadores en sangre periférica, la cual se ha demostrado principalmente para S100B, pero también para GFAP y UCH-L1. Se trata claramente de un factor confusor, ya que las fracturas y el daño tisular suelen producirse junto con el TCE (13).

En resumen, tras el análisis de varios artículos recientes publicados sobre esta cuestión se puede deducir que la determinación sérica de GFAP supone una herramienta potencialmente útil para la selección de pacientes a los que realizar una TC craneal en el contexto de TCE leve, si bien hay varios problemas sin resolver en relación con su uso en la práctica clínica, como la falta de estandarización del punto de corte a medir y de la temporalidad que debe tener la lesión a la hora de realizar el análisis de los biomarcadores. Por ello, es necesario seguir estudiando su aplicación clínica, especialmente en poblaciones geriátricas y pediátricas, que no han sido ampliamente estudiadas y en las que por tanto no conocemos si la GFAP sigue teniendo la misma utilidad.

4.2. UCH-L1

La UCH-L1 es otro de los biomarcadores proteicos del daño cerebral traumático. UCH-L1 se identificó originalmente en el córtex lesionado en un modelo de rata en las 48 horas

posteriores a la lesión (26). La distribución esta proteína se produce predominantemente dentro del cerebro, donde puede representar hasta el 5% de la proteína neuronal total, pero también está presente en niveles mucho más bajos en las gónadas, y se expresa débilmente en algunas células en condiciones especializadas, como los fibroblastos humanos durante la cicatrización de heridas. Asimismo, también está presente en células cancerígenas que se originan en tejidos que normalmente no expresan UCH-L1, como el cáncer de páncreas, el cáncer colorrectal y el cáncer de mama invasivo (26,27). A nivel funcional, la UCH-L1 es una proteína multifuncional y ubicua que se asocia a la supervivencia celular y al transporte axonal, entre otras (26).

Comparativamente con la evidencia científica disponible sobre el uso del biomarcador GFAP, debemos señalar que existe una menor cantidad de estudios sobre UCH-L1 y su uso en el contexto de TCE leve en urgencias. Así, los autores de una revisión sistemática reciente señalaron que no pudieron llevar a cabo un metaanálisis para su objetivo principal, el cual era evaluar el punto de corte diagnóstico de la UCH-L1 y su precisión diagnóstica (sensibilidad y especificidad) en los pacientes con una lesión cerebral traumática (26). Esto se debió a la heterogeneidad en el tipo de muestra (suero, plasma y líquido cefalorraquídeo), a la no disponibilidad de umbral para la detección de UCH-L1 en la mayoría de los estudios incluidos y a la indisponibilidad del número de pacientes con niveles de UCH-L1 positivos/negativos en cada categoría de los hallazgos de la TC (26).

Por su parte, hay otros estudios, como el ALERT-TBI, en donde la sensibilidad de la UCH-L1 para estas lesiones fue del 70%, destacando que solo un paciente tuvo hallazgos significativos en la TC con un valor de UCH-L1 positivo y un valor de GFAP negativo (10,24). Asimismo el estudio CENTER-TBI arrojó resultados similares, y en él los autores concluyeron que la combinación de UCH-L1 a GFAP produjo escasos beneficios (10,25). En una revisión sistemática con metaanálisis de diversos marcadores se indicó que, intuitivamente, podría parecer que una combinación de los mismos podría mejorar el rendimiento con respecto a uno solo. Sin embargo, parece existir una fuerte covarianza entre estos biomarcadores, en lugar de una predicción independiente y discreta (10). Por ende, a partir de la revisión de la evidencia científica disponible acerca de la relevancia de la determinación de la proteína Ubiquitina C-terminal hidrolasa-L1 (UCH-L1) en la predicción de las lesiones intracraneales posterior a un traumatismo craneoencefálico leve, se resalta su potencial aplicación en el contexto de la práctica clínica en el ámbito de los servicios de urgencias hospitalarios. No obstante, resulta imperativo proseguir con una exploración más profunda de este conocimiento con el fin de clarificar de manera más precisa y sólida su utilidad, así

como la viabilidad de determinaciones combinadas que involucren diferentes biomarcadores séricos asociados al daño neuronal.

5. Conclusiones

Tanto la GFAP como la UCH-L1 son biomarcadores potencialmente valiosos a la hora de predecir la existencia de una lesión neuronal en el TCE leve y moderado, si bien actualmente la evidencia científica es limitada. Existen varios aspectos de gran importancia para justificar su uso rutinario en la práctica clínica en los que no parece existir consenso entre los diferentes estudios revisados. Los más importantes incluyen los puntos de corte adecuados para considerar la positividad de cada uno de los biomarcadores, los límites temporales para realizar su medición tras TCE, o su aplicación en poblaciones geriátricas y pediátricas. Por lo tanto, es necesario continuar ampliando el conocimiento existente sobre estos biomarcadores para introducirlos de manera segura y fiable en la práctica clínica.

Declaraciones

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer, en primer lugar, a los organizadores y tutores del curso de formación permanente en Publicación de Artículos Biomédicos por su admirable compromiso anual en transmitir esta actividad tan estimulante a las próximas generaciones. Por otra parte, deseamos expresar nuestro agradecimiento al servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por guiarnos y ayudarnos cada día a ser mejores profesionales y personas. Por último, queremos hacer un agradecimiento especial a nuestros compañeros residentes de Radiodiagnóstico y a Antonio Jesús Láñez-Ramos Bossini, quien, pese a sus ocupaciones, siempre ha estado dispuesto a atendernos y a colaborar con nosotros con su ayuda incondicional.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna

Referencias

- Carroll LJ, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado VG. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: The WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med.* 2004;43(Suppl):113-25.
- Maas AIR, Menon DK, David Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987-1048.
- Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2019;130(4):1080-97.
- Freire-Aragón MD, Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ. Update in mild traumatic brain injury. *Med Clin (Barc).* 2017;149(3):122-127.
- Papa L, Ladde JG, O'Brien JF, Thundiyil JG, Tesar J, Leech S, et al. Evaluation of Glial and Neuronal Blood Biomarkers Compared with Clinical Decision Rules in Assessing the Need for Computed Tomography in Patients with Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e221302.
- Perel PA, Ouldashi F, Muzha I, Filipi N, Lede R, Copertari P, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: Practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ.* 2008;336(7641):425-9.
- Bouvier D, Oris C, Brailova M, Durif J, Sapin V. Interest of blood biomarkers to predict lesions in medical imaging in the context of mild traumatic brain injury. *Clin Biochem.* 2020;85:5-11.
- McMahon P, Hricik A, Yue JK, Puccio AM, Inoue T, Lingsma HF, et al. Symptomatology and functional outcome in mild traumatic brain injury: Results from the prospective TRACK-TBI study. *J Neurotrauma.* 2014;31(1):26-33.
- Bernstein DM. Review Recovery from mild head injury. *Brain Inj.* 1999;13(3):151-72.
- Amoo M, Henry J, O'Halloran PJ, Brennan P, Husien M Ben, Campbell M, et al. S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Neurosurg Rev.* 2022;45(2):1171-1193.
- Jessen I KR, Thorpe R, Mirsky R. Molecular identity, distribution and heterogeneity of glial fibrillary acidic protein: an immunoblotting and immunohistochemical study of Schwann cells, satellite cells, enteric glia and astrocytes. *J Neurocytol.* 1984;13(2):187-200.
- Eng LF, Vanderhaeghen JJ, Bignami A, Gerstl B. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain Res.* 1971;28(2):351-4.
- Janigro D, Mondello S, Posti JP, Uden J. GFAP and S100B: What You Always Wanted to Know and Never Dared to Ask. *Front Neurol.* 2022;13:835597.
- Carotti S, Morini S, Corradini SG, Burza MA, Molinaro A, Carpino G, et al. Glial fibrillary acidic protein as an early marker of hepatic stellate cell activation in chronic and posttransplant recurrent hepatitis C. *Liver Transpl.* 2008;14(6):806-14.

15. Halford J, Shen S, Itamura K, Levine J, Chong AC, Czerwieńiec G, et al. New astroglial injury-defined biomarkers for neurotrauma assessment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(10):3278–99.
16. Zhang Z, Zoltewicz JS, Mondello S, Newsom KJ, Yang Z, Yang B, et al. Human traumatic brain injury induces autoantibody response against glial fibrillary acidic protein and its breakdown products. *PLoS One.* 2014;9(3).
17. Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, Vámos Z, Amrein K, Synnot A, et al. Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting to Emergency Departments with Mild Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma.* 2021;38(8):1086–1106.
18. Al-Adli N, Akbik OS, Rail B, Montgomery E, Caldwell C, Barrie U, et al. The Clinical Use of Serum Biomarkers in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review Stratified by Injury Severity. *World Neurosurg.* 2021;155:e418–38.
19. Pei Y, Tang X, Zhang E, Lu K, Xia B, Zhang J, et al. The diagnostic and prognostic value of glial fibrillary acidic protein in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023;49(3):1235–46.
20. Clarke GJB, Skandsen T, Zetterberg H, Einarsen CE, Feyling C, Follestad T, et al. One-Year Prospective Study of Plasma Biomarkers From CNS in Patients With Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol.* 2021;12.
21. Bogoslovsky T, Wilson D, Chen Y, Hanlon D, Gill J, Jeromin A, et al. Increases of plasma levels of glial fibrillary acidic protein, tau, and amyloid β up to 90 days after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2017;34(1):66–73.
22. Yuh EL, Cooper SR, Mukherjee P, Yue JK, Lingsma HF, Gordon WA, et al. Diffusion tensor imaging for outcome prediction in mild traumatic brain injury: a TRACK-TBI study. *J Neurotrauma.* 2014;31(17):1457–77.
23. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, Mondello S, Büki A, Bellander BM, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: A systematic review. *Front Neurol.* 2017;8:300.
24. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, Lewis LM, Barzo P, Bogner-Flatz V, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):782–9.
25. Czeiter E, Amrein K, Gravesteyn BY, Lecky F, Menon DK, Mondello S, et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine.* 2020;56.
26. Shahjouei S, Sadeghi-Naini M, Yang Z, Kobeissy F, Rathore D, Shokraneh F, et al. The diagnostic values of UCH-L1 in traumatic brain injury: A meta-analysis. *Brain Inj.* 2018;32(1):1–17.
27. Bishop P, Rocca D, Henley JM. Ubiquitin C-Terminal hydrolase L1 (UCH-L1): Structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *Biochem J.* 2016;473(16):2453–62.



REVISIÓN NARRATIVA

Diagnóstico radiológico del vólvulo gástrico agudo. Una revisión narrativa

Martínez de Mandojana Hernández, Ana^{1,*}; Bueno Caravaca, Lucía¹; Tortosa Cámara, José¹

¹Departamento de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

*Autor de correspondencia: anamandojana@hotmail.com

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Resumen

El vólvulo gástrico (VG) es una entidad rara, que se caracteriza por una rotación anormal del estómago sobre sí mismo, y que supone una emergencia potencialmente mortal por sus posibles complicaciones. Frecuentemente su presentación clínica es inespecífica, lo que hace compleja su sospecha y diagnóstico para establecer un tratamiento quirúrgico emergente adecuado. Con los avances técnicos y la introducción de la tomografía computarizada de alta resolución, la figura del radiólogo se ha vuelto fundamental para un correcto diagnóstico precoz de esta entidad. Pese a que existen diversos casos descritos en la literatura científica sobre el VG, su fisiopatología aún no se comprende adecuadamente, y existe una importante confusión con otras entidades similares y en la terminología utilizada (hernia paraesofágica, estómago invertido, VG organoaxial o crónico). En este trabajo se pretende revisar conceptos clave del VG que aún generan desconcierto entre los profesionales implicados en su diagnóstico y tratamiento, con el fin de clarificar los criterios que nos permitan reconocer la enfermedad.

Palabras clave: Vólvulo gástrico agudo, radiología, diagnóstico, tomografía computarizada, emergencia.

Abstract

Gastric volvulus (GV) is a rare entity, which is characterized by an abnormal rotation of the stomach on itself, and which represents a potentially fatal emergency due to its possible complications. Frequently, its clinical presentation is nonspecific, which makes its suspicion and diagnosis complex to establish an appropriate emergent surgical treatment. With technical advances and the introduction of high-resolution computed tomography, the role of the radiologist has become essential for a correct early diagnosis of this entity. Although there are several cases described in the scientific literature about GV, its pathophysiology is still not adequately understood, and there is significant confusion with other similar entities and in the terminology used (paraesophageal hernia, inverted stomach, organoaxial or chronic GV). This work aims to review key concepts of GV that still generate confusion among professionals involved in its diagnosis and treatment, in order to clarify the criteria that allow us to recognize the disease.

Keywords: Acute gastric volvulus, radiology, diagnosis, computed tomography, emergency.

1. Introducción

El vólvulo gástrico (VG) es una patología infrecuente que resulta de una torsión del estómago más de 180° alrededor de su propio eje, transversal o longitudinalmente, lo que provoca una obstrucción de circuito cerrado (1,2). Fue descrito por primera vez por Berti en 1866 como hallazgo incidental en una autopsia, pero no fue hasta 1897 cuando Berg llevó a cabo con éxito el tratamiento quirúrgico de esta entidad (3).

Pese a ser una causa rara de abdomen agudo, el VG supone una emergencia quirúrgica que puede asociarse con una alta morbilidad y mortalidad (4). El diagnóstico es eminentemente radiológico, debido a su alta fiabilidad diagnóstica y el uso de pruebas no invasivas. En la mayoría de los casos, cursa con una presentación clínica inespecífica, por lo que el papel del radiólogo es fundamental en la realización de un diagnóstico precoz que permita una intervención adecuada y minimizar las posibles complicaciones (5,6).

La tomografía computarizada multidetectora (TCMD) se considera actualmente la prueba de referencia en el diagnóstico del VG, ya que ofrece una excelente resolución temporal y espacial, alta calidad de imagen y confiabilidad diagnóstica (1,7).

En la literatura hay publicados más de 300 artículos que tratan de dilucidar la fisiopatología, clasificaciones y diagnóstico por imagen del VG, no habiendo consenso en todos los aspectos de esta entidad, por lo que se requiere hacer una revisión de la información disponible para tratar de clarificar las discrepancias y disparidad de opiniones en las clasificaciones, teorías fisiopatológicas y criterios diagnósticos del VG.

2. Objetivos

Mediante este trabajo, se pretende revisar la evidencia científica publicada hasta el momento sobre el VG agudo, y obtener la información necesaria que permita entender y diagnosticar esta rara enfermedad. Los objetivos específicos se enumeran a continuación:

1. Conocer los aspectos epidemiológicos principales y los factores de riesgo que predisponen al VG.
2. Examinar la fisiopatología y clasificaciones propuestas del VG.
3. Reconocer los síntomas y signos que pueden relacionarse con la presencia de un VG.
4. Profundizar los hallazgos clave del diagnóstico radiológico del VG.
5. Revisar las opciones de tratamiento del VG agudo.

3. Materiales y métodos

Para este trabajo se ha revisado literatura científica, que se enfocó en artículos y revisiones previas, siendo el inglés el idioma principal. Se ha realizado una búsqueda en las principales fuentes de documentación científica: Google Scholar y Pubmed. Se consultaron los términos MeSH y DeCS para elegir los descriptores de búsqueda más adecuados.

Tras realizar varias consultas preliminares, se obtuvieron los artículos empleados para la redacción utilizando los siguientes términos y distintas combinaciones de los mismos: “Acute Gastric Volvulus”, “Radiology”, “Diagnosis”, “Computed Tomography”, “Emergency”. Finalmente, se seleccionaron los artículos más recientes y relevantes, con información más contrastada y de mayor calidad, además de revisar la bibliografía de los mismos para aumentar la sensibilidad de la búsqueda.

4. Resultados

A continuación, se detallan los resultados de nuestra revisión, agrupados atendiendo a los objetivos específicos propuestos.

4.1. Epidemiología y factores de riesgo del VG

El VG puede producirse tanto en niños (8) como en adultos, siendo más frecuente en estos últimos, sobre todo después de la quinta década de la vida y sin predilección por sexos (9). Entre los factores de riesgo que predisponen a esta patología se incluyen anomalías diafragmáticas (hernia de hiato), debilidad del nervio frénico, anomalías congénitas del estómago o del bazo, antecedentes de cirugía bariátrica y anomalías estructurales como la cifoescoliosis (5).

Aunque infrecuente, se desconoce la verdadera prevalencia del VG agudo (10). Se calcula que la hernia de hiato está presente en torno al 50% de la población, dando lugar a una incidencia anual de obstrucción por VG agudo en torno al 1.1%, siendo aun mayor la morbimortalidad asociada a este proceso (11). La tasa de mortalidad en relación al VG ha disminuido en la actualidad, del 15-20%, al 0-13%, lo que puede atribuirse al diagnóstico y tratamiento oportunos (4,12).

4.2. Fisiopatología y clasificaciones propuestas para el VG

Desde la primera descripción sobre el VG que data de finales del siglo XIX, se han definido varios sistemas de clasificación del mismo, basándose en diferentes aspectos. Llama la atención que la clasificación más extendida fue ya descrita en 1912 y completada por Singleton en 1940 (3). Se caracteriza por ser una clasificación topográfica, basada en el eje principal de rotación, y que describe dos tipos de

VG: organoaxial y mesenteroaxial, siendo el primero el tipo más frecuente (7).

El VG organoaxial presenta un eje de rotación longitudinal (línea imaginaria que une las uniones gastroesofágica y antropilórica), de modo que la curvatura mayor queda por encima de la curvatura menor (13,14); mientras que el VG mesenteroaxial se describe como la rotación alrededor del eje axial del estómago (línea imaginaria que une las curvaturas mayor y menor), de modo que la unión gastroesofágica (UGE) queda debajo de la unión gastroduodenal (15,16), siendo más frecuente en niños y adultos jóvenes. Se ha llegado a describir una forma infrecuente en la que la rotación ocurre en ambos ejes de rotación, aunque los casos descritos son anecdóticos. Esta clasificación, aunque útil y vigente en la actualidad, resulta difícil de interpretar en las imágenes radiológicas, lo que da lugar a errores diagnósticos (ya sea por exceso o por defecto), sumado al hecho de que no explica el mecanismo fisiopatológico que subyace en esta entidad (1).

Otra clasificación propuesta por Timpone et al., divide a los VG según su etiología en primarios, si existe una anomalía de los ligamentos suspensorios gástricos (ligamentos gastrohepático, gastrofrénico, gastrocólico y gastroesplénico); o secundarios si se relacionan con otras anomalías anatómicas como la hernia de hiato (14). También pueden clasificarse en función del grado de rotación del estómago (parcial, o completa 180°), siendo más frecuente la rotación parcial tanto en el vólvulo mesenteroaxial como en el organoaxial, y la completa, aunque menos frecuente, se presenta en el vólvulo organoaxial (7,13,17). Existen otras clasificaciones, entre las que destaca el tiempo desde la aparición de los síntomas (agudo versus crónico) (18), que, al igual que la clasificación topográfica descrita previamente, tampoco da una respuesta clara sobre la fisiopatología del VG (19).

4.3. Presentación clínica del VG

El VG puede presentarse dentro de un amplio espectro clínico, cursando la mayoría de las veces con una clínica de carácter inespecífico, lo que dificulta su sospecha y diagnóstico precoz. Si el vólvulo se presenta de forma aguda, hasta el 70% de los casos sintomáticos, cursará con dolor abdominal agudo en epigastrio, náuseas e imposibilidad de pasar la sonda nasogástrica (SNG), lo que se conoce como “tríada de Borchartt” (20,21). Los pacientes con VG crónico, presentan una clínica más larvada y dilatada en el tiempo, con malestar abdominal vago, distensión, saciedad precoz, reflujo gastroesofágico, disfagia y pérdida de peso (5).

En cuanto a las anomalías en los parámetros analíticos son muy amplias y variadas, e incluyen niveles elevados de aldolasa, CK, amilasa, fosfatasa alcalina y elevado recuento de glóbulos blancos (1). Las complicaciones

suelen presentarse de forma más habitual en el tipo agudo. Entre ellas, destaca la estrangulación, que es más frecuente en el tipo organoaxial, y que, aunque de curso infrecuente (ocurre en menos de un tercio de los casos), asocia una gran morbilidad por posibilidad de isquemia, perforación y shock séptico (22).

4.4. Diagnóstico radiológico del VG

Incluye desde radiografía simple, fluoroscopia con contraste oral (tránsito esofagogastroduodenal) y TCMD. En la radiografía simple de abdomen y tórax se puede observar una estructura retrocardíaca que contiene aire o una sombra distendida que muestra dos niveles hidroaéreos dentro del fundus y el antro, hallazgos que indican un estómago rotado. Otro hallazgo puede ser una única burbuja de aire con escaso gas dentro del intestino distal (4). Respecto a la seriada esofagogastroduodenal con bario puede ser útil para evaluar la rotación del estómago y el paso del material de contraste oral ingerido hacia el duodeno (13). Los primeros estudios de imagen que mostraban claramente los hallazgos del VG se basaban en esta técnica.

A día de hoy, la TCMD es considerada la modalidad de diagnóstico de referencia para el diagnóstico del VG, siendo una prueba altamente sensible, específica y reproducible, que permite una caracterización precoz de los hallazgos y de las posibles complicaciones asociadas, para una adecuada planificación quirúrgica, así como la evaluación de afecciones que predisponen al vólvulo, como hernia (de hiato o diafragmática), lesión traumática y eventración diafragmática, incluso la coexistencia de anomalías congénitas (7,16,23).

Por este motivo, el radiólogo debe estar familiarizado con los hallazgos de VG en la TC para la detección y actuación temprana. Sin embargo, sigue siendo una afección difícil de diagnosticar, debido a su rareza y a la difícil distinción en apariencia en la TC con las grandes hernias de hiato, lo que lleva a los radiólogos en muchas ocasiones, a utilizar como sinónimos términos de entidades de apariencia similar pero clínicamente dispares, y pueden provocar con ello un sobre o infradiagnóstico.

En TCMD es posible realizar reconstrucciones con espesor de corte de 1 mm o submilimétricas, para conjuntos de datos isotrópicos para reconstrucciones multiplanares de alta calidad, máxima intensidad de proyección e imágenes tridimensionales. Las fases arterial y venosa duales se obtienen a los 30 y 60 s o con seguimiento en bolo de contraste con 30 s adicionales para el retraso venoso y velocidades de flujo angiográfico de 4 ml/s, utilizando contraste no iónico hipo o isoosmolar a una dosis estándar de 120 ml (7).

Se han descrito pocos hallazgos específicos de VG en la TC (24). Millet et al. postulan que los signos directos

más sensibles para el diagnóstico consisten en una zona de transición gastropilórica sin obstáculos identificables combinada con una ubicación anormal del antro al mismo nivel o más alto que el fundus (23). Mahazeri et al. analizaron la fiabilidad interobservador, precisión de los radiólogos y hallazgos de imagen del VG, concluyendo que los dos hallazgos en TC con alta especificidad y mayor concordancia entre profesionales, fueron el punto de transición del píloro y la estenosis en el cuello de la hernia. La presencia de líquido perigástrico y derrame pleural fueron significativamente más frecuentes en pacientes con isquemia por VG. Estos hallazgos pueden ser útiles para los radiólogos a la hora de distinguir el VG de las grandes hernias de hiato (6).

La obstrucción intestinal alta se evidencia por distensión gástrica con líquido y estrechamiento de la unión antropilórica en el hiato esofágico (7), y los signos de estrangulación en la TCMD aparecen como engrosamiento de la pared gástrica, líquido en el espacio perigástrico o intraperitoneal, hiporrealce de la mucosa y neumatosis gástrica (6,23).

4.5. Tratamiento del VG agudo

El tratamiento se adapta a la presentación del paciente,

y tiene como objetivos detorsionar y reposicionar el estómago en su posición anatómica y reparar las posibles anomalías anatómicas predisponentes (por ejemplo, funduplicatura de Nissen en hernia sintomática).

El manejo quirúrgico tiene como objetivo asegurar la viabilidad gástrica. Se realiza gastrectomía total o parcial dependiendo del grado de isquemia tisular, prefiriendo el abordaje laparoscópico por su menor tasa de complicaciones. Si no hay evidencia de compromiso vascular, se recomienda la reducción y desrotación del estómago torcido con gastropexia.

En pacientes en los que la cirugía está contraindicada (ancianos, alto riesgo quirúrgico), las opciones de tratamiento conservador incluyen la inserción de gastrostomía endoscópica percutánea asistida por laparoscopia o la reducción endoscópica (4,20,25).

5. Discusión

Pese a la evidencia actual disponible, aún no existe consenso sobre la fisiopatología del VG. Esta resulta fundamental para el radiólogo para poder identificar y realizar un diagnóstico correcto de esta entidad.

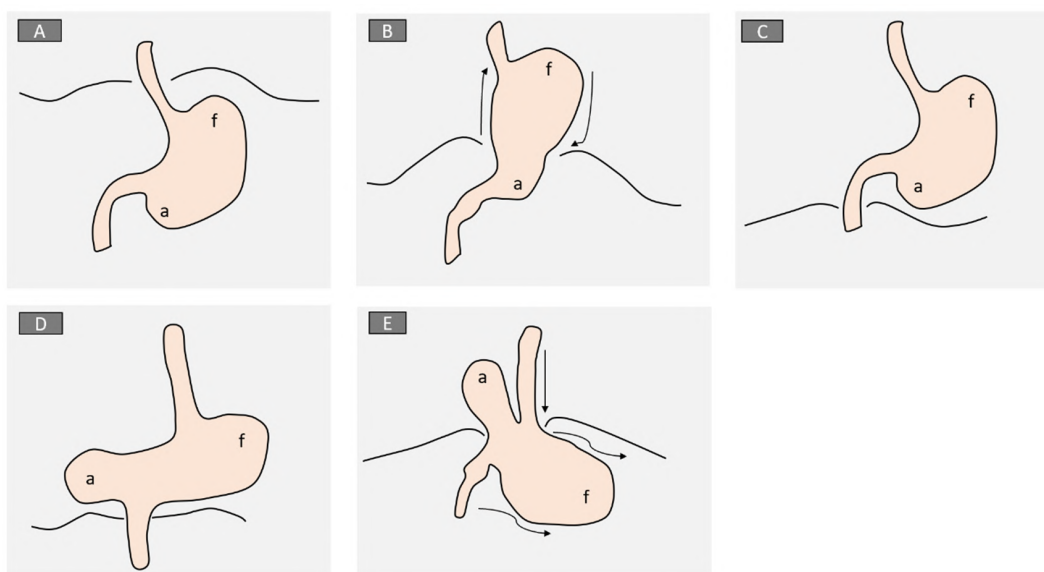


Figura 1. Representación de las etapas del modelo del estómago de “ida y vuelta”.

Imágenes A, B, C: se produce una hernia de hiato por deslizamiento, que aumenta hasta incluir gran parte del estómago o su totalidad en el mediastino. Imagen D: el estómago rota horizontalmente. Imagen E: el fundus (f) vuelve a herniarse hacia el abdomen, quedando el antro (a) en la cavidad torácica, desencadenando un VG.

Para algunos autores (1), uno de los principales problemas que motiva esta falta de comprensión del VG son las inconsistencias terminológicas y la superposición de entidades que frecuentemente son confundidas, y que procedemos a exponer brevemente. Entre las inconsistencias, destaca la asociación clásica del VG con la hernia de hiato paraesofágica, aunque actualmente parece que, independientemente del tipo de hernia de hiato asociada, el desarrollo del VG se basa principalmente en la falta de anclaje abdominal del estómago cuando los

ligamentos de soporte están debilitados, recuperando la teoría de hace 4 décadas de Carter et al. (3). Otro concepto que genera confusión, es el del “estómago del revés”, o “Upside-Down Stomach” (UDS), consistente en una hernia completa del estómago en el mediastino con posición invertida de las curvaturas menor y mayor. Este término se ha utilizado de forma inadecuada en los distintos artículos, siendo intercambiado a menudo con “VG crónico”, “VG organoaxial” e incluso “hernia paraesofágica”.

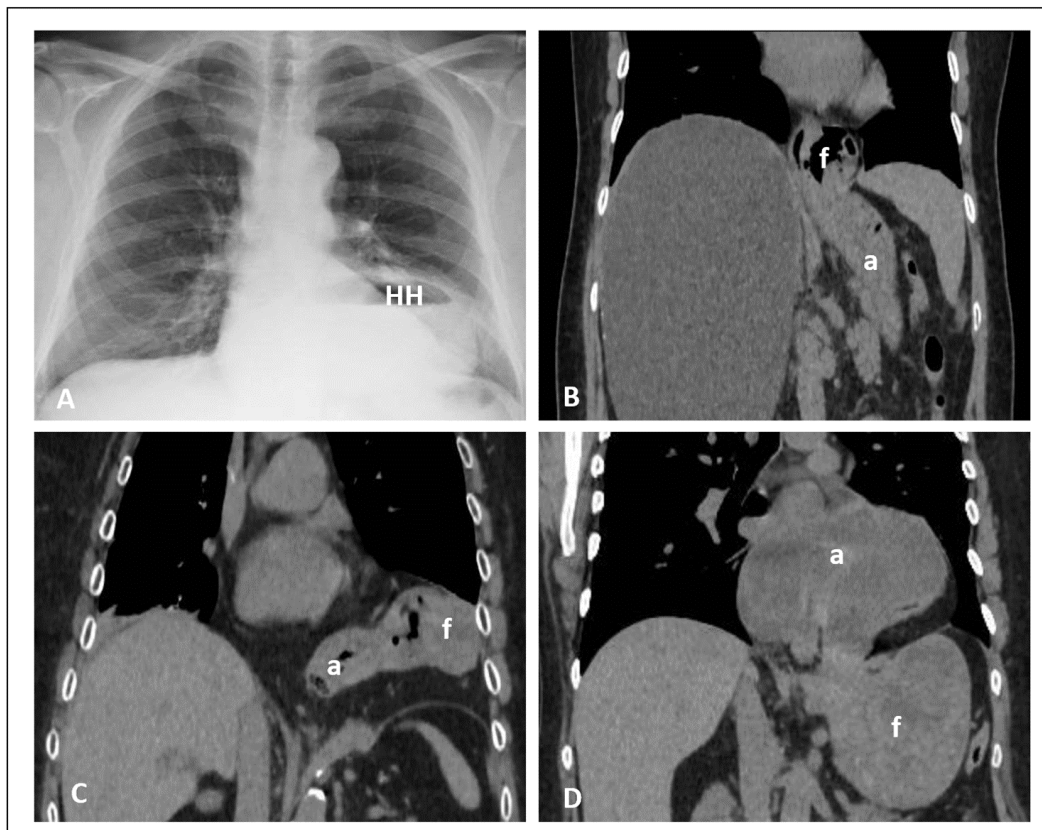


Figura 2. Caso clínico de la evolución de una hernia de hiato hasta un VG.

Imagen A: Radiografía postero-anterior (PA) de tórax donde se visualiza hernia de hiato (HH). Imagen B: TC abdominal en corte coronal en el que se observa hernia de hiato con fundus gástrico (f) en cavidad torácica, permaneciendo el antro (a) en cavidad abdominal. Imagen C: TC abdominal en corte coronal en el que se aprecia todo el estómago herniado en la cavidad torácica. Imagen D: corte coronal en el que se identifica el fundus herniado de nuevo en cavidad abdominal, quedando el antro en cavidad torácica, desencadenando un VG.

Algunos autores han señalado que el UDS suele ser causado por un vólvulo organoaxial, haciendo referencia a estudios que describen casos de “UDS encarcelado” (26,27). Otros lo consideran un tipo de hernia de hiato mixta, mientras que otros lo describen como un tipo diferente de hernia, incluso como una hernia paraesofágica grande. También, se ha postulado si el VG crónico, es una

etapa final de una hernia por deslizamiento o una verdadera hernia paraesofágica tipo II. Hay autores que proponen, independientemente del grado de torsión, la definición de hernia de hiato por deslizamiento (1). El radiólogo tiene un papel fundamental en la descripción de los hallazgos de imagen de la hernia, dadas las controversias actuales en el tratamiento de hernia de hiato de gran tamaño, ya que

una cuestión ampliamente discutida es si el hallazgo de una hernia de estómago completa debería corregirse mediante cirugía para prevenir el desarrollo de VG. Actualmente, la evidencia se inclina por ofrecer cirugía electiva a todos los pacientes sintomáticos y a los individuos asintomáticos con bajo riesgo operatorio (28,29).

Por todo lo expuesto, en el momento actual hay autores que abogan por tratar de aclarar el mecanismo subyacente, siendo una de las propuestas más recientes, clara y didáctica la de los autores Láinez Ramos-Bossini et al., donde se explica el desarrollo del VG a partir de una hernia de hiato de forma simplificada. Proponen el concepto de "estómago de ida y vuelta", en el que, en primer lugar, se produce una hernia de hiato por deslizamiento, que va aumentando progresivamente hasta incluir gran parte o la totalidad del estómago en el mediastino. Luego, el estómago rota horizontalmente, predisponiendo al fundus a volver a herniarse hacia el abdomen a través del hiato esofágico, desencadenando un VG, que da lugar a una obstrucción por imposibilidad de drenar el contenido gástrico (1,30) (Figuras 1,2).

Esta propuesta permite una explicación fisiopatológica congruente que facilita al radiólogo la comprensión de esta compleja patología, y que debería tomarse en consideración en futuros estudios que incluyan series amplias de pacientes y describan con detalle los hallazgos de imagen encontrados.

Las limitaciones principales de este trabajo radican en la naturaleza no sistemática de la revisión, la heterogeneidad de publicaciones encontradas en la literatura (basada fundamentalmente en casos aislados y series de casos de pequeño tamaño), y el bajo número de casos con correlación entre los hallazgos de imagen y los de la cirugía. A ello deben añadirse las inconsistencias terminológicas existentes que han sido mencionadas en esta revisión. Estas limitaciones derivan principalmente de la baja incidencia del VG, y deberán ser resueltas en futuros trabajos.

6. Conclusiones

El VG agudo es una entidad rara, pero que supone una emergencia quirúrgica, por lo que requiere un diagnóstico y tratamiento urgentes, para reducir la morbilidad y mortalidad de dicha afección, en la que el radiólogo representa un papel fundamental ya que, la TC con contraste es actualmente la prueba de referencia para el diagnóstico. Existe una gran confusión en torno a la comprensión del VG debido a una serie de entidades que se superponen y el uso inadecuado de la terminología disponible. Tras diversas propuestas del mecanismo fisiopatológico y clasificaciones, los autores más recientes abogan por retomar una teoría ya dilucidada hace más

de medio siglo, introduciendo y ampliando el término "estómago de ida y vuelta", que se refleja en una semiología de la TC altamente específica, caracterizada por la presencia del antro por encima del diafragma y el fundus por debajo. A pesar de estas perspectivas más esclarecedoras, se requieren más estudios con series amplias que refrenden las hipótesis fisiopatológicas planteadas en la actualidad.

Declaraciones

Agradecimientos

Al doctor Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini, por proporcionar su amplio conocimiento y experiencia en este ámbito, y servir de guía para sentar las bases de este trabajo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

- Láinez Ramos-Bossini AJ, Ruiz Carazo E, Rabadán Caravaca MD. 'Back-and-Forth Stomach' CT Imaging Findings of a Pathophysiologic Entity Causing Acute Gastric Volvulus. *Tomography*. 2022;8(1):245–56.
- Okeny PK, Abbassi O, Warsi A. Second-look laparotomy for perforated gangrenous gastric volvulus to prevent total gastrectomy. *BMJ Case Rep*. 2018; bcr-2017-223060.
- Carter R, Brewer LA, Hinshaw DB. Acute gastric volvulus. *Am J Surg*. 1980;140(1):99–106.
- Albloushi D, Quttaineh D, Alsafran S, Alyatama K, Alfawaz AA, Alsulaimy M, et al. Acute gastric volvulus: A rare case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;70.
- Rashid F, Thangarajah T, Mulvey D, Larvin M, Iftikhar SY. A review article on gastric volvulus: a challenge to diagnosis and management. *Int J Surg*. 2010;8(1):18–24.
- Mazaheri P, Ballard DH, Neal KA, Raptis DA, Shetty AS, Raptis CA, et al. CT of gastric volvulus: Interobserver reliability, radiologists' accuracy, and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(1):103–8.
- Verde F, Hawasli H, Johnson PT, Fishman EK. Gastric volvulus: unraveling the diagnosis with MPRs. *Emerg Radiol*. 2019;26(2):221–5.
- Oh SK, Han BK, Levin TL, Murphy R, Blitman NM, Ramos C. Gastric volvulus in children: the twists and turns of an unusual entity. *Pediatr Radiol*. 2008;38(3):297–304.

9. Wu MH, Chang YC, Wu CH, Kang SC, Kuan JT. Acute gastric volvulus: a rare but real surgical emergency. *Am J Emerg Med.* 2010;28(1):118.e5-118.e7.
10. Zanotti D, Fiorani C, Botha A. Beyond Belsey: complex laparoscopic hiatus and diaphragmatic hernia repair. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019;101(3):162-7.
11. Parker DM, Rambhajan A, Johanson K, Ibele A, Gabrielsen JD, Petrick AT. Urgent laparoscopic repair of acutely symptomatic PEH is safe and effective. *Surg Endosc.* 2013;27(11):4081-6.
12. Jacob CE, Lopasso FP, Zilberstein B, Bresciani CJC, Kuga R, Ceconello I, et al. Gastric volvulus: A review of 38 cases. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo).* 2009;22(2):96-100.
13. Peterson CM, Anderson JS, Hara AK, Carezza JW, Menias CO. Volvulus of the gastrointestinal tract: appearances at multimodality imaging. *Radiographics.* 2009;29(5):1281-93.
14. Timpone VM, Lattin GE, Lewis RB, Azuar K, Tubay M, Jesinger RA. Abdominal Twists and Turns: Part I, Gastrointestinal Tract Torsions With Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(1):86-96.
15. Jabbour G, Afifi I, Ellabib M, El-Menyar A, Al-Thani H. Spontaneous Acute Mesenteroaxial Gastric Volvulus Diagnosed by Computed Tomography Scan in a Young Man. *Am J Case Rep.* 2016;17:283-8.
16. Singham S, Sounness B. Mesenteroaxial volvulus in an adult: time is of the essence in acute presentation. *Biomed Imaging Interv J.* 2009;5(3).
17. Horton KM, Fishman EK. Current Role of CT in Imaging of the Stomach. *RadioGraphics.* 2003;23(1):75-87.
18. Shivanand G, Seema S, Srivastava DN, Pande GK, Sahni P, Prasad R, et al. Gastric volvulus. *Clin Imaging.* 2003;27(4):265-8.
19. Al-Balas H, Hani MB, Omari HZ. Radiological features of acute gastric volvulus in adult patients. *Clin Imaging.* 2010;34(5):344-7.
20. Chau B, Dufel S. Gastric volvulus. *Emergency Medicine Journal.* 2007;24(6):446-7.
21. Rodriguez-Garcia H, Wright A, Yates R. Managing obstructive gastric volvulus: challenges and solutions. *Open Access Surgery.* 2017;10:15-24.
22. Sleiwah A, Thomas G, Crawford I, Stanek A. Gastric volvulus: a potentially fatal cause of acute abdominal pain. *BMJ Case Rep.* 2017;2017: bcr2016217708.
23. Millet I, Orliac C, Alili C, Guillon F, Taourel P. Computed tomography findings of acute gastric volvulus. *Eur Radiol.* 2014;24(12):3115-22.
24. Casella V, Avitabile G, Segreto S, Mainenti PP. CT findings in a mixed-type acute gastric volvulus. *Emerg Radiol.* 2011;18(6):483-6.
25. Channer LT, Squires GT, Price PD. Laparoscopic repair of gastric volvulus. *JLS.* 2000;4(3):225-30.
26. Umemura A, Suto T, Fujiwara H, Ikeda K, Nakamura S, Hayano M, et al. Cardiopulmonary Impairments Caused by a Large Hiatal Hernia with Organoaxial Gastric Volvulus Showing Upside-Down Stomach: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2019;20:1530-5.
27. Gryglewski A, Kuta M, Pasternak A, Opach Z, Walocha J, Richter P. Hiatal hernia with upside-down stomach. Management of acute incarceration: case presentation and review of literature. *Folia Med Cracov.* 2016;56(3):61-6.
28. Dellaportas D, Papaconstantinou I, Nastos C, Karamanolis G, Theodosopoulos T. Large Paraesophageal Hiatus Hernia: Is Surgery Mandatory? *Chirurgia (Bucur).* 2018;113(6):765.
29. Arraut Gámez RE, Pérez Salcedo FR, Cárdenas Chávez XF, Flórez Restrepo S, Cerro Martínez CP, Caballero Hernández CJ, et al. Hernia hiatal Abordaje diagnóstico, complicaciones y manejo. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar.* 2023;7(3):7300-14.
30. Láinez Ramos-Bossini AJ, Ruiz Carazo E, Rabadán Caravaca MD. Gastric obstruction secondary to abdominal re-herniation of a giant hiatal hernia. An illustrative case to understand the pathophysiology of gastric volvulus. *Acta Chir Belg.* 2022;122(6):443-5.



REVISIÓN NARRATIVA

Vertebroplastia percutánea múltiple, su eficacia y seguridad: una revisión narrativa actualizada

Bueno Caravaca, Lucía¹; Martínez de Mandojana Hernández, Ana^{1,*}; Tortosa Cámara, José¹

¹Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

*Autor de correspondencia: buenolucia54h@gmail.com

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Resumen

Las fracturas vertebrales osteoporóticas son cada vez más prevalentes y representan un importante desafío de salud pública debido al envejecimiento de la población. Debido a que los tratamientos conservadores, como analgésicos y ortesis, son insuficientes para controlar el dolor y mejorar la calidad de vida en pacientes con múltiples fracturas, la vertebroplastia emerge como una solución prometedora. La vertebroplastia implica la inyección percutánea de cemento biológico en las vértebras fracturadas para aliviar el dolor y aumentar la estabilidad vertebral. Sin embargo, persisten controversias sobre su eficacia y seguridad, especialmente en relación con su asociación potencial con fracturas posteriores en vértebras adyacentes en el caso de fracturas múltiples. Esta revisión tiene como objetivo profundizar en diversos aspectos relacionados con la eficacia y seguridad de la vertebroplastia, particularmente cuando se aplica a fracturas múltiples.

Palabras clave: Vertebroplastia, fractura vertebral, osteoporosis, cementación.

Abstract

Osteoporotic vertebral fractures are becoming increasingly prevalent and represent a significant public health challenge due to population aging. Although conservative treatments such as analgesics and orthoses are insufficient to control pain and improve quality of life in patients with multiple fractures, vertebroplasty emerges as a promising solution. Vertebroplasty involves percutaneous injection of biological cement into fractured vertebrae to alleviate pain and increase vertebral stability. However, controversies persist regarding its efficacy and safety, especially regarding its potential association with subsequent fractures in adjacent vertebrae in cases of multiple fractures. This review aims to delve into various aspects related to the efficacy and safety of vertebroplasty, particularly when applied to multiple fractures.

Keywords: Vertebroplasty, osteoporotic vertebral fractures, cementation.

1. Introducción

Las fracturas vertebrales osteoporóticas (FVO) son un problema de salud pública cada vez más prevalente debido al envejecimiento de la población. Se estima que una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres mayores de 50 años experimentarán una FVO en algún momento de su vida (1,2). A pesar de que solo un tercio de las FVO causan síntomas, estas son una causa importante de morbilidad, mortalidad y gasto sanitario ya que pueden generar dolor intenso, deformidad vertebral y pérdida de altura, lo que puede afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes (3,4).

Hasta el 20% de las FVO pueden ocurrir sin un traumatismo previo (2), y los traumatismos de baja energía pueden causar múltiples FVO en personas con osteoporosis (5). En estos casos, el tratamiento conservador con analgésicos, antiinflamatorios y ortesis puede ser insuficiente para controlar el dolor y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La vertebroplastia es una técnica utilizada para tratar las FVO clínicamente sintomáticas. Se realiza mediante la inyección percutánea de cemento biológico en la vértebra fracturada, lo que ayuda a aliviar el dolor y aumentar la estabilidad vertebral. La vertebroplastia única se aplica a una sola vértebra y la vertebroplastia múltiple se aplica a varias vértebras a la vez. Esta técnica se ha utilizado durante más de 20 años y se ha demostrado que es efectiva y segura en casos seleccionados (6–8).

La vertebroplastia ha sido objeto de controversia debido a algunos ensayos clínicos que no encontraron diferencias significativas en la reducción del dolor comparándola con placebo (9,10). Además, algunos autores sugieren que la vertebroplastia puede aumentar el riesgo de nuevas fracturas en las vértebras adyacentes (4,11). Sin embargo, esta afirmación es controvertida, ya que el curso natural de la osteoporosis también puede ser un factor determinante en la aparición de nuevas fracturas.

En el contexto clínico actual, la evidencia científica disponible se ha centrado principalmente en estudiar las FVO únicas. Sin embargo, en la práctica clínica real del servicio de radiodiagnóstico al que pertenecemos, la vertebroplastia múltiple es igual o más común que la vertebroplastia única. Por lo tanto, es necesario analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre la aplicación de vertebroplastia múltiple, ya que pueden existir diferencias respecto a la vertebroplastia única que justifiquen las discrepancias existentes en cuanto a la eficacia y seguridad de esta técnica. Para ello, es preciso disponer de unos conocimientos previos elementales sobre

los problemas principales relacionados con estas fracturas, como su abordaje terapéutico o las técnicas de cementación disponibles.

El objetivo global de este trabajo será revisar el estado actual sobre la vertebroplastia, prestando especial atención a la vertebroplastia múltiple. Los objetivos específicos son los siguientes:

1. Describir brevemente los tratamientos disponibles para las fracturas osteoporóticas múltiples.
2. Describir en qué consisten las técnicas de cementación vertebral.
3. Estudiar la eficacia y seguridad de la vertebroplastia.
4. Explorar las diferencias en cuanto a seguridad y riesgo de refractura entre la vertebroplastia única y la múltiple.
5. Indagar en las perspectivas de futuro se plantean desde el conocimiento actual.

2. Material y métodos

La literatura científica que se ha revisado en este trabajo consta fundamentalmente de artículos y revisiones científicas principalmente escritas en inglés. Se realizó una búsqueda de documentación en Google Scholar, UpToDate y Pubmed. Como ambas utilizan términos MeSH para indexar y controlar el vocabulario, a la hora de elegir los descriptores para la búsqueda, se consultaron los términos MeSH y DeCS para escoger aquellos más adecuados.

Se obtuvieron los artículos empleados para la redacción utilizando los siguientes términos (y distintas combinaciones de ellos): “Vertebroplasty”, “Multiple osteoporotic fracture”, “Safety”, “Vertebral augmentation”, “Treatment”, y “Adverse effects”. Finalmente, se seleccionaron los artículos más recientes y relevantes, con información más contrastada y de mayor calidad. Asimismo, se han valorado sus respectivas bibliografías, que nos dieron acceso a otras publicaciones relevantes.

3. Resultados

En esta sección se sintetizan los resultados principales relativos a la revisión de bibliografía actualizada acerca de la seguridad y eficacia de la vertebroplastia múltiple en el tratamiento de FVO, agrupados por secciones.

3.1. Epidemiología y factores de riesgo del VG

Existen diferentes opciones de tratamiento para las FVO. El tratamiento dependerá de la severidad de la fractura, la presencia de dolor, la edad y el estado general de salud del paciente. Las principales opciones terapéuticas incluyen los siguientes abordajes (Figura 1):

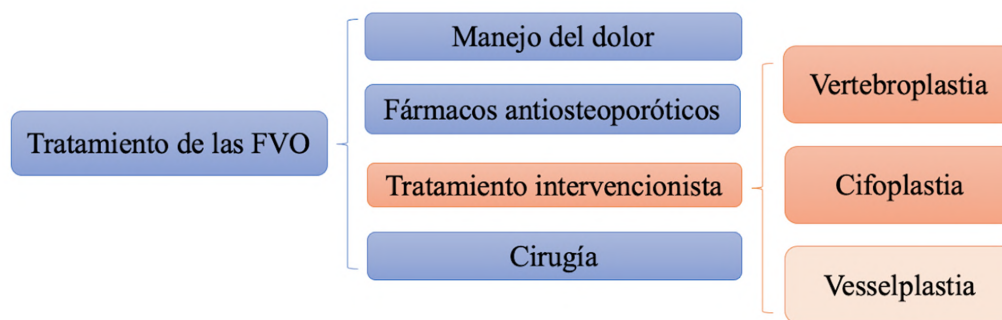


Figura 1. Esquema con los distintos tipos de tratamientos disponibles para las FVO (Fracturas vertebrales osteoporóticas).

1. Manejo del dolor: es muy importante ofrecer una buena analgesia, si bien, estos fármacos no cambiarán el curso clínico de la enfermedad. Normalmente, se individualiza el tratamiento según la severidad de dolor, pudiendo emplear AINES en primer lugar, escalando a opioides o calcitonina (12).

2. Fármacos moduladores de la enfermedad: se han empleado históricamente los bifosfonatos, denosumab, calcitonina, moduladores selectivos del receptor de estrógenos y la hormona paratiroidea (12–14). Estos tratan de mejorar la densidad y calidad ósea por medio de distintos mecanismos (12), si bien pueden tener varios efectos adversos a nivel sistémico, así como no ser efectivas para fracturas vertebrales en concreto (como en el caso de los moduladores de estrógenos (13)). Además, son fármacos de alto precio, y no son siempre la mejor opción en términos de relación coste-beneficio (14).

3. Técnicas de cementación: consisten en procedimientos intervencionistas percutáneos mínimamente invasivos basados en la introducción de cementos biológicos en el interior del cuerpo vertebral fracturado. Hablaremos de ellos en el siguiente apartado.

4. Técnicas quirúrgicas complejas: incluyen la descompresión del canal medular, la fijación vertebral y la fusión articular. Se emplean sólo cuando el dolor es resistente a otros tratamientos, hay inestabilidad o afectación neurológica ya que pueden tener efectos adversos graves (13).

3.2. Técnicas de cementación: vertebroplastia y cifoplastia

La vertebroplastia percutánea y la cifoplastia percutánea son dos técnicas intervencionistas mínimamente invasivas

usadas para tratar FVO por compresión (8). La vertebroplastia consiste en inyectar cemento directamente en la vértebra fracturada mediante guía radiológica (Figura 2), mientras que en la cifoplastia se introduce un balón en el hueso fracturado, se infla para crear espacio y luego se inyecta cemento en la cavidad. Esta última tiene la ventaja de que recupera la altura vertebral, corrigiendo la deformidad vertebral, pero cuenta con mayor tasa de efectos adversos, así como con un costo más elevado (12). Por todo esto, y por su mayor accesibilidad, esta primera técnica es la más empleada en nuestro centro y por tanto, centraremos la revisión en ella.

Históricamente, los orígenes de la vertebroplastia se remontan a 1984, en Francia cuando el neurocirujano Galibert, inicialmente usó inyecciones de cemento para tratar hemangiomas, consiguiendo un alivio total del dolor (6). Posteriormente, su uso se extendió a otras patologías como osteoporosis y cáncer. Estudios posteriores confirmaron su eficacia y la llevaron a una amplia adopción global (6). A día de hoy, contamos con 20 años de experiencia desde su uso de forma accesible, y generalizado en múltiples patologías que avalan su eficacia, si bien su evidencia científica todavía es controvertida (7).

Aunque ambas opciones ofrecen resultados muy similares, algunos meta-análisis se decantan por la superioridad de la vertebroplastia, destacando aspectos como la mejoría del dolor y de la independencia funcional (15). Además, cabe destacar la existencia de variantes como la vesselplastia, que tratan de aunar las ventajas de la vertebroplastia y cifoplastia, aunque son más costosas y han sido menos exploradas hasta la actualidad, por lo que la evidencia disponible es aún muy limitada (16).

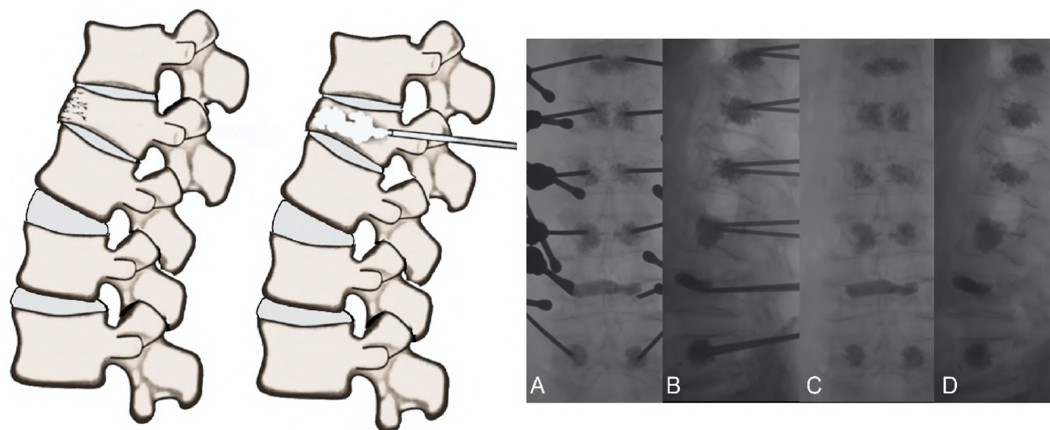


Figura 2. 1. Representación gráfica del procedimiento de vertebroplastia.

2. Imágenes de vertebrografía en proyecciones anteroposterior y lateral en la que se lleva a cabo la vertebroplastia (A y B respectivamente), y de su resultado en planos anteroposterior y lateral.

3.3. Eficacia y seguridad de la vertebroplastia

Clásicamente nos encontramos con estudios que han comparado vertebroplastia con otras terapias. Por ejemplo, Farrokhi et al. (2011) compararon la eficacia de la vertebroplastia con la manipulación osteopática (17). Así mismo, existen meta-análisis de ensayos clínicos sobre este tema, como el realizado por Zhu et al. (2019), que analizó resultados de cifoplastia con balón, vertebroplastia percutánea y otros tratamientos conservadores (tratamiento médico de eficacia demostrada) y llegaron ambos a la conclusión de que la vertebroplastia es más efectiva que el tratamiento conservador en la mejora del dolor y de la funcionalidad, y que provoca mejoría en la calidad de vida (15).

Sin embargo, la utilidad de la vertebroplastia ha sido objeto de polémica a raíz de los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados comparados con placebo publicados en 2009 que concluían que esta técnica no ofrecía mejores resultados que el placebo en cuanto al control del dolor (9,10). No obstante, en ellos no se tuvo en cuenta ni el tipo de placebo utilizado (que en algunas ocasiones llegaba a ser un tratamiento por sí mismo) ni las disparidades en los criterios de inclusión que hacían que los pacientes pertenecieran a un grupo u otro (7), lo que nos hace cuestionar estos resultados.

No obstante, es importante tener en cuenta que la vertebroplastia no está exenta de riesgos. En cuanto a los efectos adversos que se han estudiado la mayoría son leves y poco frecuentes. La fuga de cemento fuera de la vértebra es común (hasta en el 72%), pero rara vez produce síntomas. El riesgo aumenta con fracturas complejas (y múltiples), uso de cemento poco viscoso e inyección de grandes volúmenes (18,19).

El dolor persistente es también bastante frecuente, aunque en la mayoría de los casos, este dolor no está relacionado con la fractura tratada originalmente (20). Un estudio reciente sugiere que la reaparición del dolor se debe a otras condiciones, como la espondilosis degenerativa y la estenosis vertebral preexistentes. Estas condiciones tardan semanas en desarrollarse y requieren a veces procedimientos adicionales para su manejo. Se recomienda explorar las articulaciones facetarias como posibles causantes del dolor tras un aumento vertebral (21).

Otros efectos adversos son: radiculopatía, hematoma del músculo psoas, lesión en la cubierta de la médula espinal y osteomielitis. Excepcionalmente se encuentran casos de embolias, pudiendo llegar tener consecuencias muy graves (22).

3.4. Vertebroplastia múltiple y refracturas tras el tratamiento

Hasta ahora nos hemos centrado en eficacia y efectos adversos de la vertebroplastia única ya que es lo más estudiado. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, lo cierto es que los pacientes que sufren fracturas vertebrales son habitualmente personas con osteoporosis avanzada, donde es muy frecuente encontrar varias fracturas sincrónicas, y por tanto tratarlas de forma conjunta. Aunque hay poca evidencia científica en esta materia, Saracen et al. (2014) encontraron que también en estos casos se produce un alivio del dolor considerable después de la vertebroplastia, aunque eran más frecuentes las complicaciones en estos pacientes (23).

El efecto adverso más observado en estos casos es la nueva aparición de fracturas en las vértebras vecinas (4), aunque es muy controvertido afirmar que esta técnica sea la responsable, ya que las fracturas simultáneas son más

frecuentes en mujeres, edad avanzada, pacientes que ya han tenido múltiples fracturas, personas con fracturas sin trauma evidente, que son precisamente los casos que más se seleccionan para llevar a cabo la vertebroplastia múltiple (23). Algunos autores llegan a la conclusión de que la vertebroplastia no aumenta el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, sino que es debido a la cascada osteoporótica (18). Hay que destacar que estos casos, es necesario una evaluación exhaustiva de la osteoporosis y un tratamiento más agresivo para prevenir nuevas fracturas (23).

A raíz de conocer la importancia de tratar las fracturas de manera temprana, se han identificado factores que predicen el colapso de las FVO para permitir una intervención temprana y se ha encontrado que las mediciones de la altura y el área vertebral en radiografías de pie y tomografías computarizadas, junto con características específicas de la fractura como la afectación del extremo inferior y la baja densidad del hueso fracturado, pueden predecir el colapso (24).

Del mismo modo, se ha estudiado el momento óptimo para tratar las fracturas vertebrales mediante estas técnicas, para conseguir el máximo beneficio y evitar que la pérdida de altura vertebral provoque refracturas. La mayoría sugieren que la intervención debe ser temprana (menos de 7 semanas), mientras que otros opinan que una intervención tardía no empeora los resultados (25,26). Son necesarios más estudios en este ámbito.

4. Discusión

La eficacia y seguridad de la vertebroplastia múltiple en el tratamiento de las FVO es un tema de gran relevancia en la práctica clínica actual. A través de la revisión crítica de la literatura científica disponible, se pueden identificar varios puntos clave que contribuyen al debate en este campo.

En primer lugar, es importante destacar que la vertebroplastia múltiple ha surgido como una opción de tratamiento común en pacientes con osteoporosis avanzada que presentan múltiples fracturas vertebrales. Aunque la evidencia sobre su eficacia es prometedora en términos de alivio del dolor y mejora de la funcionalidad, persisten preocupaciones sobre su seguridad a largo plazo y su impacto en la prevención de nuevas fracturas (18).

Uno de los principales argumentos a favor de la vertebroplastia múltiple es su capacidad para proporcionar alivio del dolor significativo en pacientes con múltiples fracturas vertebrales, lo que puede mejorar la calidad de vida y la funcionalidad (27). Sin embargo, la seguridad de la vertebroplastia múltiple sigue siendo motivo de preocupación. Aunque la mayoría de las complicaciones son leves y poco frecuentes, como las fugas de cemento, existe un riesgo potencial de fracturas posteriores en

las vértebras adyacentes. Este riesgo podría estar relacionado con la progresión natural de la osteoporosis y la fragilidad ósea en estos pacientes, aunque se necesita más investigación para comprender completamente este fenómeno (2).

Otro aspecto importante a considerar es el momento óptimo para realizar la vertebroplastia múltiple y su impacto en la prevención de nuevas fracturas. Se ha sugerido que la intervención temprana podría ser beneficiosa para evitar la progresión de las fracturas vertebrales y prevenir nuevas fracturas. Sin embargo, la falta de consenso sobre este tema resalta la necesidad de más estudios para determinar el momento óptimo para la intervención y su efecto en los resultados a largo plazo (26).

Resumiendo, la vertebroplastia múltiple es una opción de tratamiento prometedora para pacientes con múltiples FVO, ya que puede proporcionar alivio del dolor y mejorar la funcionalidad. Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar su seguridad a largo plazo y su impacto en la prevención de nuevas fracturas (23).

Un enfoque multidisciplinar que incluya la evaluación integral de la osteoporosis y la identificación de factores de riesgo para nuevas fracturas es esencial para optimizar los resultados en estos pacientes. Cabe destacar la enorme importancia de seguir avanzando en este campo, y concretar por medio de estudios experimentales los efectos adversos y el riesgo de refractura en el caso de los pacientes tratados por múltiples fracturas, ya que es una situación altamente frecuente en la práctica clínica.

5. Conclusiones

Las fracturas vertebrales osteoporóticas son cada vez más comunes debido al envejecimiento de la población, con consecuencias significativas para la salud y el gasto sanitario debido su morbilidad. Existen múltiples alternativas para su tratamiento que abarcan desde la analgesia hasta técnicas quirúrgicas arriesgadas y complejas. La vertebroplastia múltiple es una técnica efectiva para el alivio del dolor en pacientes con múltiples FVO, aunque se asocia con ciertos riesgos y complicaciones. Se requieren más estudios para evaluar su seguridad a largo plazo y su impacto en la prevención de nuevas fracturas.

Declaraciones

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Xie L, Zhao ZG, Zhang SJ, Hu Y Bin. Percutaneous vertebroplasty versus conservative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: An updated meta-analysis of prospective randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2017;47:25–32.
2. Yamauchi K, Adachi A, Kameyama M, Murakami M, Sato Y, Kato C, et al. A risk factor associated with subsequent new vertebral compression fracture after conservative therapy for patients with vertebral compression fracture: a retrospective observational study. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1).
3. Kelly MA, McCabe E, Bergin D, Kearns SR, McCabe JP, Armstrong C, et al. Osteoporotic Vertebral Fractures are Common in Hip Fracture Patients and are Under-recognized. *J Clin Densitom.* 2021;24(2):183–9.
4. Wang F, Sun R, Zhang SD, Wu XT. Comparison of acute single versus multiple osteoporotic vertebral compression fractures in radiographic characteristic and bone fragility. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1).
5. Kano S, Tanikawa H, Mogami Y, Shibata SI, Takanashi S, Oji Y, et al. Comparison between continuous and discontinuous multiple vertebral compression fractures. *Eur Spine J.* 2012;21(9):1867–72.
6. Kushchayev SV, Wiener PC, Teytelboym OM, Arrington JA, Khan M, Preul MC. Percutaneous Vertebroplasty: A History of Procedure, Technology, Culture, Specialty, and Economics. *Neuroimaging Clin N Am.* 2019;29:481–94.
7. Ruiz Santiago F, Pérez Abela AL, Almagro Ratia MM. El final de las vertebroplastias. *Radiologia.* 2012;54(6):532–8.
8. Zhai W, Jia Y, Wang J, Cheng L, Zeng Z, Yu Y, et al. The clinical effect of percutaneous kyphoplasty for the treatment of multiple osteoporotic vertebral compression fractures and the prevention of new vertebral fractures. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):13473–81.
9. Buchbinder R, Johnston RV, Rischin KJ, Homik J, Jones CA, Golmohammadi K, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2018;4(4).
10. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A Randomized Trial of Vertebroplasty for Osteoporotic Spinal Fractures. *N Engl J Med.* 2009;361(6):569–79.
11. Firanescu CE, de Vries J, Lodder P, Schoemaker MC, Smeets AJ, Donga E, et al. Percutaneous Vertebroplasty is no Risk Factor for New Vertebral Fractures and Protects Against Further Height Loss (VERTOS IV). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(7):991–1000.
12. Patel D, Liu J, Ebraheim NA. Managements of osteoporotic vertebral compression fractures: A narrative review. *World J Orthop.* 2022;13(6):564–73.
13. Park YS, Kim HS. Prevention and treatment of multiple osteoporotic compression fracture. *Asian Spine J.* 2014;8(3):382–90.
14. Tu PH, Liu ZH, Lee ST, Chen JF. Treatment of repeated and multiple new-onset osteoporotic vertebral compression fractures with teriparatide. *J Clin Neurosci.* 2012;19(4):532–5.
15. Zhu RS, Kan SL, Ning GZ, Chen LX, Cao ZG, Jiang ZH, et al. Which is the best treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: balloon kyphoplasty, percutaneous vertebroplasty, or non-surgical treatment? A Bayesian network meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2019;30(2):287–98.
16. Wang R, Hao Y, Chen M, Jia P, Zhou F. Comparison of the Clinical Outcomes of Vesselplasty vs. Percutaneous Vertebroplasty for the Treatment of Neurologically Intact Osteoporotic Kümmell's Disease: A Retrospective Study. *Calcif Tissue Int.* 2024;114(4):360–367.
17. Farrokhi MR, Alibai E, Maghami Z. Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures: Clinical article. *J Neurosurg Spine.* 2011;14(5):561–9.
18. Chandra RV, Maingard J, Asadi H, Slater LA, Mazwi TL, Marcia S, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty for osteoporotic vertebral fractures: What are the latest data? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39:798–806.
19. Papanastassiou ID, Phillips FM, Van Meirhaeghe J, Berenson JR, Andersson GBJ, Chung G, et al. Comparing effects of kyphoplasty, vertebroplasty, and nonsurgical management in a systematic review of randomized and non-randomized controlled studies. *Eur Spine J.* 2012;21:1826–43.
20. Hatgis J, Granville M, Jacobson RE. Evaluation and Interventional Management of Pain After Vertebral Augmentation Procedures. *Cureus.* 2017;9(2):e1061.
21. Lin CC, Shen WC, Lo YC, Liu YJ, Yu TC, Chen IH, et al. Recurrent Pain After Percutaneous Vertebroplasty. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(5):1323–9.
22. Shen C, Liu G, Hu JZ, Yang XH. Cardiac Perforation and Multiple Emboli After Percutaneous Vertebroplasty. *Orthopedics.* 2015;38(10).
23. Saracen A, Kotwica Z. Treatment of multiple osteoporotic vertebral compression fractures by percutaneous cement augmentation. *Int Orthop.* 2014;38(11):2309–12.
24. Ruiz Santiago F, Láinez Ramos-Bossini AJ, Moraleda-Cabrera B. Factors influencing vertebral collapse in osteoporotic vertebral fractures: a case-control study of

symptomatic patients attended in the emergency department. Arch Osteoporos. 2024;19(1).

25. He B, Zhao J, Zhang M, Jiang G, Tang K, Quan Z. Effect of Surgical Timing on the Refracture Rate after Percutaneous Vertebroplasty: A Retrospective Analysis of at Least 4-Year Follow-Up. Biomed Res Int. 2021.

26. Papanastassiou ID, Filis A, Aghayev K, Kokkalis ZT,

Gerochristou MA, Vrionis FD. Adverse prognostic factors and optimal intervention time for kyphoplasty/vertebroplasty in osteoporotic fractures. Biomed Res Int. 2014.

27. Láinez Ramos-Bossini AJ, López Zúñiga D, Ruiz Santiago F. Percutaneous vertebroplasty versus conservative treatment and placebo in osteoporotic vertebral fractures: meta-analysis and critical review of the literature. Eur Radiol. 2021;31(11):8542–53.



REVISIÓN NARRATIVA

Eficacia de la vacuna de la hepatitis B en pacientes hemodializados: una revisión narrativa

Serrano, Clara G.^{1,2,*}; Torres-Medina, Rebeca^{1,2}; Arteaga-Pérez, Lucía¹; Lázaro-García, David^{1,2}; Comino-Fernández, Noelia³

¹Facultad de Medicina, Universidad de Granada

²Academia de Alumnos Internos, Universidad de Granada

³Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada

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

Fecha de recepción: 26/02/2024

Fecha de revisión: 01/03/2024

Fecha de aceptación: 26/04/2024

Resumen

La infección causada por el virus de la Hepatitis B (VHB) afecta a más de 300 millones de personas. La importancia de este virus reside en que afecta directamente a las células hepáticas (hepatocitos), donde duplica su material genético para poder reproducirse. Los pacientes hemodializados representan un área de gran interés, debido a que recientes estudios han podido observar la relación entre la infección por VHB y el desarrollo de enfermedades renales. Estos pacientes pertenecen a uno de los grupos con mayor riesgo de contraer la enfermedad, debido a su debilitado estado de salud. Es por ello por lo que, a pesar de que el número de infecciones causadas por este virus ha descendido considerablemente, los profesionales de salud siguen recomendando firmemente su vacunación a grupos de riesgo como los hemodializados. No obstante, hay que recalcar que su vacunación no siempre tiene resultados exitosos. Algunos individuos no responden a la vacunación vía intramuscular (IM), sin embargo, sí lo hacen a una nueva modalidad de vacunación que está siendo desarrollada: la vía intradérmica (ID). El resultado de este trabajo confirma la validez y superioridad de la vacuna ID frente a la IM debido a la mayor capacidad inmunológica de la piel, causando que el paciente adopte de forma más eficaz una respuesta inmune ante la presencia del virus. La piel presenta menos inconvenientes para la aplicación de la vacuna, además de ser más fácil y cómoda tanto para el paciente como para el profesional médico de inyectarla correctamente.

Palabras clave: Hepatitis B, vacunación, hemodiálisis, intramuscular, intradérmica.

Abstract

Infection caused by the Hepatitis B virus (HBV) affects more than 300 million people. The importance of this virus lies in the fact that it directly affects liver cells (hepatocytes), where it duplicates its genetic material in order to reproduce. Hemodialyzed patients represent an area of great interest because recent studies have been able to observe the relationship between HBV infection and the development of kidney diseases. These patients belong to one of the groups with the highest risk of contracting the disease, due to their weakened state of health. This is why, despite the fact that the number of infections caused by this virus has decreased considerably, health professionals continue to strongly recommend vaccination for risk groups such as hemodialysis patients. However, it must be emphasized that vaccination does not always have successful results. Some individuals do not respond to intramuscular (IM) vaccination; however, they do respond to a new vaccination modality that is being developed: the intradermal (ID) route. The result of this work confirms the validity and superiority of the ID vaccine over IM due to the greater immunological capacity of the skin, causing the patient to more effectively adopt an immune response to the presence of the virus. The skin presents fewer inconveniences for the application of the vaccine, in addition to being easier and more comfortable for both the patient and the medical professional to inject it correctly.

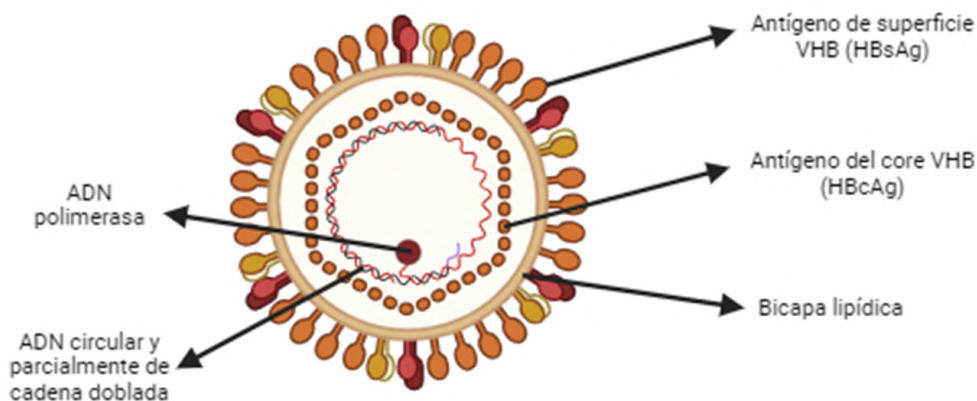
Keywords: Hepatitis B, vaccination, hemodialysis, intramuscular, intradermal.

1. Introducción

La infección causada por el virus de la Hepatitis B (VHB) supone un riesgo para casi 300 millones de personas a nivel mundial, con una tasa de infección de 1,5 millones de personas anualmente (1). Este virus ataca a los hepatocitos, de forma que su ADN genómico entra en el núcleo celular. El cual, va alterar su estructura transformándola en una molécula de ADN circular cerrado covalente (ADNccc). Hecho que ocurre mediante transcripción inversa de un ARN pregenómico (ARNpg), y la posterior síntesis de ADN dentro de la cápside viral (2,3). El ADNccc tiene como función ser una plantilla de transcripción de ARNm virales que codifican una serie de proteínas (la proteína central, la proteína prenúcleo, tres proteínas de la envoltura relacionadas conocidas como antígeno de superficie (HBsAg), la polimerasa y una proteína reguladora denominada proteína X) (2,4) (Figura 1).

La infección por este virus hepatotrópico genera numerosas consecuencias a causa de su infección. Aquellos pacientes

que se encuentran en tratamiento con hemodiálisis presentan mayor riesgo de padecer la infección y sus consecuencias pueden llegar a ser fatales para esta población (5). Actualmente, la infección por el VHB en pacientes hemodializados ha disminuido notablemente, llegando a considerarse un evento inusual, gracias a la implementación de pautas de control de infecciones específicas para hemodiálisis. Entre estas pautas se incluye someter a hemodiálisis a pacientes HBsAg de la hepatitis B positivo en una sala de aislamiento del VHB, vacunar a los pacientes susceptibles al VHB (HBsAB y HBsAg negativos) y pruebas mensuales de HBsAg en pacientes susceptibles al VHB. La prevalencia del virus actualmente es mayor entre pacientes hemodializados (6). Por tanto, los pacientes en tratamiento de insuficiencia renal poseen mayor riesgo de infección del VHB respecto a la población general. Este mayor riesgo se atribuye a las transfusiones de sangre regulares que requieren estos pacientes y a los riesgos de contaminación asociados a los dispositivos de hemodiálisis (7).



Virus Hepatitis B

Figura 1. Estructura molecular del virus de la Hepatitis B. De elaboración propia creada con BioRender® (<https://www.biorender.com/>).

La vacunación en pacientes hemodializados es de vital importancia, ya que constituye una medida preventiva recomendable. Sin embargo, en los últimos años se ha observado una respuesta deficiente frente a la vacuna en estos pacientes que implica ciertas complicaciones

de salud, falta de efectividad de las vacunas, lo cual expone a estos pacientes a contraer la enfermedad y padecer su sintomatología (5,6). Esta enfermedad puede agravarse debido a su delicado estado de salud previo (Figura 2). Algunos estudios recientes muestran que la

vacuna intradérmica (ID) es más efectiva en pacientes con hemodiálisis, a pesar del mayor uso de la vacunación intramuscular (IM) (5). Es importante destacar que, a pesar de la necesidad de nuevas vacunas efectivas, existe una notable escasez de estudios previos, por lo que buscamos tratar esta área de investigación poco explorada. El objetivo de este artículo fue realizar una revisión crítica

de la literatura sobre los factores asociados a una menor efectividad de la vacuna y proponer nuevas estrategias que contribuyan al avance de la investigación en el ámbito de la vacunación contra el VHB. Asimismo, se compararon los métodos actualmente utilizados para la vacunación en esta población de pacientes y sus beneficios e inconvenientes.

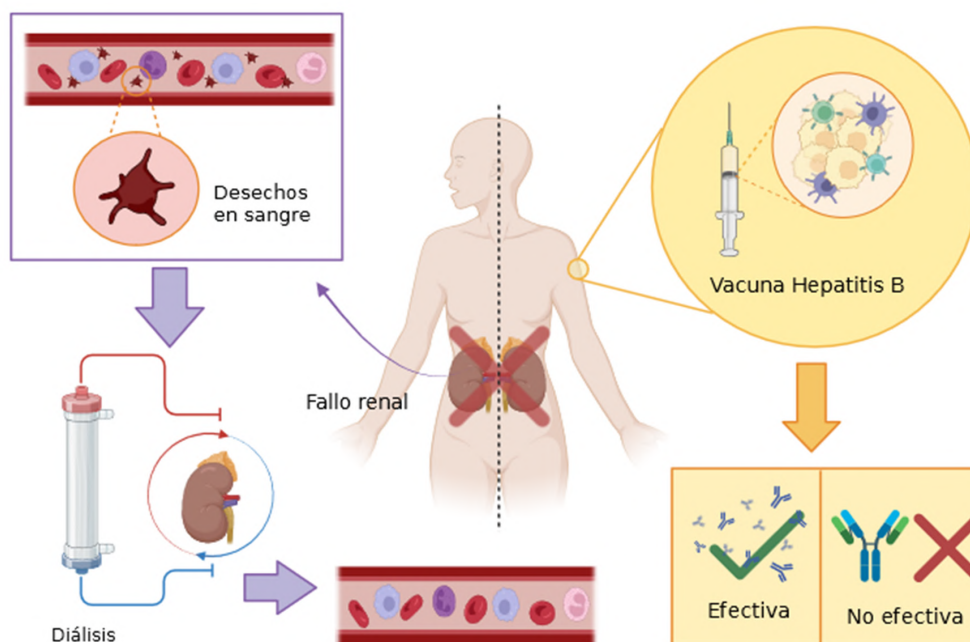


Figura 2. La efectividad de la vacuna de la Hepatitis B en pacientes en hemodiálisis. De elaboración propia creada con BioRender® (<https://www.biorender.com/>).

2. Epidemiología de la hepatitis B en pacientes con hemodiálisis

El VHB es un virus hepatotrópico cuyas consecuencias de infección son numerosas. Desde una hepatitis crónica o una cirrosis, hasta incluso un carcinoma hepatocelular (2).

La infección por VHB empeora la salud de los pacientes que padecen tanto enfermedades hepáticas como extrahepáticas, y se ha comprobado su relación con la glomerulonefritis mediada por complejos inmunitarios. En varios estudios se ha podido comprobar la relación entre la infección por VHB y padecer de glomerulonefritis y enfermedad renal crónica (ERC) (8).

Gracias a la implementación de la hemodiálisis y los esfuerzos para proporcionar una profilaxis eficaz, en las últimas décadas los datos de infección por VHB han disminuido considerablemente (9). Sin embargo, el VHB sigue siendo uno de los agentes que con mayor frecuencia

se transmiten en pacientes que se encuentran en la unidad de diálisis del hospital (9,10). Una de las principales razones por la cual la incidencia de infecciones en pacientes hemodializados disminuyó tanto en los últimos años, fue debido al uso de medidas universales para el control de infecciones (9).

Los pacientes con hemodiálisis son una población de riesgo para la infección del VHB debido a su mayor necesidad de transfusiones de sangre y repetidas hospitalizaciones debido a su delicado estado de salud, lo que incrementa su riesgo de transmisión del virus (11). La hemodiálisis causa una disminución de los anticuerpos. Asimismo, los pacientes son incapaces de afrontar la insuficiencia de anticuerpos durante su vida. Igualmente, se ha comprobado que aquellos pacientes que fueron vacunados antes de ser tratados con hemodiálisis tuvieron una mejor protección sérica y mejores valores de anticuerpos (11).

Se ha demostrado que los pacientes con ESKD (End-stage

Kidney Disease) (es decir, que están en la quinta y última etapa de la enfermedad crónica renal, y que, por tanto, su condición es mortal) (12), tienen niveles de inmunidad más bajos, tanto innata como adaptativa, debido a la disfunción renal. Debido a esto, se intenta optimizar la vacunación del individuo teniendo en cuenta varios factores como el número de vacunaciones, las dosis que se les administran y cuándo se les debe administrar, con el fin de aumentar las tasas de seroconversión (13).

En varios estudios, se ha podido comprobar que la concentración de anticuerpos para el VHB fue mayor en aquellos pacientes que habían recibido una segunda dosis de la vacuna en comparación con aquellos que sólo fueron vacunados una vez (9,11). En los siguientes puntos del artículo desarrollamos más ampliamente este concepto.

2.1. Concepto de hemodiálisis

La hemodiálisis es un tratamiento prescrito por la unidad de nefrología a pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que consiste en filtrar el agua y las toxinas de la sangre con el objetivo de sustituir la función que tiene el riñón cuando se encontraba en su estado funcional óptimo. Las funciones del riñón son esenciales para el correcto funcionamiento del organismo. Las más relevantes incluyen mantener el equilibrio de los minerales esenciales y mantener una adecuada presión arterial (13). Gracias a esta terapia se consigue alargar y mejorar la calidad de vida de los pacientes (13).

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario realizar una intervención quirúrgica de manera ambulatoria para crear un acceso vascular. Este acceso vascular es realizado mediante una fístula arteriovenosa, un injerto arteriovenoso o bien un catéter de acceso temporal (13).

Después del periodo de recuperación del paciente tras la cirugía, se inicia el proceso de hemodiálisis. Es necesario un tubo blando que esté conectado a la máquina de diálisis. Así, la sangre pasa por un extremo del filtro y entra a un hemofiltro, que consiste en una membrana semipermeable formada por fibras huecas. La máquina de diálisis, mediante agua y sustancias químicas, permite que toxinas, como la urea y el potasio, y el exceso de sal que aparecen, se separen de la sangre. Por tanto, se obtiene sangre filtrada, que permanece en las fibras huecas, y toxinas que pasan a la solución de la diálisis (13).

Así, el síndrome urémico es uno de los factores responsables de la inmunosupresión en estos pacientes. Por un lado, se cree que los efectos citotóxicos que provoca sobre la médula ósea y la hematopoyesis resultan en una disminución de las células sanguíneas, incluidas las células inmunitarias como las células T y B. Esta alteración después de la vacunación contribuye a la baja respuesta

Por último, durante el procedimiento, es esencial tener en cuenta que la máquina de diálisis supervisa la presión sanguínea del paciente y la velocidad de flujo de la sangre.

3. Vacunación contra la hepatitis B: respuesta inmunológica y estilos de vacunación

3.1. Influencia de las células T en la obtención de inmunidad frente a la hepatitis B

Los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada tienen una disminución en la respuesta a la vacunación frente a la hepatitis B, especialmente contra antígenos timo-dependientes. Aunque la respuesta inmune a otros antígenos parece normal, se observa un defecto en la relación entre las células B y T (14).

En un estudio reciente se analizaron los anticuerpos de superficie de VHB (HBsAB) presentes en sangre tras la vacunación en pacientes con insuficiencia renal crónica, clasificándose los mismos en grupos de alta respuesta (HR), baja respuesta (LR) y no respondedores (NR) (15). Se estudiaron tanto las células T reactivas al VHB como los anticuerpos postvacunación. Se observó la presencia de células T CD4+ reactivas al VHB en todos los pacientes con anticuerpos suficientes y en el 70% de los NR. Estos resultados, determinaron una relación entre estas células T y el nivel de anticuerpos posteriores a la vacunación, considerándose ambos elementos indicativos de la eficacia de la vacuna y de la protección contra el VHB. La alta presencia de las células T durante el transcurso de la hepatitis B aguda y su ausencia en las infecciones crónicas sugieren un papel protector en la respuesta antiviral, que compensa en parte la falta de HBsAB (15) (Figura 3).

3.2. El síndrome urémico y la respuesta frente a la vacuna

Un gran porcentaje de pacientes con insuficiencia renal grave presentan alteraciones clínicas causadas por la acumulación de toxinas urémicas y por la elevada concentración de urea en sangre. Una de las patologías más frecuentes es el síndrome hemolítico urémico, causado por un daño en las células de la microvasculatura renal y que provoca en consecuencia isquemia glomerular (16,17).

inmunitaria específica. Por otro lado, se sospecha que la hemodiálisis puede afectar a la función de las células presentadoras de antígeno y puede inducir cambios en las células T, CD4+ y CD8+ (16).

Asimismo, es relevante destacar que la ausencia de HBsAB no indica necesariamente un fallo en la inmunidad celular, pues la mayoría de los NR a la vacunación contra el VHB

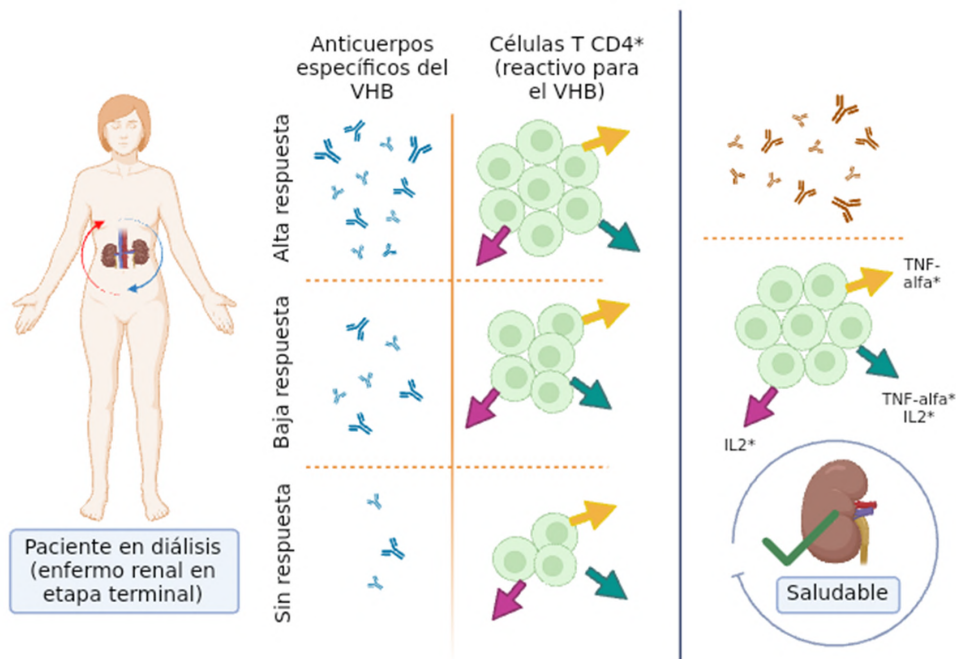


Figura 3. Influencia de las células T en la obtención de inmunidad frente a la hepatitis B, en pacientes en hemodiálisis. De elaboración propia creada con BioRender® (<https://www.biorender.com/>).

generaron respuestas inmunes de células T activadas por la vacuna (15).

3.3. Factores asociados a la no respuesta inmunológica y causas de la ausencia de efectividad de la vacuna frente a la hepatitis B en pacientes hemodializados

Según el estudio realizado con las vacunas Engerix B® y Recombivax, el éxito de la vacunación contra la hepatitis B se define por el desarrollo de un valor de HBsAB de ≥ 10 UI/L después de la vacunación. Ambas vacunas, de antígeno único, son producidas por compañías farmacéuticas diferentes. Ambas están aprobadas para su uso en personas de todas las edades, aunque actualmente en España y otros países europeos está más extendida la administración de Engerix B® (18,19).

3.3.1. Factores que aumentan la probabilidad de éxito en la vacunación

Los factores más significativos que aumentan las probabilidades de éxito en la vacunación son los niveles elevados de albúmina y la tasa de catabolismo proteínico (TCP) (nPCR: protein catabolic rate, o también conocido como nPNA: protein nitrogen appearance, ambos con siglas en inglés) (18).

Asimismo, características como ser más joven, varón, no blanco y haber estado en tratamiento de hemodiálisis durante un mayor periodo de tiempo se asociaron con un

mayor éxito en la vacunación. Padecer diabetes mellitus, inusualmente, también aumenta las probabilidades de respuesta (18).

3.3.2. Factores que disminuyen la probabilidad de éxito en la vacunación

Se ha podido observar que existen algunos factores que pueden dar lugar a una menor eficacia inmunológica tras la vacuna. Algunos de ellos, por ejemplo, son una mayor relación neutrófilo-linfocito (NLR), el recuento de glóbulos blancos. También podemos incluir poseer altos niveles de hemoglobina en sangre, tener un catéter como acceso vascular percutáneo, la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y padecer cualquier cáncer a excepción del de piel como factor de riesgo para el éxito de la vacuna (18).

3.3.3. Diferencias entre las vacunas

Asimismo, este estudio demostró que los pacientes que recibieron Engerix B® tuvieron una mayor tasa de respuesta que los que recibieron Recombivax (73% y el 64%, respectivamente) (18).

Otro estudio pone de manifiesto que la vacuna Recombivax contra el VHB presenta un gran inconveniente: los niveles de anticuerpos en pacientes hemodializados disminuyen con el tiempo. Adicionalmente, sólo una fracción de los pacientes, concretamente el 25%, completa el curso completo de esta vacuna contra el VHB, lo que subraya la

importancia de implementar otras vacunas en este sector de la población (14).

En España se administra la vacuna Fendrix® tanto a mayores de edad como adolescentes (a partir de 15 años) que presentan insuficiencia renal. Se incluyen los pacientes prehemodializados y también aquellos que reciben diálisis. La vacuna incorpora como adyuvante (con el fin de aumentar la respuesta inmunológica) AS04C y AI. La administración de la misma se realiza en cuatro dosis, siendo la segunda al mes de la primera vacunación y, posteriormente, a los dos y seis meses. Se completa la pauta de vacunación con una dosis de recuerdo (20-23).

Cabe mencionar como alternativa la vacuna HBVAXPRO®, que también se incluye en el programa de vacunación español y tiene como población objetivo adultos en pre-diálisis y hemodiálisis (20).

3.3.4. La influencia de la predisposición genética en la falta de obtención de inmunidad

Aparte de las patologías secundarias, no se conoce de forma clara el mecanismo que impide en personas sanas la no consecución de la inmunidad. Aunque se sospecha que es debido a una predisposición genética. Algunos estudios declaran que una condición de homocigosis en los genes HLA DRB1*0301, HLA-B8, SC01, DR-3, HLAB44, FC-31, DR-7 suponen un factor relevante en la no respuesta (7,24). Ello podría explicarse ateniendo a los antígenos leucocitarios humanos (HLA), pues junto con MHC-II tienen un papel decisivo en la presentación de péptidos víricos a las células inmunitarias (linfocitos) CD-4 T-helper (7).

3.4. El sueño como determinante en la respuesta inmunológica

Es necesario analizar con detalle el papel del sueño en la respuesta inmunológica. La población sana tiene una mayor calidad de sueño, por lo que tiende a desarrollar una respuesta inmunológica más efectiva tras recibir la vacuna. Un factor que podría influir en la inmunidad adaptativa de los pacientes hemodializados es el hecho de sufrir trastornos del sueño. Por tanto, existe una relación muy importante entre la hora de inicio de la diálisis y la respuesta a la vacunación contra la hepatitis B. Se utiliza la hora de inicio de la hemodiálisis como un indicador orientativo de la duración del sueño del paciente después del tratamiento (18).

Se plantea la hipótesis de que los pacientes con un inicio temprano de la diálisis podrían tener una tasa de seroconversión más elevada debido a un patrón de sueño más largo después del tratamiento. La administración de la mayor parte de los tratamientos de hemodiálisis antes de las 8:30 a.m. se relacionaron con mayor probabilidad

de que los pacientes presentaran anticuerpos frente a la hepatitis B. De hecho, aquellos vacunados con Enderix B® que recibieron hemodiálisis antes de las 8:30 a.m. mostraron una mejor respuesta frente a la vacunación que los que comenzaron el tratamiento después de este horario. Las conclusiones del estudio en cuestión respaldan esta hipótesis al mostrar una asociación entre un inicio temprano de la diálisis y una mayor probabilidad de respuesta a la vacuna. Sin embargo, después de haber considerado el resto de factores, se determinó que el papel del sueño no podía ser clasificado como un factor relevante en la respuesta inmunológica (18).

4. Comparación entre vía de vacunación intradérmica e intramuscular

A pesar de cumplir el programa de vacunación frente a la infección causada por el VHB, no siempre se obtienen resultados exitosos en todos los sujetos. La respuesta inmunológica presenta una alta variabilidad (25). Como mencionamos en apartados anteriores, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tasa de infección sigue siendo bastante elevada. Asimismo, ciertas patologías subyacentes tales como la inmunodepresión o el tratamiento mediante hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal dificultan parcial o totalmente el desarrollo de una respuesta inmunológica positiva frente a la administración de la vacuna por vía IM. En estos casos, especialmente en hemodiálisis, surge como opción a considerar la vía ID (7) (Figura 4).

La vacuna ID podría solventar o al menos disminuir algunos de estos inconvenientes dado que la piel es un órgano que presenta una mayor capacidad inmunológica en comparación con el músculo, pues porta una cantidad superior de células presentadoras de antígenos como son las células de Langerhans y las dendríticas. Por otro lado, como se ha mencionado en otro apartado, el cáncer de piel no influye en la eficacia de la vacuna, a diferencia de otros cánceres.

La seguridad ha sido también demostrada, lo que ha resultado similar a la vía IM. Como inconveniente surge el requerimiento de que la capa de piel sobre la que se inyectará el fármaco ha de disponer de al menos 1 mm de espesor. No obstante, se ha desarrollado un sistema de microagujas capaz de controlar la dosis y la profundidad de la inyección con mayor precisión (26).

En lo que respecta a la duración de la protección frente a la enfermedad, algunos artículos (27,28) han estudiado la concentración de HBsAB en función del tiempo.

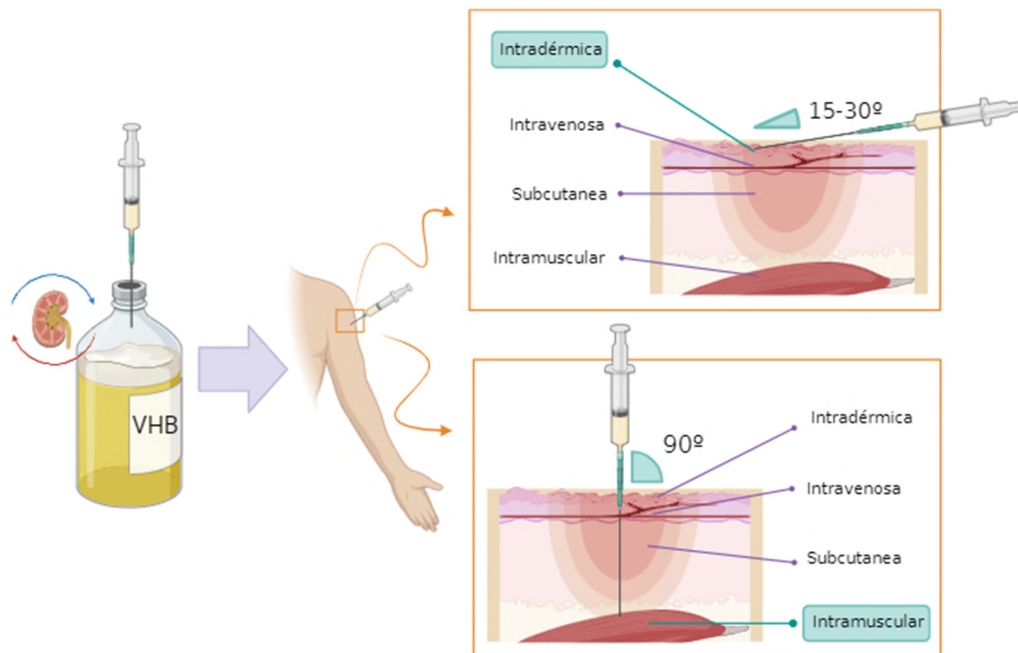


Figura 4. Opciones de administración de la vacuna de la hepatitis B. Vía ID y vía IM. (De elaboración propia creada con BioRender® (<https://www.biorender.com/>)).

Tras cuatro semanas, el 70,3% de los participantes en el estudio mantenían niveles inmunológicos exitosos, reduciéndose levemente el porcentaje a 62,9% a las veinticuatro semanas desde la administración de la última dosis (27). En el estudio en cuestión participaron veintisiete trabajadores de un hospital de Israel relacionados con el cuidado de la salud. Todos ellos fueron valorados como NR ante la vacuna puesto que presentaban concentraciones de HBsAB < 10 mIU/ml, consideradas insuficientes. La inmunización previa consistió en dos ciclos de tres dosis IM, que fueron sustituidas en el proyecto de investigación por un solo ciclo de tres dosis ID de 5 µg de HBsAB inoculadas con dos semanas de diferencia cada una (27). Este caso en particular no especifica que ninguno de los participantes estuviera en tratamiento renal mediante hemodiálisis, sin embargo, hemos considerado incluirlo dado que los resultados obtenidos podrían ser semejantes en esta última población. Si se ha conseguido solucionar el problema inicial de etiología desconocida que se manifiesta bajo la no respuesta inmunológica en los pacientes del estudio, tal vez se podrían trasladar los resultados a los pacientes tratados con hemodiálisis con un desenlace similar (27).

Con el fin de individualizar de forma más objetiva en los pacientes que de forma crónica reciben diálisis, cabe mencionar otro estudio en el que la totalidad de la población pertenece a este sector (28). Participaron como voluntarios

94 pacientes de los cuales el 57,4% fueron considerados como NR a la vacuna previa (28). Se realizaron tres grupos al azar: en el primero se aplicaba una pomada sobre la piel denominada Imiquimod que aumentaba la respuesta inmunológica junto con la vacuna ID, en el segundo se administraba una crema tipo placebo y la vacuna ID, mientras que en el tercer caso se aplicaba la pomada junto con la vacuna siguiendo la ruta IM (28). Tras 52 semanas se volvieron a monitorizar los valores de HBsAB, obteniéndose como resultado 96,9%, 74,2% y 48,4% de tasas de protección respectivamente (28).

5. Evolución de la vacuna y perspectivas de futuro

La hepatitis B es una enfermedad viral endémica que se transmite por la sangre y que no tiene tratamientos para curarla. Por ello, destaca la importancia de la implantación de una vacuna efectiva y medidas que ayuden a neutralizar y prevenir dicha enfermedad (5). Multitud de investigadores han perfeccionado la vacuna de la hepatitis B, a través del empleo de tecnología de ADN recombinante, se obtuvieron las fórmulas Engerix B y Recombinax HB (5). Actualmente, una de las vías que se está siguiendo para alcanzar una mayor efectividad de la vacuna de la hepatitis B es dirigirla hacia la perspectiva de la medicina de precisión (29).

Existen diversas propuestas para reforzar la respuesta inmunitaria, entre ellas el empleo de adyuvantes, que intervienen en la producción de interferón gamma. Incluso, se estima que la genética va a desempeñar un importante papel en alcanzar una mejor respuesta ante las vacunas, como es el caso del incremento de la producción de interferón gamma. En experimentos recientes se ha visto una mayor generación de anticuerpos tras añadir la subunidad B de calcineurina a la fórmula de Engerix (5). Probablemente en un futuro, estas nuevas perspectivas contribuirán a mejorar la vacuna frente a la hepatitis B.

6. Conclusiones

La infección por hepatitis B en pacientes hemodializados persiste como un riesgo de infección, a pesar de las medidas de control establecidas. La vacunación ID emerge como una solución eficaz para aquellos que no responden a la vacuna IM. Esto se debe a que la piel presenta una mayor capacidad inmunológica en comparación con el músculo. A causa de su mayor concentración de células dendríticas, la capacidad defensiva de la piel será mayor.

Igualmente, la relación entre la inmunidad y la duración del sueño en pacientes hemodializados señala la necesidad de más investigación para comprender mejor cómo la duración del sueño tras la vacunación afecta a la tasa de seroconversión. Por tanto, es necesario profundizar en los factores de éxito o fracaso de la vacunación en grupos con baja respuesta inmunitaria para que los avances en la inmunización contra el VHB puedan ser implementados en otros programas de vacunación y terapias inmunitarias basadas en células, como es el caso de las células T.

Declaraciones

Agradecimientos

Queremos agradecer al curso “Publicación de Artículos Biomédicos” y a su equipo por darnos la oportunidad de participar en este proyecto e introducirnos en el mundo de la investigación y publicación científica. A nuestros tutores por guiarnos durante todo el proceso y hacer que este artículo sea posible.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. who.int [Internet]. Hepatitis B [actualizado 18 de Julio de 2023; citado 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

2. Tsai KN, Ou JHJ. Hepatitis B virus e antigen and viral persistence. *Curr Opin Virol.* 2021;51:158-163.

3. Bustamante-Jaramillo LF, Fingal J, Blondot ML, Rydell GE, Kann M. Imaging of Hepatitis B Virus Nucleic Acids: Current Advances and Challenges. *Viruses.* 2022;14(3):557.

4. Guvenir M, Arıkan A. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. *Pol J Microbiol.* 2020;69(4):391-399.

5. Gasim GI, Bella A, Adam I. Immune response to hepatitis B vaccine among patients on hemodialysis. *World J Hepatol.* 2015;7(2):270-275.

6. Apata IW, Nguyen DB, Khudyakov Y, Mixson-Hayden T, Rosenberg J, Zahn M, et al. Hepatitis B Virus Mutant Infections in Hemodialysis Patients: A Case Series. *Kidney Med.* 2019;1(6):347-353.

7. Hanif FM, Mehmood N, Majid Z, Luck NH, Laeeq SM, Tasneem AA, et al. Successful response of intradermal hepatitis B vaccine in nonresponders of intramuscular hepatitis B vaccine in general and hemodialysis population. *Saudi J Gastroenterol.* 2020;26(6):306-11.

8. Lee SW, Chin HJ. Chronic Kidney Disease and Hepatitis B Virus Surface Antigenemia. *J Korean Med Sci.* 2018;33(42):e274.

9. Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prütz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5) (Suppl 2):16-21.

10. Fontenele AMM, Filho NS, Ferreira ASP. Occult hepatitis B in patients on hemodialysis: a review. *Ann Hepatol.* 2013;12(4):527-531.

11. Mahallawi WH, Ibrahim NA, Mumena WA. Impaired humoral immune response to hepatitis B vaccine in patients on maintenance hemodialysis. *Saudi J Biol Sci.* 2023;30(10):103788.

12. Strive Health [Internet]. Lo que hay que saber sobre la insuficiencia renal terminal. [citado 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://strivehealth.com/es/pacientes/eskd/>

13. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Internet]. Hemodiálisis - NIDDK. [citado 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-rinones/insuficiencia-renal/hemodialisis>

14. Fabrizi F, Cerutti R, Dixit V, Ridruejo E. Hepatitis B virus vaccine and chronic kidney disease. *The advances.* *Nefrologia (Engl Ed).* 2021;41(2):115-22.

15. Awad G, Roch T, Stervbo U, Kaliszczyk S, Stittrich A, Hörstrup J, et al. Robust hepatitis B vaccine-reactive T cell responses in failed humoral immunity. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021;21:288-298.

16. Complicaciones agudas durante la sesión de hemodiálisis | Nefrología al día [Internet]. [citado 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-complicaciones-agudas-durante-hemodialisis-569>.
17. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2015;35(5):421-47.
18. Han M, Ye X, Rao S, Williams S, Thijssen S, Hymes J, et al. Hepatitis B Vaccination Response in Hemodialysis Patients: The Impact of Dialysis Shift. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):628-635.
19. HepatitisB.pdf [Internet]. [citado 5 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/hepatitisB.pdf>.
20. Ministerio de Salud, Gobierno de España. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones, 2018 [internet]. [Citado el 10 de abril de 2024] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.
21. Junta de Andalucía, Consejería de Salud y Consumo. ¿Cuáles son las vacunas específicas de Hepatitis B para los pacientes en hemodiálisis y pre-diálisis? ANDAVAC. [Citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.andavac.es/faq-profesionales/cuales-son-las-vacunas-especificas-de-hepatitis-b-para-los-pacientes-en-hemodialisis-y-predialisis/>.
22. Instrucción DGSPyOF-5/2019. [internet] Junta de Andalucía, Consejería de Salud y Familias. Programa de vacunación frente a Hepatitis A y B en grupos de riesgo. [Citado el 10 de abril del]. Disponible en: https://www.andavac.es/wp-content/uploads/instrucciones/Instruccion.Vacunacion.HepatitisAB-GruposRiesgo_Andalucia.pdf.
23. Fendrix [prospecto]. 2 de febrero: GlaxoSmithKline Biologicals s.a.; 2005.
24. Walayat S, Ahmed Z, Martin D, Puli S, Cashman M, Dhillon S. Recent advances in vaccination of non-responders to standard dose hepatitis B virus vaccine. *World J Hepatol*. 2015;7(24):2503-9.
25. Das S, Ramakrishnan K, Behera SK, Ganesapandian M, Xavier AS, Selvarajan S. Hepatitis B Vaccine and Immunoglobulin: Key Concepts. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(2):165-171.
26. Nguyen TT, Choi JA, Kim JS, Park H, Yang E, Lee WJ, et al. Skin immunization with third-generation hepatitis B surface antigen using microneedles. *Vaccine*. 2019;37(40):5954-5961.
27. Kalchier-Dekel O, Grupel D, Bouchnik L, Sikuler E, Ben-Yakov G. Efficacy and long-term durability of intradermal recombinant hepatitis B virus vaccine among intramuscular vaccine nonresponders: A prospective study in healthcare personnel. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(12):1782-1787.
28. Hung IFN, Yap DYH, Yip TPS, Zhang RR, To KKW, Chan KH, et al. A Double-blind, Randomized Phase 2 Controlled Trial of Intradermal Hepatitis B Vaccination With a Topical Toll-like Receptor 7 Agonist Imiquimod, in Patients on Dialysis. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):e304-e311.
29. Duraisamy GS, Bhosale D, Lipenská I, Huvarova I, Růžek D, Windisch MP, et al. Advanced Therapeutics, Vaccinations, and Precision Medicine in the Treatment and Management of Chronic Hepatitis B Viral Infections; Where Are We and Where Are We Going? *Viruses*.2020;12(9):998.



REVISIÓN NARRATIVA

La sarcopenia como indicador pronóstico en el adenocarcinoma pancreático: una revisión narrativa actualizada

Morillo Gil, Antonio Jesús^{1,*}; Crespo Balbuena, Mónica¹; Pérez García, Francisco Javier¹

¹Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

*Autor de correspondencia: antoniojesusmorillo@gmail.com

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Resumen

Introducción/Objetivos: El objetivo principal de esta revisión narrativa consistirá en revisar la evidencia científica disponible sobre el empeoramiento en el pronóstico que supone la sarcopenia en pacientes afectos de adenocarcinoma pancreático.

Material y Métodos: El estudio se centró en la revisión de literatura científica más actualizada a través de Google Scholar, UpToDate y PubMed y utilizando términos MeSH y DeCS. Se seleccionaron los artículos relevantes sobre sarcopenia y cáncer pancreático, como especial atención a los metaanálisis obtenidos para garantizar información más contrastada. Además, se examinaron las bibliografías más destacadas de los artículos revisados para acceder a más publicaciones relevantes.

Resultados: La evidencia revisada concluye la firme asociación entre la sarcopenia y la menor supervivencia de pacientes con cáncer de páncreas independientemente del estadio y las opciones terapéuticas llevadas sobre los mismos. Aunque el diagnóstico de sarcopenia es esencialmente clínico, en la mayoría de contextos clínicos habituales son necesarias pruebas de imagen para su completa caracterización. La tomografía computarizada (TC) se posiciona como la técnica de elección en el futuro por su capacidad para proporcionar esta información durante el seguimiento radiológico habitual de pacientes oncológicos sin que conlleve exposiciones adicionales a radiación ionizante.

Conclusiones: Existen diversas pruebas de imagen que permiten valorar la sarcopenia, por lo que deben conocerse las ventajas, limitaciones y aplicaciones principales de cada una de ellas con el fin de implementarlas de manera racional. En este sentido, a pesar de sus limitaciones y de no estar aún avalada para su aplicación rutinaria en contextos clínicos, la TC constituye la técnica de imagen más accesible para la confirmación de la sarcopenia en pacientes con cáncer de páncreas. Por ello, es necesario realizar un mayor número de estudios para determinar los umbrales óptimos y homogeneizar el uso de esta prueba en el flujo de trabajo hospitalario.

Palabras clave: sarcopenia, adenocarcinoma pancreático, masa muscular, TC.

Abstract

Introduction/Objectives: The main objective of this narrative review will be to review the available scientific evidence on the worsening prognosis of sarcopenia in patients with pancreatic adenocarcinoma.

Material and Methods: The study focused on reviewing the most updated scientific literature through Google Scholar, UpToDate and PubMed and using MeSH and DeCS terms. Relevant articles on sarcopenia and pancreatic cancer were selected, with special attention to the meta-analyses obtained to ensure more contrasted information. In addition, the most relevant bibliographies of the articles reviewed were examined to access more relevant publications.

Results: The evidence reviewed concludes the strong association between sarcopenia and decreased survival of patients with pancreatic cancer regardless of stage and the therapeutic options carried out on them. Although the diagnosis of sarcopenia is essentially clinical, in most common clinical settings imaging tests are necessary for its complete characterization. Computed tomography (CT) is positioned as the technique of choice in the future because of its ability to provide this information during routine radiological follow-up of cancer patients without additional exposure to ionizing radiation.

Conclusions: There are several imaging tests that allow the assessment of sarcopenia, so the advantages, limitations and main applications of each of them should be known in order to implement them rationally. In this regard, despite its limitations and the fact that it is not yet endorsed for routine application in clinical contexts, CT constitutes the most accessible imaging technique for the confirmation of sarcopenia in patients with pancreatic cancer. Therefore, more studies are needed to determine the optimal thresholds and to homogenize the use of this test in the hospital workflow.

Keywords: sarcopenia, pancreatic adenocarcinoma, skeletal muscle mass, CT.

1. Introducción

El adenocarcinoma pancreático es un tumor sólido maligno que presenta una tasa de supervivencia a los cinco años inferior al 10% (1). Además, en los últimos años, tanto su incidencia como su mortalidad muestran un incremento continuo (2). A pesar de los avances significativos logrados con la implementación de la quimioterapia sistémica neoadyuvante estandarizada y la inmunoterapia en los últimos años, la cirugía sigue siendo la única estrategia de tratamiento con intención curativa para los pacientes con cáncer de páncreas. No obstante, la tasa de supervivencia postoperatoria continúa siendo deficiente debido a la alta tasa de recurrencia y metástasis durante el seguimiento de estos pacientes (3).

En los últimos años, ha surgido un creciente interés en la relación entre la composición corporal y el pronóstico del cáncer debido a la facilidad para obtener esta información y utilidad práctica. Es bien sabido que la estructura corporal de los pacientes oncológicos cambia a medida que avanza la enfermedad (4). El Grupo Europeo de Trabajo sobre Sarcopenia en Ancianos (EWGSOP) define la sarcopenia como la disminución de la masa muscular y el deterioro de la función muscular. Esta entidad, que se observa más frecuentemente conforme aumenta la edad, se ha relacionado sistemáticamente con un pronóstico más desfavorable en diversos tipos de cáncer (5,6). En lo que respecta a los tumores pancreáticos, se ha encontrado que tanto una masa muscular esquelética baja como una calidad muscular deficiente están relacionadas con una supervivencia menor a largo plazo en los pacientes con cáncer de páncreas (7).

Se pueden utilizar varias modalidades de diagnóstico por imagen, como la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la ecografía para estimar la masa y la calidad muscular, confirmar el diagnóstico de sarcopenia y medir el índice músculo esquelético que de manera protocolizada (8). Aunque la DEXA es la técnica de imagen más comúnmente utilizada para la detección de sarcopenia, la realización rutinaria de TC para evaluar lesiones tumorales y controlar posibles metástasis a distancia ofrece la ventaja de evaluar la sarcopenia tanto en análisis prospectivos como retrospectivos sin necesidad de realizar nuevas exploraciones a los pacientes y disminuyendo el empleo de radiaciones ionizantes.

2. Objetivos

El objetivo principal de esta revisión narrativa consistirá en revisar la evidencia científica disponible sobre el empeoramiento en el pronóstico que supone la sarcopenia en pacientes afectados de adenocarcinoma pancreático. En concreto, los objetivos específicos de esta revisión son: Conocer los criterios diagnósticos y la aplicabilidad de las diferentes pruebas de imagen disponibles como técnicas de apoyo al diagnóstico, repasar las ventajas e inconvenientes de cada una de las pruebas de imagen para el diagnóstico de sarcopenia, estudiar y analizar los diferentes estudios científicos que han demostrado una asociación entre sarcopenia y supervivencia en pacientes diagnosticados de cáncer pancreático, explorar la aplicabilidad en la práctica médica habitual de la TC para el conocimiento de estado nutricional del paciente.

3. Material y Métodos

La literatura científica que se ha revisado en este trabajo consta fundamentalmente de artículos y revisiones científicas principalmente escritas en inglés. Se realizó una búsqueda de documentación en Google Scholar, UpToDate y Pubmed. Como ambas utilizan términos MeSH para indexar y controlar el vocabulario, a la hora de elegir los descriptores para la búsqueda, se consultaron los términos MeSH y DeCS para escoger aquellos más adecuados. Se obtuvieron los artículos empleados para la redacción utilizando los siguientes términos (y distintas combinaciones de ellos): «*sarcopenia*», «*pancreatic neoplasm*», «*prognosis*», «*skeletal muscle mass*», «*body composition*», «*computed tomography*», «*CT*». Finalmente, se seleccionaron los artículos más recientes y relevantes, con información más contrastada y de mayor calidad, con especial hincapié en la selección de los diferentes metaanálisis obtenidos. Asimismo, se han valorado sus respectivas bibliografías, que nos dieron acceso a otras publicaciones de interés.

4. Resultados

4.1. Papel de las pruebas de imagen en el diagnóstico de sarcopenia

Debe recordarse que el diagnóstico de sarcopenia es esencialmente clínico y puede alcanzarse mediante una exploración dirigida a valorar el rendimiento físico del paciente. Generalmente es suficiente con una combinación breve de pruebas de velocidad, tiempo repetido de levantamiento de la silla y pruebas de equilibrio (9). En caso de que la exploración física sea altamente sugestiva de sarcopenia puede recurrirse a otras pruebas complementarias no invasivas tales como la antropometría para valorar específicamente la composición corporal (10) o el análisis de impedancia bioeléctrica (11). No obstante, la disponibilidad y accesibilidad de las mismas puede ser limitada y los resultados pueden estar influenciados por factores externos, lo que limita su aplicabilidad en la práctica clínica diaria (12).

Ante esta tesitura, las diferentes modalidades de imagen disponibles constituyen unas excelentes pruebas de apoyo a los datos obtenidos en la exploración física para el diagnóstico de sarcopenia. En el siguiente apartado abordaremos las diferentes pruebas de imagen disponibles para este propósito poniendo especial interés en la absorciometría de rayos X de energía dual, al ser la técnica más empleada en este contexto y la TC, que constituye una modalidad de imagen cada vez más prevalente en estudios

de investigación (13). De igual forma, abordaremos las fortalezas e inconvenientes de cada una de ellas.

La absorciometría de rayos X de energía dual representa la técnica de imagen más empleada para la estimación de la composición corporal. Esta técnica implica una exploración de todo el cuerpo utilizando una fuente emisora de rayos X a dos niveles de energía diferentes, típicamente de 40 y 70 keV (8). La DEXA permite la medición simultánea de la masa magra, la masa grasa y el contenido mineral óseo. Específicamente, la suma de la masa magra de las extremidades superiores e inferiores, conocida como masa magra apendicular, representa el parámetro utilizado para cuantificar la masa muscular. Es fácil deducir que la principal ventaja de esta prueba de imagen respecto a las que veremos a continuación es la capacidad para ofrecer información simultánea sobre la composición corporal y el estado óseo, característica que resulta fundamental en la evaluación de enfermedades concomitantes frecuentes como la osteoporosis, la obesidad y la caquexia. A pesar de ello, sus resultados están influenciados el grosor corporal, el estado de hidratación y el estado patológico con retención de agua, entre otros. Esto hace que sea necesaria una anamnesis exhaustiva a fin de evitar errores e interpretaciones erróneas (14).

La resonancia magnética posibilita la evaluación de la composición muscular mediante diversas secuencias, tanto de forma semicuantitativa como cuantitativa, sin requerir el uso de radiaciones ionizantes. De hecho, las secuencias avanzadas de RM permiten integrar la estimación de la composición corporal con la evaluación de anomalías musculares como la disrupción muscular, el edema, la infiltración grasa (miosteatosi) o la fibrosis (miofibrosis). Estos dos últimos componentes tienden a aumentar en los músculos durante el proceso de envejecimiento, y solo la miofibromatosis puede valorarse de forma fidedigna mediante esta prueba de imagen (15). Son varias las secuencias usadas para este fin, si bien la más extendida en el campo de la investigación son las secuencias potenciadas en T2 porque permiten una evaluación precisa y precoz de los pequeños cambios en la composición de las fibras musculares que acontecen en los estadios iniciales de la sarcopenia. Aunque representa una técnica prometedora en el estudio de la sarcopenia, su aplicación clínica sigue siendo limitada debido al elevado coste, el largo tiempo de adquisición y la ausencia de valores de corte y protocolos estandarizados. La ecografía es una prueba de imagen portátil, asequible, no invasiva y sin exposición a radiaciones ionizantes que ha demostrado su eficacia en la estimación de las propiedades musculares.

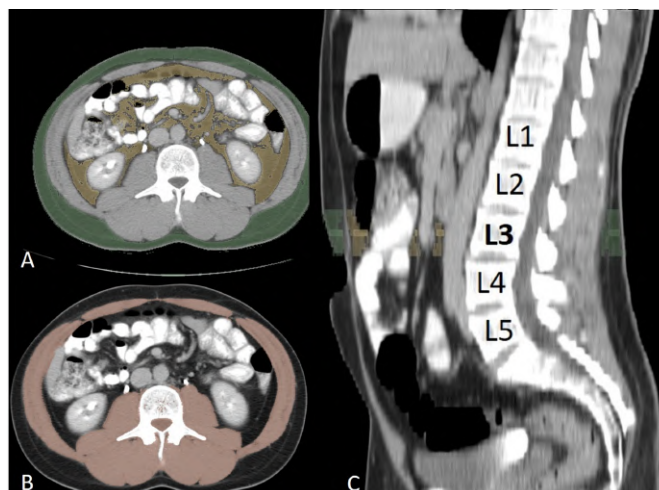


Figura 1. Segmentación del tejido graso visceral y subcutáneo abdominal (A) y de la musculatura paravertebral y de la pared abdominal (B) a la altura de L3 (C), determinada con 3D Slicer®. Nótese la menor resolución espacial en C debido a que el estudio se programó con adquisiciones axiales a 5 mm para disminuir la dosis de radiación ionizante.

Proporciona información sobre la ecotextura muscular en función del grado de infiltración de grasa intramuscular y tejido conectivo, mostrando una fuerte correlación positiva con las mediciones basadas en DEXA, TC y RM. Sin embargo, entre sus limitaciones se encuentra la escasa reproducibilidad y variabilidad interobservador, así como la insuficiente precisión en comparación con el resto de pruebas de imagen anteriormente mencionadas (16). Al igual que ocurre con el resto de modalidades enfocadas a estudios de investigación, no se han establecidos valores de corte avalados para la confirmación del estado de sarcopenia.

Finalmente, la tomografía computarizada está siendo cada vez más empleada en los ensayos de investigación como una herramienta diagnóstica de uso habitual para evaluar tanto la cantidad como la calidad muscular que se justifica por la relación entre la disminución de la densidad muscular y el grado de infiltración grasa. Presenta la ventaja de realizarse para la estadificación y el seguimiento de tumores, por lo que la evaluación de la sarcopenia es posible en estos pacientes de alto riesgo tanto en análisis prospectivos como retrospectivos y sin necesidad de exploraciones adicionales (17). El método más preciso y estandarizado para estimar la composición del músculo y de todo el cuerpo consiste en delimitar una región de interés (ROI) en un único corte axial. La determinación se realiza a nivel de la tercera vértebra lumbar para que incluya simultáneamente el componente muscular (que valora los músculos psoas, paraespinales y de la pared abdominal), el tejido adiposo visceral, el tejido graso subcutáneo y el esqueleto óseo. Todos estos valores deben correlacionarse con otros datos antropométricos

del paciente, esencialmente la altura, para una correcta definición de sarcopenia en cada caso (18).

En este corte se puede obtener una cuantificación de la superficie y volumen con software mediante segmentación utilizando programas como 3D Slicer® (Figura 1). La TC presenta como ventaja frente a la DEXA la mayor sensibilidad a pequeños cambios en el componente muscular, lo que permite realizar el diagnóstico de sarcopenia de forma precoz. Sin embargo, es importante destacar algunas limitaciones de esta técnica, como la falta de un valor umbral consensuado y reproducible en la práctica clínica, así como la necesidad de realizar segmentación en el posprocesamiento de las imágenes obtenidas (Figura 2). En la tabla 1 se muestran las ventajas y limitaciones principales de las técnicas de imagen evaluadas para la determinación de sarcopenia.

4.2. Sarcopenia como valor pronóstico en pacientes con adenocarcinoma pancreático

En los últimos años ha surgido un creciente interés en la relación entre la composición corporal de los pacientes con diversas enfermedades oncológicas y su valor pronóstico subsiguiente. Este interés se fundamenta especialmente en la facilidad para obtener esta información mediante métodos clínicos y de imagen ampliamente difundidos y en su utilidad práctica. Varios estudios observacionales retrospectivos han indicado que el empeoramiento de la supervivencia de los pacientes afectados de adenocarcinoma pancreático está altamente influenciado por el estado nutricional, físico e inmunológico del paciente, un evento que también se ha observado en el caso de tumores de la esfera gastrointestinal o genitourinaria (19).

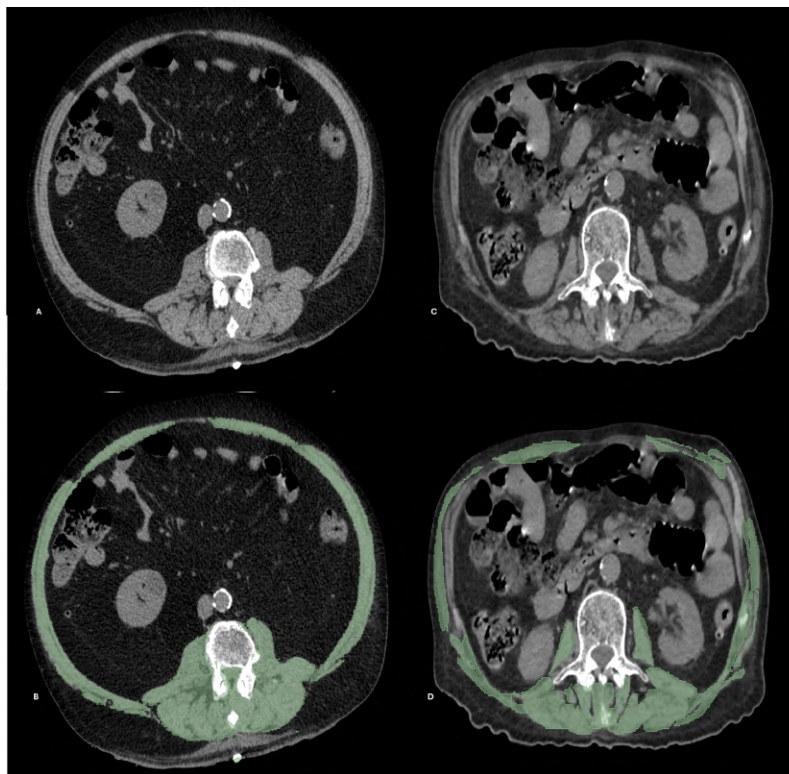


Figura 2. TC abdominal sin contraste intravenoso y segmentación de la musculatura paravertebral y de la pared abdominal de un paciente sin patología abdominal conocida (A y B) y de otro paciente diagnóstico de cáncer de páncreas, no visible en el corte incluido, con elevado riesgo de sarcopenia (C y D). Nótese la marcada diferencia del espesor muscular en el segundo paciente, especialmente llamativo en la musculatura de la pared abdominal anterior y músculos psoas.

Entre los estudios recientes dirigidos a conocer el valor pronóstico de la sarcopenia en pacientes afectados de adenocarcinoma pancreático destaca la revisión sistemática de Mintziras et al. (2018) (20), cuyos resultados concluyeron que la sarcopenia estaba asociada fuertemente con una peor supervivencia global en estos pacientes. Sin embargo, los propios autores reconocieron como la principal limitación la exclusión de pacientes en tratamiento paliativo en el caso de enfermedad avanzada, quienes constituyen la mayoría de los pacientes con cáncer pancreático debido a la alta agresividad locorregional del tumor y limita las opciones quirúrgicas disponibles. Además, es esperable que pacientes con cáncer pancreático (o cualquier proceso neoplásico gastrointestinal avanzado) presenten un mayor riesgo de sarcopenia debido a la alteración intrínseca del estado nutricional asociada a estas enfermedades. Por lo tanto, debe considerarse el esquema terapéutico aplicado como un posible factor confusor, ya que varía según el estadio de la enfermedad y, por ende, se espera una peor supervivencia.

En este contexto, el primer metaanálisis que incluye

tanto a pacientes con cáncer pancreático operados con intención curativa como a pacientes en régimen paliativo es el trabajo de Thormann et al. (2023) (21) que concluye, de hecho, que la sarcopenia es más frecuente en aquellos pacientes en tratamiento paliativo al encontrarse la enfermedad en un estadio avanzado en comparación con los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente. A pesar de esta diferencia, también se concluye que la sarcopenia constituye un factor pronóstico independiente cuya presencia empeora la supervivencia de estos pacientes.

Los valores arrojados en los diferentes estudios retrospectivos, así como en los metaanálisis incluidos en la presente revisión narrativa son altamente concordantes con los estudios comentados anteriormente, demostrando que la sarcopenia está asociada con el mal pronóstico del cáncer de páncreas. Cabe destacar el más reciente de los metaanálisis disponibles hasta la fecha, realizado por Liu et al. (2024) (24). En este trabajo se incluyeron 23 artículos que evaluaban la relación entre la sarcopenia preoperatoria y el pronóstico de los pacientes con cáncer de páncreas. Los autores concluyeron, en concordancia con

el resto de artículos mencionados con anterioridad, que existe una asociación entre la sarcopenia preoperatoria y la menor supervivencia de pacientes con cáncer de páncreas

tras la cirugía, sin que ello confiera mayor riesgo de complicaciones posquirúrgicas.

Prueba de imagen	Ventajas	Limitaciones
DEXA	Prueba ampliamente extendida y precisa. Valores de corte establecidos y avalados.	Los valores de referencia varían en función del fabricante. El resultado es dependiente del estado de hidratación del paciente.
Resonancia magnética	Capacidad para distinguir edema muscular e infiltración grasa. No necesita exposición a radiación ionizante.	Tiempos de adquisición de imágenes prolongado. Los valores de referencia no están claramente establecidos.
Ecografía	Exploración en tiempo real. No necesita exposición a radiación ionizante.	Dependiente del operador. Los valores de referencia no están claramente establecidos.
Tomografía computarizada	Prueba ampliamente extendida y precisa. Alta resolución espacial.	Proceso de segmentación laborioso. Los valores de referencia no están claramente establecidos.

Tabla 1. Ventajas y limitaciones de las pruebas de imagen en la evaluación de sarcopenia.

5. Conclusiones

En esta revisión hemos mostrado el potencial valor pronóstico de la sarcopenia en pacientes afectados de cáncer pancreático y que el conocimiento sobre el estado del paciente en este contexto permite optimizar el plan terapéutico, si bien la evidencia disponible en el momento de redacción de esta revisión solo está avalada por estudios retrospectivos. Existen diversas formas de evaluar la sarcopenia, por lo que deben conocerse las ventajas, limitaciones y aplicaciones principales de cada una de ellas, con el fin de implementarlas de manera racional. En este sentido, a pesar de sus limitaciones y de no estar aún avalada para su aplicación rutinaria en contextos clínicos, la TC constituye la técnica de imagen más accesible para la confirmación de la sarcopenia en estos pacientes. Por ello, es necesario realizar un mayor número de estudios, idealmente prospectivos, para determinar los umbrales óptimos y homogeneizar el uso de esta prueba en el flujo de trabajo hospitalario.

6. Declaraciones

Agradecimientos

A nuestros estimados compañeros del servicio de Radiodiagnóstico del hospital universitario Virgen de las

Nieves, cuya dedicación y compromiso son una inspiración constante.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

- Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV., et al. Pancreatic cancer. Nat Rev Dis Primers. 2016;2.
- Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. Lancet. 2020;395(10242):2008-20.
- Groot VP, Gemenetzi G, Blair AB, Rivero-Soto RJ, Yu J, Javed AA, et al. Defining and Predicting Early Recurrence in 957 Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Ann Surg. 2019;269(6):1154-62.
- Sohal DPS, Boutin RD, Lenchik L, Kim J, Beg MS, Wang-Gillam A, et al. Body composition measurements and clinical outcomes in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma - analysis from SWOG S1505. J Gastrointest Surg. 2024;28(3):232-5.

5. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Yao S, et al. Visceral Adiposity and Sarcopenic Visceral Obesity are Associated with Poor Prognosis After Resection of Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(12):3732-40.
6. Ge HP, Song DF, Wu P, Xu HF. Impact of sarcopenia and low muscle attenuation on outcomes of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(10):4544-62.
7. Gan H, Lan J, Bei H, Xu G. The impact of sarcopenia on prognosis of patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Scott Med J*. 2023;68(4):133-48.
8. Albano D, Messina C, Vitale J, Sconfienza LM. Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *Eur Radiol*. 2020;30(4):2199-208.
9. Mijnders DM, Schols JMGA, Meijers JMM, Tan FES, Verlaan S, Luiking YC, et al. Instruments to Assess Sarcopenia and Physical Frailty in Older People Living in a Community (Care) Setting: Similarities and Discrepancies. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(4):301-8.
10. Al-Gindan YY, Hankey C, Govan L, Gallagher D, Heymsfield SB, Lean MEJ. Derivation and validation of simple equations to predict total muscle mass from simple anthropometric and demographic data. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(4):1041-51.
11. Faes TJC, Van Der Meij HA, De Munck JC, Heethaar RM. The electric resistivity of human tissues (100 Hz-10 MHz): a meta-analysis of review studies. *Physiol Meas*. 1999;20(4).
12. Yoshida D, Suzuki T, Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, et al. Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(Suppl 1):46-51.
13. Chianca V, Albano D, Messina C, Gitto S, Ruffo G, Guarino S, et al. Sarcopenia: imaging assessment and clinical application. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(9):3205.
14. Messina C, Bandirali M, Sconfienza LM, D'Alonzo NK, Di Leo G, Papini GDE, et al. Prevalence and type of errors in dual-energy x-ray absorptiometry. *Eur Radiol*. 2015;25(5):1504-11.
15. Csapo R, Malis V, Sinha U, Du J, Sinha S. Age-associated differences in triceps surae muscle composition and strength - An MRI-based cross-sectional comparison of contractile, adipose and connective tissue. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):1-11.
16. Sconfienza LM. Sarcopenia: ultrasound today, smartphones tomorrow? *Eur Radiol*. 2019;29(1).
17. Lenchik L, Boutin RD. Sarcopenia: Beyond Muscle Atrophy and into the New Frontiers of Opportunistic Imaging, Precision Medicine, and Machine Learning. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2018;22(3):307-22.
18. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 2009;15(8):2920-6.
19. He J, Luo W, Huang Y, Song L, Mei Y. Sarcopenia as a prognostic indicator in colorectal cancer: an updated meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13.
20. Mintziras I, Miligkos M, Wächter S, Manoharan J, Maurer E, Bartsch DK. Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;59:19-26.
21. Thormann M, Hinnerichs M, Barajas Ordonez F, Saalfeld S, Perrakis A, Croner R, et al. Sarcopenia is an Independent Prognostic Factor in Patients With Pancreatic Cancer - a Meta-analysis. *Acad Radiol*. 2023;30(8):1552-61.
22. Liu C, An L, Zhang S, Deng S, Wang N, Tang H. Association between preoperative sarcopenia and prognosis of pancreatic cancer after curative-intent surgery: a updated systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2024;22(1):38.
23. Zopfs D, Bousabarah K, Lennartz S, Santos DP dos, Schlaak M, Theurich S, et al. Evaluating body composition by combining quantitative spectral detector computed tomography and deep learning-based image segmentation. *Eur J Radiol*. 2020;130.
24. Nachit M, Horsmans Y, Summers RM, Leclercq IA, Pickhardt PJ. AI-based CT Body Composition Identifies Myosteatosis as Key Mortality Predictor in Asymptomatic Adults. *Radiology*. 2023;307(5).



REVISIÓN NARRATIVA

Flujo venoso cerebral en el ictus isquémico agudo: anatomía, fisiopatología y evaluación mediante pruebas de imagen. Una revisión narrativa.

Montosa Ródenas, Paloma^{1,*}; Calderón Pérez, María de la Paz¹; Ruiz Castellano, Elvira¹

¹Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

*Autor de correspondencia: montosarodenas@gmail.com

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Resumen

El evento cerebro vascular isquémico agudo es una emergencia médica prevalente y una causa importante de discapacidad y mortalidad. Aunque tradicionalmente se ha prestado una mayor atención al flujo arterial cerebral, existe un creciente interés por el flujo venoso cerebral, que parece tener una gran importancia en la fisiopatología del ictus. En esta revisión se muestra una visión integral del papel del flujo venoso cerebral en los eventos cerebrovasculares isquémicos agudos. Para ello se abordaron aspectos como la anatomía y fisiología del sistema venoso cerebral, destacando su papel en la regulación del drenaje sanguíneo cerebral. También se analizaron aspectos clave de la fisiopatología del ictus isquémico agudo, resaltando la relación entre la calidad del flujo sanguíneo y el pronóstico del paciente, así como la influencia de la colateralidad arterial y el flujo venoso en la extensión del daño cerebral. Además, se exploraron los métodos más utilizados para evaluar el flujo venoso cerebral, como la opacificación de las venas corticales, que permite distinguir entre flujo venoso favorable y desfavorable. Finalmente, se destaca la utilidad potencial de este método en la estratificación del riesgo y la selección de pacientes para intervenciones terapéuticas.

Palabras clave: infarto cerebral agudo, circulación colateral, sistema venoso cerebral, colaterales venosas cerebrales

Abstract

Acute ischemic stroke is a prevalent medical emergency and a major cause of disability and mortality. Although more attention has traditionally been paid to cerebral arterial flow, there is a growing interest in cerebral venous flow, which appears to be of great importance in the pathophysiology of stroke. This review aims to provide a comprehensive view of the role of cerebral venous flow in acute ischemic cerebrovascular events. To this end, this review addresses aspects such as the anatomy and physiology of the cerebral venous system, highlighting its role in the regulation of cerebral blood drainage. We will also analyze key aspects of the pathophysiology of acute ischemic stroke, highlighting the relationship between blood flow quality and patient prognosis, as well as the influence of arterial collaterality and venous flow on the extent of brain damage. In addition, we will explore the most commonly used methods to assess cerebral venous flow, such as cortical vein opacification, which allows us to distinguish between favorable and unfavorable venous flow. Finally, we will highlight the potential usefulness of this method in risk stratification and patient selection for therapeutic interventions.

Keywords: acute cerebral infarction, collateral circulation, cerebral venous system, cerebral venous collaterals

1. Introducción

La enfermedad cerebrovascular, en particular el ictus isquémico agudo, representa una de las emergencias médicas más frecuentes en todo el mundo. Este trastorno neurológico agudo, causado por la interrupción del flujo sanguíneo al cerebro, es una de las principales causas de discapacidad y mortalidad en la población adulta (1). Si bien las principales investigaciones relacionadas con el pronóstico funcional se han centrado principalmente en los aspectos relacionados con el flujo sanguíneo arterial cerebral, la importancia del flujo venoso cerebral en el contexto del ictus isquémico agudo se ha convertido en objeto de un interés creciente.

El flujo venoso cerebral desempeña un papel crucial en la homeostasis cerebral, contribuyendo significativamente a la regulación del volumen sanguíneo cerebral y el drenaje de productos metabólicos del cerebro (2). Sin embargo, su implicación en la fisiopatología del ictus isquémico agudo y su potencial como objetivo terapéutico han sido objeto de estudio recientemente.

Esta revisión narrativa se propone explorar y analizar críticamente la importancia del flujo venoso cerebral en el ictus isquémico agudo. Para ello, se abordarán diversos aspectos, desde la anatomía y fisiología del sistema venoso cerebral, hasta la evidencia científica que respalda su contribución a la patogénesis y evolución de esta enfermedad, pasando por la descripción de los métodos de evaluación del flujo venoso cerebral disponibles. Con ello se espera proporcionar una comprensión más completa de la compleja interacción entre el flujo venoso cerebral y el ictus isquémico agudo, así como identificar posibles áreas para futuras investigaciones y desarrollos terapéuticos.

2. Métodos y fuentes de búsqueda bibliográfica

Para la realización de este trabajo hemos llevado a cabo una búsqueda no sistemática de la literatura científica reciente en PubMed y Google Scholar. Se emplearon combinaciones de diferentes términos (“brain ischemia”, “stroke”, “acute ischemic stroke”, “venous blood flow”, “COVES”, “cortical vein opacification score”, “collaterals”, “multiphase CT angiography”). Tras una revisión inicial de títulos y resúmenes, se seleccionaron los artículos más relevantes relacionados con la implicación del flujo venoso cerebral en el ictus isquémico agudo, incluyendo principalmente estudios observacionales retrospectivos y prospectivos y otras revisiones narrativas. Asimismo, se han valorado sus respectivas referencias, que nos proporcionaron acceso a otras publicaciones relevantes.

3. Resultados

3.1. Anatomía y fisiología del sistema venoso cerebral

Comprender la anatomía del sistema venoso cerebral es un aspecto básico y muy importante para aproximarse a la fisiopatología del ictus isquémico. Este es un componente esencial de la circulación sanguínea cerebral que abarca una intrincada red de venas y senos venosos que colaboran en el retorno venoso y adecuado drenaje de la sangre del cerebro hacia el sistema venoso sistémico. El sistema venoso cerebral se ilustra en la Figura 1.

3.1.1. Sistema venoso superficial. Venas corticales

El sistema venoso superficial está compuesto fundamentalmente por una red de venas corticales, que son las encargadas de drenar la sangre de la corteza cerebral hacia los senos venosos y, finalmente, hacia el sistema venoso sistémico. Estas venas se distribuyen por toda la superficie de los hemisferios cerebrales y se originan a partir de las redes capilares que irrigan la corteza cerebral. Confluyen de manera conjunta y progresiva en venas de mayor calibre a medida que se adentran en los surcos y hendiduras de la superficie cerebral. Estas venas tienden a seguir el curso de los surcos corticales y, en su camino hacia los senos venosos, se ramifican y se unen con otras venas corticales y tributarias, formando una red vascular compleja (3). Las venas cerebrales superficiales pueden dividirse principalmente en tres sistemas colectores de drenaje. El grupo medio dorsal que drena en el seno sagital superior y seno recto; el grupo lateroventral drena en el seno lateral; y el grupo anterior que drena en el seno cavernoso (4).

De manera general, las venas corticales se pueden dividir en tres grupos: superiores, medias e inferiores. A pesar de que existe elevada variabilidad, es importante mencionar tres venas superficiales: vena cerebral superficial media, vena anastomótica superior (vena de Trolard) y vena anastomosis inferior (vena de Labbé) (5,6).

3.1.2. Venas cerebrales internas

Las venas cerebrales internas son las encargadas de recoger la sangre de las estructuras profundas del cerebro y dirigirla hacia los senos venosos. En este caso hay una menor variabilidad anatómica en comparación con las venas corticales. Se originan a partir de tres vasos que drenan estructuras nerviosas muy diferentes y confluyen en la vena cerebral magna o vena de Galeno (3,5,6).

3.1.3. Senos venosos duros

Entre las principales estructuras del sistema venoso cerebral se encuentran los senos venosos, que son espacios localizados entre las dos capas de la duramadre. Estos senos incluyen el seno sagital superior, el seno transversal, el seno sigmoideo, el seno recto y otros más pequeños, como el seno cavernoso, entre otros (7).

El seno sagital superior, situado en la parte superior del cerebro a lo largo del borde superior del hemisferio cerebral, es el seno más grande y ancho. Recoge la sangre venosa de las venas cerebrales superficiales, como las venas corticales superiores e inferiores, así como las venas parasagitales. Este seno se extiende desde el agujero occipital hacia la hendidura interhemisférica y finalmente se fusiona con los senos transversos (3,7).

Los senos transversos y sigmoideos están ubicados en la base del cráneo, donde las estructuras óseas se curvan hacia abajo. Los senos transversos se originan a partir

de la continuación del seno recto en el hueso occipital, y reciben la sangre de las venas cerebrales profundas, incluidas las venas cerebrales de la base y las venas del cerebelo. Posteriormente, los senos transversos se curvan lateralmente para formar los senos sigmoideos, que finalmente se unen para formar las venas yugulares internas (5,6).

Estos senos venosos cerebrales están interconectados y tienen múltiples conexiones con las venas cerebrales superficiales y profundas, asegurando así un drenaje eficiente de la sangre del cerebro.

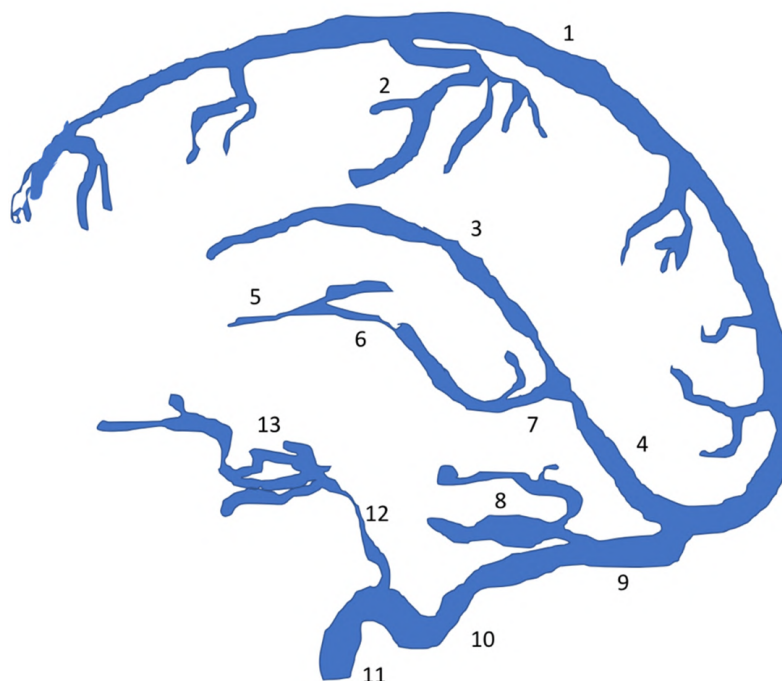


Figura 1. Anatomía del sistema venoso superficial y profundo. 1. Seno longitudinal superior. 2. Vena de Trolard. 3. Seno sagital inferior. 4. Seno recto. 5. Venas talamoestriadas. 6. Vena cerebral interna. 7. Vena de Galeno. 8. Vena de Labbé. 9. Seno transverso. 10. Seno sigmoide. 11. Vena yugular. 12. Seno petroso. 13. Seno cavernoso.

3.2. Fisiopatología del ictus isquémico agudo y evaluación de la colateralidad venosa

La isquemia cerebral puede ser causada por hipoperfusión o por oclusión embólica o tromboembólica de alguna de las arterias cervicales o cerebrales. Esta oclusión vascular produce una interrupción del flujo sanguíneo al cerebro y la consiguiente deficiencia de oxígeno dentro del tejido cerebral dependiente (8). Si la interrupción al flujo sanguíneo cerebral no se restaura comienza una cascada bioquímica compleja que culmina con la muerte neuronal (9). El destino del tejido cerebral durante un evento isquémico agudo secundario a oclusión de gran vaso está estrechamente ligado a la capacidad de mantener el flujo

sanguíneo en el área afectada. Cuando la perfusión cerebral se ve comprometida y el flujo sanguíneo cerebral cae por debajo de cierto umbral, típicamente entre 10 y 15 ml de sangre por 100 g de tejido cerebral por minuto, se produce un infarto cerebral y se desarrolla un edema cerebral (10). La extensión del infarto y la formación de edema en el tejido isquémico están directamente relacionadas con la calidad de la perfusión vascular cerebral (11,12).

Está ampliamente demostrado por numerosos estudios que aquellos eventos isquémicos agudos en los que existe un buen grado de colateralidad cerebral arterial desarrollan volúmenes de infarto más pequeños, mayores tasas de recanalización exitosa tras trombectomía y mejor

pronóstico funcional (13–15). Si bien poseer una adecuada colateralidad arterial es fundamental, no es el único factor determinante para el grado de desarrollo de isquemia cerebral, puesto que algunos estudios también muestran el pobre resultado tras revascularización a pesar de una buena red arterial colateral (16).

La microvascularización tisular cerebral (TCLs) no puede ser medida a través del grado de colateralidad arterial. Para este propósito ha surgido como una medida robusta el índice de intensidad de hipoperfusión (HIR). Este parámetro deriva de los estudios de perfusión por TC o RM (17), y se define como el volumen de tejido cerebral isquémico con un retraso del tiempo hasta el máximo (Tmax) superior a 10 segundos dividido por el volumen de tejido cerebral con un retraso del Tmax superior a 6 segundos (18). Una HIR más baja ($HIR \leq 0.4$) se relaciona con mejor grado de TCLs (19). Valores de HIR favorables se han asociado con resultados de éxito terapéutico tras trombectomía, independientemente del grado de colateralidad arterial (20). Sin embargo, la perfusión cerebral no está únicamente determinada por el flujo de entrada de sangre arterial sino también por la salida venosa (VO). Un estudio previo encontró una fuerte correlación entre los perfiles HIR y VO (21). Estudios recientes demuestran que el flujo venoso hacia las venas corticales podría reflejar de manera más adecuada la perfusión tisular, ya que es un reflejo del flujo sanguíneo que ha transitado a través del tejido cerebral (11,21,22,22–27) ya que varios trabajos muestran que los pacientes con buena colateralidad venosa tenían una puntuación más alta en la escala *Alberta Stroke Program*

Early CT Score (ASPECTS), volúmenes de *core* isquémico más bajos y síntomas iniciales menos graves (NIHSS más bajo) (21,28). Se explora la posibilidad de que incluso un inadecuado flujo venoso cerebral se relacione con mayor formación de edema en TC sin contraste tras el tratamiento de ictus isquémico agudo independientemente del grado de colateralidad arterial (11). Un reciente estudio exploró la relación entre el envejecimiento y el grado de colateralidad venosa en el accidente cerebrovascular isquémico agudo, concluyendo que la mayor edad se asocia con un peor drenaje venoso cerebral y una peor HIR (24).

3.2.1 Métodos de evaluación del flujo venoso cerebral: escala COVES

Han surgido diversos métodos para estandarizar la cuantificación del flujo venoso cerebral en el evento cerebrovascular agudo (28,29). Actualmente, la mejor manera para determinar el flujo venoso es mediante la puntuación de opacificación de las venas corticales (COVES) (18). Esta escala cuantifica la opacificación venosa de la vena de Labbé, el seno esfenoparietal y la vena cerebral media superficial en la angiografía por TC de la siguiente manera: 0 = no visible, 1 = opacificación moderada, y 2 = opacificación completa. Por lo tanto, el valor de la puntuación COVES oscila entre 0 (no opacificación de las 3 vías venosas) y 6 (opacificación completa de las 3 vías venosas). El VO favorable (VO+) se define como un COVES de 3 a 6, y el VO desfavorable (VO-) como un COVES de 0 a 2 (21). Lo anteriormente tratado se ilustra en la Figura 2.

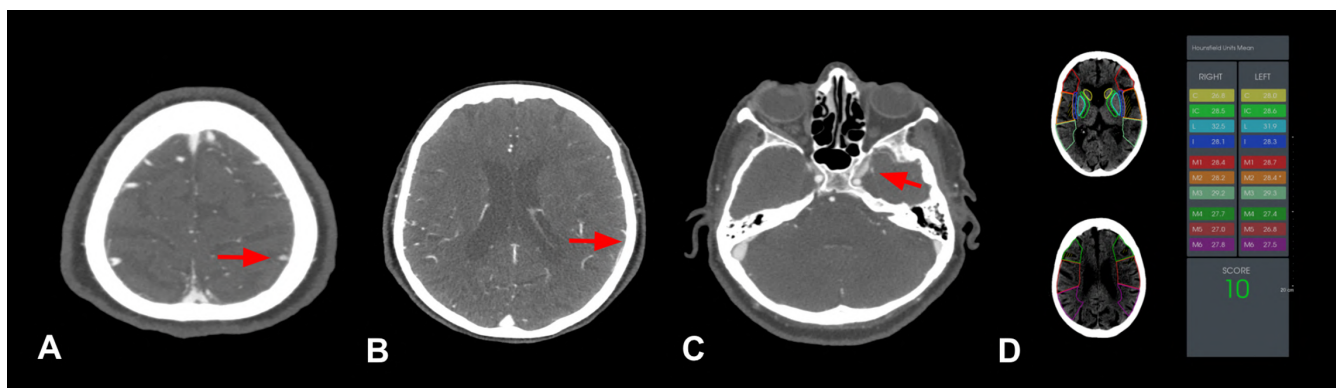


Figura 2. Determinación de COVES y escala ASPECTS. Obtención COVES en angiografía por TC en una paciente de 84 años con oclusión de segmento M1 de arteria cerebral media (ACM) izquierda. Las flechas rojas señalan la vena cerebral media superficial (A), la vena de Labbé (B) y el seno esfenoparietal (C). Esta paciente presentaba un perfil COVES favorable (5 puntos) en el hemisferio afectado, con opacificación de contraste completo en vena de Labbé y seno esfenoparietal y opacificación moderada en vena cerebral superficial. A través del software de cuantificación automática RAPID® se determinó una puntuación ASPECTS 10 (D). Tras trombectomía exitosa (TICI 3), a los 90 días el paciente tuvo una adecuada recuperación funcional (puntuación 1 en escala Rankin modificada).

4. Discusión

De acuerdo con las investigaciones más recientes, el flujo venoso cerebral en el evento cerebrovascular isquémico agudo juega un importante papel en la fisiopatología y evaluación de esta enfermedad. Los hallazgos aquí presentados muestran la relevancia creciente del flujo venoso cerebral en la comprensión y manejo del ictus isquémico agudo, así como la necesidad de considerar su evaluación en la práctica clínica. Uno de los puntos a destacar es la conexión entre el flujo venoso cerebral y la colateralidad arterial. Mientras que la colateralidad arterial juega un papel crucial en la perfusión del tejido cerebral afectado (12), el flujo venoso también puede influir en los resultados clínicos. Existe una relación compleja entre ambos sistemas vasculares, donde la calidad de la colateralidad arterial puede afectar el retorno venoso y, a su vez, el flujo venoso comprometido puede influir en la eficacia de la colateralidad arterial para mantener la perfusión tisular (25). La asociación entre un adecuado flujo venoso y mejores resultados clínicos, así como volúmenes de infarto más pequeños y tasas de recanalización exitosa (21,28), subraya la importancia de considerar este aspecto en la evaluación del ictus isquémico agudo y la posible necesidad en un futuro de la evaluación simultánea tanto el flujo venoso como la colateralidad arterial para una comprensión completa de la perfusión cerebral en el ictus isquémico agudo. Una escala cada vez más utilizada en diferentes estudios es la puntuación de opacificación de las venas corticales (COVES) como método de evaluación del flujo venoso cerebral. Esta escala proporciona una herramienta cuantitativa para la valoración del flujo venoso, permitiendo distinguir entre un flujo venoso favorable y desfavorable (28). La inclusión de esta medida en la evaluación del ictus isquémico agudo podría mejorar la estratificación de riesgo y la selección de pacientes para intervenciones terapéuticas. No obstante, es importante reconocer las limitaciones actuales en la evaluación del flujo venoso cerebral y los desafíos que enfrenta la investigación en este campo. Aunque los estudios presentados en el artículo proporcionan información valiosa, todos ellos son retrospectivos y pueden verse afectados por sesgos de selección y confusión. Para abordar estas limitaciones, serían útiles estudios prospectivos bien diseñados que utilicen métodos de evaluación estandarizados y que incluyan una cohorte amplia y diversa de pacientes con ictus isquémico agudo. Por tanto, es importante tener en cuenta que la evaluación del flujo venoso cerebral aún está en una etapa incipiente y se necesita más investigación para comprender completamente su implicación en el ictus isquémico agudo. Futuros estudios podrían explorar la relación entre el flujo venoso cerebral y otros parámetros de perfusión cerebral, así como investigar su utilidad en la predicción del pronóstico y la respuesta al tratamiento.

5. Conclusiones

En esta revisión narrativa hemos mostrado la creciente importancia del flujo venoso cerebral en el contexto del ictus isquémico agudo y su potencial como objetivo terapéutico. Se ha hecho hincapié en la necesidad de un detallado conocimiento de la anatomía, fisiología y métodos de evaluación del flujo venoso, que juegan un papel crucial en la homeostasis cerebral y podrían tener una implicación significativa en la patogénesis y evolución del ictus isquémico. La inclusión del flujo venoso en la evaluación clínica del ictus tiene el potencial de mejorar la estratificación de riesgo, la selección del tratamiento óptimo y la mejora en los resultados clínicos de los pacientes. Con todo, es necesaria una mayor investigación para comprender plenamente la relación entre el flujo venoso cerebral y el ictus isquémico, con el objetivo de integrar estos hallazgos en la práctica clínica y desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas.

Declaraciones

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a Antonio Jesús Láinez-Ramos Bossini por su dirección en la revisión narrativa, a Mario Rivera y a todos los colaboradores de la Universidad de Granada por impartir las clases del curso que nos han enseñado a perfeccionar nuestras habilidades en la escritura y comprensión de las publicaciones científicas. Por último, agradecer al servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves por su labor docente.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820.
2. Sharma M, Leslie-Mazwi TM. Evaluating Collaterals in Stroke. *Neurology.* 2022;98(23):955-6.
3. Agarwal N, Carare RO. Cerebral Vessels: An Overview of Anatomy, Physiology, and Role in the Drainage of Fluids and Solutes. *Front Neurol.* 2021;11:611485.
4. Kiliç T, Akakin A. Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Front Neurol Neurosci.* 2008;23:4-15.

5. Uddin M, Haq T, Rafique M. Cerebral venous system anatomy. *J Pak Med Assoc.* 2006;56(11):516-9.
6. Rhoton AL. The cerebral veins. *Neurosurgery.* 2002;51(4 Suppl):S159-205.
7. Schmidek HH, Auer LM, Kapp JP. The Cerebral Venous System. *Neurosurgery.* 1985;17(4):663.
8. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology.* 2021;97(20 Suppl 2):S6-16.
9. Shin TH, Lee DY, Basith S, Manavalan B, Paik MJ, Rybinnik I, et al. Metabolome Changes in Cerebral Ischemia. *Cells.* 2020;9(7):1630.
10. Brooks G, Hanning U, Flottmann F, Schönfeld M, Faizy TD, Sporns P, et al. Clinical benefit of thrombectomy in stroke patients with low ASPECTS is mediated by oedema reduction. *Brain.* 2019;142(5):1399-1407.
11. Faizy TD, Kabiri R, Christensen S, Mlynash M, Kuraitis G, Meyer L, et al. Venous Outflow Profiles Are Linked to Cerebral Edema Formation at Noncontrast Head CT after Treatment in Acute Ischemic Stroke Regardless of Collateral Vessel Status at CT Angiography. *Radiology.* 2021;299(3).
12. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo EC, Singhal AB, et al. The Pattern of Leptomeningeal Collaterals on Computed Tomography Angiography is a Strong Predictor of Long Term Functional Outcome in Stroke Patients with Large Vessel Intracranial Occlusion. *Stroke J Cereb Circ.* 2010;41(10):2316-22.
13. Nambiar V, Sohn SI, Almekhlafi MA, Chang HW, Mishra S, Qazi E, et al. CTA Collateral Status and Response to Recanalization in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol.* 2014;35(5):884-90.
14. Brooks G, Knierp H, Schramm P, Hanning U, Flottmann F, Faizy T, et al. Patients with low Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) but good collaterals benefit from endovascular recanalization. *J NeuroInterventional Surg.* 2020;12(8):747-52.
15. Busto G, Morotti A, Carlesi E, Fiorenza A, Di Pasquale F, Mancini S, et al. Pivotal role of multiphase computed tomography angiography for collateral assessment in patients with acute ischemic stroke. *Radiol Med (Torino).* 2023;128(8):944-59.
16. Campbell BCV, Christensen S, Tress BM, Churilov L, Desmond PM, Parsons MW, et al. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(8):1168-72.
17. Nomani AZ, Kamtchum Tatuene J, Rempel JL, Jeerakathil T, Winship IR, Khan KA, et al. Association of CT-Based Hypoperfusion Index With Ischemic Core Enlargement in Patients With Medium and Large Vessel Stroke. *Neurology.* 2021;97(21):e2079-87.
18. Guenego A, Mlynash M, Christensen S, Kemp S, Heit JJ, Lansberg MG, et al. Hypoperfusion ratio predicts infarct growth during transfer for thrombectomy. *Ann Neurol.* 2018;84(4):616-20.
19. Guenego A, Marcellus DG, Martin BW, Christensen S, Albers GW, Lansberg MG, et al. Hypoperfusion Intensity Ratio Is Correlated With Patient Eligibility for Thrombectomy. *Stroke.* 2019;50(4):917-922.
20. de Havenon A, Mlynash M, Kim-Tenser MA, Lansberg MG, Leslie-Mazwi T, Christensen S, et al. Results From DEFUSE 3. *Stroke.* 2019;50(3):632-8.
21. Faizy TD, Kabiri R, Christensen S, Mlynash M, Kuraitis GM, Brooks G, et al. Favorable Venous Outflow Profiles Correlate With Favorable Tissue-Level Collaterals and Clinical Outcome. *Stroke.* 2021;52(5):1761-7.
22. Adusumilli G, Faizy TD, Christensen S, Mlynash M, Loh Y, Albers GW, et al. Comprehensive Venous Outflow Predicts Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke Treated by Thrombectomy. *Am J Neuroradiol.* 2023;44(6):675-80.
23. Cortical Vein Opacification for Risk Stratification in Anterior Circulation Endovascular Thrombectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(6):1710-1717.
24. Heitkamp C, Winkelmeier L, Heit JJ, Flottmann F, Thaler C, Knierp H, et al. The negative effect of aging on cerebral venous outflow in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2023;43(10):1648-55.
25. Faizy TD, Kabiri R, Christensen S, Mlynash M, Kuraitis G, Mader MMD, et al. Association of Venous Outflow Profiles and Successful Vessel Reperfusion After Thrombectomy. *Neurology.* 2021;96(24):e2903-11.
26. Heitkamp C, Winkelmeier L, Heit JJ, Albers GW, Lansberg MG, Wintermark M, et al. Unfavorable cerebral venous outflow is associated with futile recanalization in acute ischemic stroke patients. *Eur J Neurol.* 2024;30(9):2684-2692.
27. Van den Wijngaard IR, Wermer MJH, Boiten J, Algra A, Holswilder G, Meijer FJA, et al. Cortical Venous Filling on Dynamic Computed Tomographic Angiography. *Stroke.* 2016;47(3):762-7.
28. Jansen IGH, van Vuuren AB, van Zwam WH, van den Wijngaard IR, Berkhemer OA, Lingsma HF, et al. Absence of Cortical Vein Opacification Is Associated with Lack of Intra-arterial Therapy Benefit in Stroke. *Radiology.* 2018;286(2):643-50.
29. Parthasarathy R, Kate M, Rempel JL, Liebeskind DS, Jeerakathil T, Butcher KS, et al. Prognostic Evaluation Based on Cortical Vein Score Difference in Stroke. *Stroke J Cereb Circ.* 2013;44(10):2748-54.



REVISIÓN NARRATIVA

Cuantificación de la grasa hepática en niños mediante técnicas de imagen. Una revisión narrativa de la literatura con ejemplos ilustrativos

Mozas Ballesteros, Isabel ^{1*}; Jiménez Gutierrez, Paula María ²; Comerón Franco, Rubén ³;

¹Servicio de Pediatría del Hospital Universitario San Cecilio, Granada

²Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

³Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

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

Resumen

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en los jóvenes del mundo desarrollado. La EHGNA se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico (SM). Es una enfermedad progresiva que da lugar a diferentes estadios de fibrosis, la cual juega un papel fundamental como factor pronóstico. El patrón de referencia usado para estadificar el grado de esteatosis hepática es la histología, pero es inapropiado aplicarla en la práctica clínica debido a la necesidad de biopsia percutánea, no exenta de morbimortalidad. El desarrollo de la tecnología en los últimos años ha permitido mejorar la técnicas no invasivas para cuantificar el grado de esteatosis y/o fibrosis hepática. Los marcadores serológicos y la ecografía convencional cualitativa, dado su bajo coste y disponibilidad, son de elección en las actuales guías presentadas por las sociedades internacionales. Sin embargo, los nuevos ecógrafos incorporan métodos cuantitativos, como la elastografía, que actualmente es la herramienta más adecuada en la práctica clínica diaria para monitorizar la EHGNA en pacientes pediátricos. Por otro lado, las secuencias de resonancia magnética (RM) basadas en el efecto de desplazamiento químico, se consideran las herramientas más precisas y reproducibles para la cuantificación de grasa hepática. Combinadas con la Elastografía por RM (RME) son las técnicas de referencia para estimar los cambios en la grasa y fibrosis hepática. Sin embargo, su alto coste y limitada disponibilidad dificultan su uso rutinario. En esta revisión exploraremos la utilidad de las pruebas de imagen no invasivas para la cuantificación de la grasa hepática, prestando atención a las ventajas, limitaciones y aplicaciones, especialmente en patologías como la EHGNA.

Palabras clave: hígado graso, RM, ecografía, fibrosis hepática, esteatosis hepática, elastografía.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common causes of chronic liver disease in young individuals in the developed world. NAFLD is considered the hepatic manifestation of metabolic syndrome (MS). It is a progressive disease leading to different stages of fibrosis, which plays a crucial role as a prognostic factor. Histology is the reference standard used to stage the degree of hepatic steatosis, but it is inappropriate for clinical practice due to the need for percutaneous biopsy, which is not without risks. Advances in technology in recent years have improved non-invasive techniques to quantify the degree of hepatic steatosis and/or fibrosis. Serologic markers and qualitative conventional ultrasound, due to their low cost and availability, are recommended in current guidelines presented by international societies. However, newer ultrasound machines incorporate quantitative methods such as elastography, which is currently the most suitable tool in daily clinical practice to monitor NAFLD in pediatric patients. On the other hand, magnetic resonance imaging (MRI) sequences based on chemical shift imaging are considered the most accurate and reproducible tools for quantifying hepatic fat content. Combined with MR elastography (MRE), they are the gold standard techniques for estimating changes in hepatic fat and fibrosis. However, their high cost and limited availability hinder routine use. In this review, we will explore the utility of non-invasive imaging tests for quantifying hepatic fat, paying attention to their advantages, limitations, and applications, especially in pathologies such as NAFLD.

Palabras clave: fatty liver, MRI, ultrasound, hepatic fibrosis, hepatic steatosis, elastography.

1. Introducción

La obesidad es un problema creciente a nivel mundial y en particular en la población pediátrica. En el último informe publicado por la OMS en 2022 se estiman alrededor de 160 millones de niños y adolescentes obesos (representan un 8%) (1). La obesidad es una enfermedad caracterizada por el exceso de grasa corporal (2). El acúmulo de grasa y su localización condicionan el incremento de morbilidad total y de enfermedades crónicas (3). La adiposidad, definida por el índice de masa corporal (IMC), es un factor de riesgo importante para la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), con estudios prospectivos en niños que demuestran una clara asociación entre el aumento de adiposidad en la infancia y los resultados hepáticos adversos en edades posteriores (4).

La EHGNA está reconocida actualmente como una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en los jóvenes del mundo desarrollado (5). Es una enfermedad metabólica caracterizada por el acúmulo de triglicéridos (TG) en los hepatocitos, inducida por otros factores distintos al consumo de alcohol (6). Los principales factores que podrían ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de EHGNA son el sexo, la distribución de la grasa corporal, la dieta, el estilo de vida, el microbioma, las adipocinas, las hormonas sexuales, las concentraciones sanguíneas de enzimas hepáticas, la histología hepática y la predisposición genética (7).

En la bibliografía actual, no existe un acuerdo claro sobre la prevalencia de la EHGNA en la población general y en los niños en particular, debido a las variaciones en la metodología de los distintos estudios publicados, incluidos el tamaño de la muestra, la geografía, la raza, la etnia y el entorno. Además, las estimaciones de prevalencia difieren en función del método de referencia utilizado para determinar si un niño padecía o no HGNA (8-11). Se sabe que la prevalencia de la EHGNA es mayor en población obesa; Anderson et al (2015), publicaron una revisión sistemática y metaanálisis donde estimaron mayores prevalencias de HGNA en estudios de poblaciones clínicamente obesas (prevalencia media 34,2%) en comparación con los estudios de población general (7,6%) en niños y adolescentes de entre 1 y 19 años (12). Por otro lado, se ha encontrado que una pequeña proporción de jóvenes sanos de una comunidad tenían algún grado de esteatosis hepática (13). Además, otros estudios basados en la población general apoyan que la acumulación de grasa en el hígado a una edad temprana es de interés incluso si no se cumple la definición de hígado graso no alcohólico (14,15). La EHGNA se considera actualmente la manifestación hepática del síndrome metabólico (SM) (16).

El interés por buscar los patrones de crecimiento y

adiposidad óptimos en niños para prevenir la obesidad futura y en consecuencia las enfermedades no transmisibles de la edad adulta, hace necesario desarrollar estrategias de detección de exceso de grasa hepática que sean de utilidad y rentabilidad en la práctica clínica diaria. El patrón de referencia usado es la histología hepática, pero es inapropiado aplicarla en la práctica clínica diaria por requerir una biopsia percutánea, un método invasivo que conlleva riesgos significativos (17).

En la actualidad no hay consenso sobre la mejor forma de medir la grasa hepática y teniendo en cuenta la necesidad de identificar a los niños que tengan EHGNA o estén en riesgo de padecerla, se hace necesario revisar las distintas técnicas disponibles y accesibles. En un contexto donde la EHGNA constituye un problema de salud en aumento, identificar a los niños en riesgo futuro de desarrollar SM de forma temprana puede traducirse en una mejora en la salud de la población.

2. Objetivos

Los objetivos principales de este trabajo son los siguientes:

- Revisar la literatura disponible sobre las técnicas de imagen no invasivas que permiten cuantificar la grasa hepática, destacando sus ventajas, limitaciones y aplicaciones, especialmente en población pediátrica.
- Comparar las ventajas y limitaciones de las diferentes técnicas y su aplicabilidad en la práctica clínica, para un diagnóstico, seguimiento y pronóstico de los niños con EHGNA.

3. Material y métodos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica publicada en los últimos 10 años, en especial aquellos artículos que se centraban en la población pediátrica. Usando los términos MeSH “liver fat”, “imaging”, “diagnosis”, “children”, “adolescents”, “quantification”, a través de la base de datos PubMed/Medline, priorizando revisiones sistemáticas, no sistemáticas y metaanálisis. Posteriormente se amplió la búsqueda utilizando las referencias de los artículos encontrados en la búsqueda inicial en PubMed.

4. Resultados

Se han explorado varias técnicas de imagen para detectar y cuantificar la esteatosis hepática, como la ecografía, la TC y la RM. La naturaleza no invasiva de estas técnicas es ideal para la evaluación seriada de la esteatosis por imagen.

La EHGNA en la edad pediátrica es una enfermedad

progresiva. Según lo avanzada que esté, da lugar a diferentes estadios de fibrosis hepática e incluso cirrosis, la cual está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. Es muy importante diagnosticar a aquellos niños con algún grado de esteatosis hepática para poder realizar un seguimiento seriado y así detectar la presencia de fibrosis ya que es un importante factor pronóstico (18,19).

La biopsia hepática continúa siendo el estándar oro para el diagnóstico y la determinación del grado de esteatosis hepática, la localización de la fibrosis y de la actividad necroinflamatoria. Obviamente tiene limitaciones como su naturaleza invasiva, alto coste, no es sostenible si se necesita realizar un seguimiento de los cambios y/o efectos del tratamiento, así como que en niños es inapropiado. Además, se trata de una enfermedad asintomática en la mayoría de las ocasiones (17, 20).

El diagnóstico por imagen no invasivo ha experimentado un progreso sustancial, permitiendo una evaluación rentable, segura y rápida de la esteatosis en todo el hígado, y se ha convertido en el patrón de referencia en la práctica clínica.

4.1. Ecografía

4.1.1. Ecografía convencional

La ecografía es la técnica más usada en la evaluación inicial del hígado graso debido a su alta disponibilidad, su facilidad de uso, su tolerancia y su bajo coste. La ecografía convencional utiliza patrones ecográficos cualitativos para evaluar la gravedad de la infiltración grasa hepática (21). Sin embargo, una de las limitaciones más importantes de esta técnica es que no permite una medición cuantificable de la cantidad de grasa (22).

En la mayor parte de los estudios con ecografía convencional, como apuntan Awai et al (2014), las imágenes obtenidas a través de la ecografía sólo nos permiten utilizar un criterio semi-cuantitativo para medir la esteatosis; grado 0, hígado sano; grado 1, leve esteatosis; grado 2, moderada esteatosis; grado 3, severa esteatosis (23).

Tanto en la población pediátrica como adulta, hay muchos oponentes al uso de la ecografía convencional argumentando su baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y determinación de la infiltración grasa, más aún si el porcentaje de grasa es bajo (22,24). Lo que hace que sea una técnica inadecuada e inexacta para la detección de la EHGNA en niños. Además, el uso de la ecografía está limitada por la variabilidad interobservador y las características del paciente, por ejemplo si es obeso (23).

A favor de la ecografía, un estudio de cohorte pediátrica demostró una correlación positiva entre el grado ecográfico de infiltración grasa y la gravedad histológicamente

establecida de la enfermedad. Por el contrario, no encontraron correlación entre el valor de transaminasas y los hallazgos ecográficos. Confirmaron la mayor incidencia de EHGNA entre niños obesos por lo que se convierte en un factor de riesgo de la enfermedad (25).

La ecografía también se utilizó para diagnosticar EHGNA con un valor pronóstico positivo entre el 47% y el 62%. Esto no conduce a la exclusión de la ecografía como medio de detección de EHGNA, pero sí la rechaza para la estadificación de la infiltración grasa en niños (26).

Estas limitaciones se resuelven con las nuevas extensiones tecnológicas de la ecografía clásica que cubren la necesidad de la estadificación de la esteatosis hepática tanto en niños como en adultos. Además, se ha visto que, en la progresión de la EHGNA, la fibrosis hepática es la mejor característica para monitorizar los cambios de la enfermedad y por tanto tiene valor pronóstico. Así surge la elastografía, una herramienta para medir el estadio de la fibrosis hepática y discriminar una simple esteatosis de una EHGNA avanzada en niños (27).

4.1.2. Elastografía determinada mediante ecografía

La elastografía transitoria (ET) controlada por vibración (FibroScan) es una técnica cuantitativa que permite evaluar la esteatosis y la fibrosis hepática, a través del parámetro de atenuación controlada (ET-CAP), que ha sido el más estudiado para medir la grasa hepática. Existen numerosos estudios que demuestran su eficacia en pacientes pediátricos para determinar la presencia o ausencia de infiltración de grasa hepática (28). En otro estudio, que usó la RM con elastografía como patrón de referencia en niños con EHGNA, compararon los resultados obtenidos con los de ET-CAP, y concluyeron que la ET-CAP mostró una excelente precisión diagnóstica para determinar la presencia o ausencia de infiltración grasa hepática (29).

Otro método, la elastografía de onda de corte puntual, también llamado el impulso de fuerza de radiación acústica (pSWE/ARFI) es una alternativa a la ET-CAP. Se trata de una técnica de elastografía integrada en un ecógrafo que estudia la elasticidad de los tejidos mediante la medición de la velocidad de cizallamiento en una región de interés (ROI). Marginean et al (2012), han confirmado la precisión de las técnicas de elastografía por ultrasonido en la evaluación del grado de fibrosis hepática en niños con o sin patología hepática (30).

Los métodos cuantitativos ecográficos como la ET-CAP y pSWE/ARFI son más adecuadas para determinar el estadio de la fibrosis hepática. Los dos métodos tienen una exactitud similar. Sin embargo pSWE/ARFI tiene una desviación de 1,48–2,06 m/s en el diagnóstico de fibrosis hepática severa (31).

La consideración clínica junto con pSWE/ARFI proporciona una evaluación valiosa y no invasiva. En general, a través de los nuevos métodos ecográficos podemos distinguir una simple esteatosis hepática de enfermedades hepáticas avanzadas, así como medir el grado de fibrosis y evaluar la progresión de la EHGNA (27).

4.2. Resonancia Magnética (RM)

4.2.1. Secuencias de RM basadas en el efecto de desplazamiento químico

Existen varios métodos que pueden utilizarse para obtener imágenes de desplazamiento químico. Cada método usa la diferencia de frecuencias entre la grasa y el agua contenido en el tejido que abarca cada vóxel.

Fishbein et al. (2003), describieron la fórmula para estimar la grasa hepática, basada en la intensidad de señal en secuencias T1 in-phase (IN) y opposed-phase (OP) a partir de ROI seleccionadas, promediando posteriormente las intensidades medias de la señal para generar una estimación media global de la grasa hepática a través de esta fórmula:

$$FF = S_{in-phase} - S_{out-of-phase} / 2S_{in-phase}$$

Es importante recalcar que se debe intentar que dichos ROI abarquen el máximo parénquima hepático, tratando de evitar vasos sanguíneos, artefactos de movimiento y efectos de volumen parcial (32). En la figura 1 se muestra un ejemplo de medición en secuencias T1 IN y OP en un niño sano.

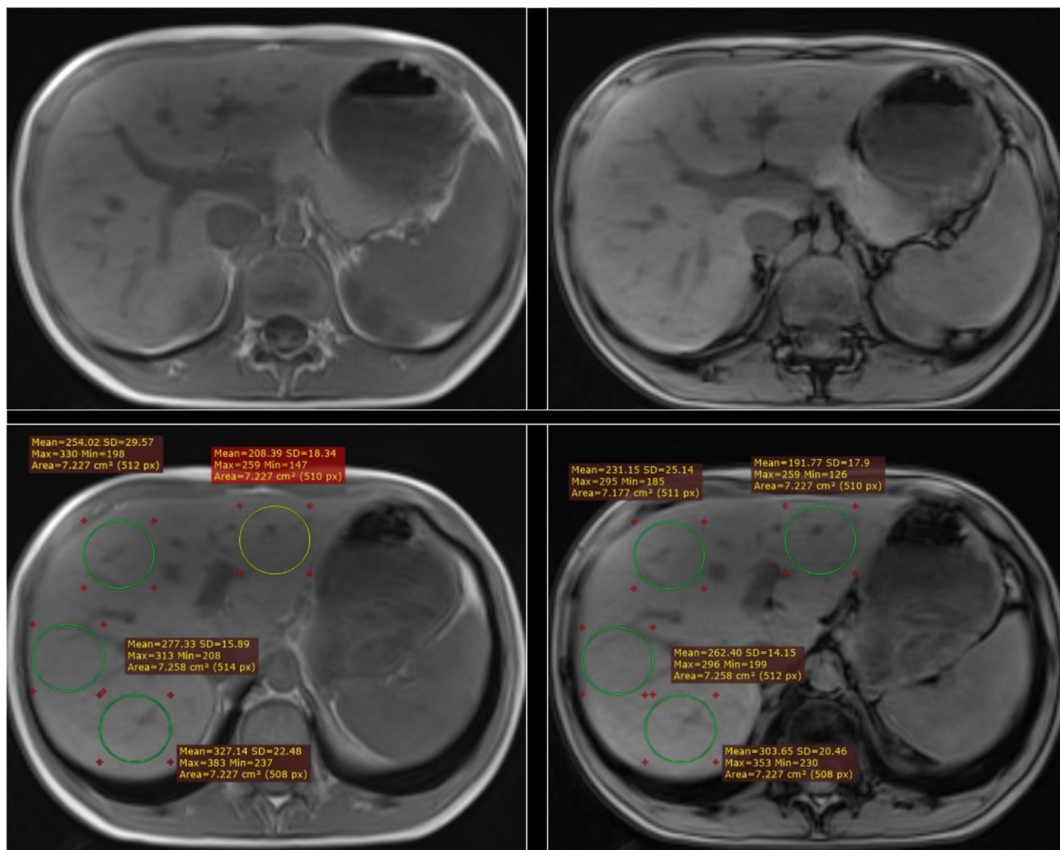


Figura 1. Ejemplo de medición de intensidad de señal mediante ROI elíptico en el parénquima hepático. En la fila superior se muestran las imágenes de RM de abdomen (izquierda, secuencia T1 en fase; derecha, secuencia T1 en fase opuesta). En la fila inferior se muestran mediciones con 4 ROI elípticos en el parénquima hepático. Nótese que se han evitado en lo posible las estructuras vasculares. En las etiquetas adyacentes a cada ROI se pueden identificar los valores de intensidad de señal medio (mean), desviación estándar (SD), máximo (Max), mínimo (Min), para cada ROI, así como el área (Area) y número de píxeles (px).

Varios estudios ya han aplicado este método para estimar el porcentaje de grasa hepática en niños determinando 4 ROI de al menos 4 cm² de la parte central del hígado (13,

33). Geurtsen et al. (2020), concluyeron que aquellos niños con (\geq %) de grasa en hígado tienen mayor riesgo cardiometabólico (24). Dicho estudio había usado como

patrón de referencia los reportados en adultos, que, por norma general, definen el HGNA como una grasa hepática (\geq) (34).

Este enfoque para medir el porcentaje de masa grasa, denominado método Dixon de 2 puntos, es una de las formas de aplicar las secuencias de RM basadas en el efecto de desplazamiento químico, pero está limitado por sus relativamente largos tiempos de adquisición y su sensibilidad a la heterogeneidad del campo magnético. Para superar estos obstáculos se desarrolló el método Dixon de 3 puntos (35, 36). Sin embargo, aunque esta técnica permitía corregir la falta de homogeneidad del campo, los tiempos de adquisición de las imágenes seguían siendo largos. Por ello, posteriormente se introdujo una técnica Dixon modificada que reduce el tiempo de exploración ya que ambas fases pueden realizarse en una sola respiración y se utiliza ampliamente por su sencillez y simplicidad; sin embargo, tiene varias limitaciones (37).

Por último, han surgido técnicas más avanzadas de RM que miden la fracción de la densidad de protones hepática atribuible a la grasa hepática (RM-PDFF). Se ha desarrollado para suplir los errores en la cuantificación de masa grasa que se ha visto con las técnicas anteriores. Tang et al. (2013), pudieron concluir que los grados de esteatosis obtenidos con esta técnica se correlacionan significativamente y de manera muy estrecha con los obtenidos por histología (38). Para estadificar el grado de esteatosis hepática en adultos a través de RM-PDFF se han definido umbrales; \geq grado 1 (\geq ,4%), \geq 2 (\geq 7,4%), \geq 3 (\geq 2,1%), usando como referencia la histología (39).

La RM, en comparación con la biopsia hepática, tiene las siguientes ventajas: no es invasiva, es reproducible, aporta una medida objetiva, con bajo grado de variabilidad y con capacidad de evaluar todo el hígado y las posibles complicaciones extrahepáticas. Towbin et al. (2013), publicaron un protocolo de ejemplo para medir la grasa hepática en población pediátrica (35).

Por lo tanto, esta técnica se está usando cada vez más como patrón oro en la cuantificación de grasa hepática. A pesar de la precisión de la técnica, hay que tener en cuenta que está limitada por su disponibilidad y alto coste (40).

4.2.2. Espectroscopía por RM

Hasta hace pocos años la espectroscopía por RM (MRS) se consideraba el método más preciso, por lo que muchos estudios lo han incluido como comparador de referencia para medir la precisión de otros métodos en cuantificar la grasa hepática. Este método recoge la amplitud acumulada de la señal de hidrógeno en el agua frente a la de la grasa,

para así determinar la fracción de grasa (23). La MRS es muy sensible, es capaz de detectar pequeños cambios en el contenido de TG de los hepatocitos, pero poco específica. Además, no es susceptible a los efectos de confusión provocados por la fibrosis, depósitos de hierro o de glucógeno (35, 36).

Como desventaja, su falta de reproducibilidad hace que sea difícil implementarla de forma homogénea en los hospitales. Requiere de un software comercial de posprocesamiento que puede conducir a variabilidad en los resultados, dependiendo del equipo de RM, los parámetros de adquisición y el método de análisis. Además, se trata de un método complejo que cuantifica en un solo voxel o en un grupo reducido de vóxeles, lo que puede dar lugar a errores (fundamentalmente falsos negativos) en una esteatosis heterogénea. Por ello, a pesar de sus ventajas, no es usado en la práctica clínica (35, 36).

4.2.3. Elastografía por RM

Es una herramienta no invasiva adicional para diagnosticar la fibrosis en pacientes con EHGNA o algún grado de esteatosis hepática. La elastografía por RM (MRE) se considera particularmente eficaz en el diagnóstico de EHGNA pediátrica en etapas tempranas. Sin embargo, hay unos pocos estudios publicados en niños sobre la eficacia de la MRE en el diagnóstico de EHGNA (27).

Por el contrario, un estudio que correlacionó los resultados obtenidos con MRE y biopsia de hígado en niños reveló que aún no se había logrado la contribución de la MRE a la discriminación entre una esteatosis simple y la EHGNA en la población pediátrica. Sin embargo, aunque la MRE ha mostrado una correlación adecuada para detectar la fracción de grasa hepática en pacientes pediátricos con esteatosis hepática, la etapa exacta de progresión de la enfermedad aún no es factible (41).

4.3. Tomografía Computarizada (TC)

Respecto a la TC no hay estudios comparativos realizados en niños para medir esteatosis hepática. Debido a la exposición a radiación ionizante y la existencia de otras modalidades libres de radiación, esta técnica no debería ser usada para medir la grasa hepática (23). En la práctica clínica diaria, el beneficio de obtener un método para cuantificar la esteatosis o fibrosis hepática en TC realizadas por otros motivos podría aportar nuevos datos a este campo (42).

En la tabla 1 se recogen las ventajas y limitaciones principales de las técnicas revisadas para la cuantificación de grasa hepática.

Prueba de imagen	Ventajas	Limitaciones
Ecografía Elastografía por ecografía	No invasiva	Observador dependiente
	Alta disponibilidad	Menor reproducibilidad
	Segura	Menor sensibilidad
	Bajo coste	Dependiente de las características del paciente.
	Buena tolerancia	
Resonancia magnética	No invasiva	
Desplazamiento químico	Precisa	Poca disponibilidad
PDFF	Segura	Alto coste
Espectroscopía	Reproducible	Puede precisar sedación
Elasto-RM	Valora hígado y complicaciones extrahepáticas	
Tomografía computarizada	No invasiva	
	Accesible	Exposición a radiación ionizante
	Valora hígado y complicaciones extrahepáticas	
Histología	Patrón de referencia	Invasiva
	Alta sensibilidad y especificidad	Alto coste

Tabla 1. Ventajas y limitaciones principales de las técnicas revisadas para la cuantificación de grasa hepática.

5. Discusión

La EHGNA pediátrica es una enfermedad que puede evolucionar progresivamente hacia la cirrosis hepática, con varias etapas intermedias de fibrosis. Las sociedades europeas y norteamericanas de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas (ESPGHAN y NASPGHAN) publicaron una guía clínica para el diagnóstico de la EHGNA pediátrica donde recomiendan realizar pruebas de detección de función hepática y ecografía convencional en la población pediátrica que cumpla unos criterios clínicos de riesgo (43,44).

Papachristodoulou et al. (2021), concluyeron que debido a que los nuevos ecógrafos disponibles incorporan el método pSWE/ARFI, la tecnología de ultrasonido, ampliamente estudiada y disponible, es la herramienta más adecuada para los médicos especialistas que rastrean, monitorean y tratan EHGNA en pacientes pediátricos (27).

Las diferentes modalidades de RM son las más exactas en la estadificación de la grasa hepática, pero su alto coste y limitada disponibilidad dificulta su uso. En contra, los marcadores serológicos o las técnicas de ultrasonido, dado su bajo coste y fácil de realizar son de elección para la evaluación de esteatosis hepática (40).

Los datos disponibles sobre las secuencias de RM basadas en desplazamiento químico y MRE demuestran el papel cada vez mayor que se espera que desempeñen estos dos métodos de diagnóstico por imagen en la prevención de EHGNA en niños (45). La evolución en las técnicas usadas con secuencias de RM basadas en desplazamiento químico, han surgido como la primera herramienta para la cuantificación de grasa hepática. La RM-PDFF es segura, precisa y reproducible para medir la esteatosis hepática y conlleva una transformación en las estrategias diagnósticas para la EHGNA. Combinada con la RME podría ser lo suficientemente precisa para estimar los cambios en la grasa del hígado (45, 46). Un metaanálisis con 874 niños recogidos de 8 artículos compararon la RMN por desplazamiento químico y las técnicas de elastografía por ultrasonido. Apoyaron que la RM-PDFF es significativamente más exacta en la evaluación del grado de esteatosis hepática que la elastografía por ultrasonido (95% y 86%, respectivamente). Pero puntualiza que ambos son métodos no invasivos precisos (47).

Con respecto a la RME, Yoshioka K. et al. (2015), concluyeron que se trata de una herramienta eficaz para el diagnóstico en las etapas tempranas de la EHGNA en población pediátrica en comparación con la biopsia

hepática, aunque aún no puede estadificar la gravedad debido a la falta de fibrosis (48). Sin embargo, Yu Q et al. (2022), encontraron que el 29.1% de la población pediátrica con EHGNA había evolucionado ya a fibrosis significativa (cerca del 30%). En el diagnóstico de fibrosis, CAP-TE, es más fácil de aplicar en niños y tiene una buena precisión, comparado con RME. Por ello, concluyeron que CAP-ET es la técnica de imagen no invasiva más prometedora para el screening y diagnóstico de niños con riesgo de EHGNA. La monitorización de la fibrosis del hígado se espera que sea un indicador biológico prometedor para el cribado rutinario y el seguimiento dinámico de los cambios de la enfermedad para la evaluación del pronóstico (20). Aun así es necesario continuar mejorando la precisión de las técnicas de imagen, controlando los artefactos que surgen con la respiración, la sensibilidad, reproducibilidad, el coste y el acceso a estos biomarcadores de grasa hepática (46).

Las limitaciones de nuestro estudio las encontramos principalmente en la amplia y heterogénea literatura disponible sobre la comparación de las diferentes técnicas de imagen dado los avances en los últimos 30 años de esta tecnología, además la mayoría de los estudios se centran en población adulta. Faltan ensayos en niños que comparen las diferentes técnicas diagnósticas para crear puntos de corte precisos y poder estratificar la esteatosis hepática en los niños con o sin EHGNA.

6. Conclusiones

La evolución en las técnicas de imagen ofrece diferentes vías para obtener medidas precisas que cuantifiquen la grasa y/o fibrosis hepática, con el fin de detectar niños y adultos en riesgo de desarrollar SM. Aunque se necesitan más estudios, sobre todo en niños, los resultados de nuestra revisión apoyan preferentemente el uso de la elastografía por ultrasonido como técnica de imagen de elección para el diagnóstico y seguimiento de la EHGNA y la fibrosis hepática en la práctica clínica diaria, gracias a su disponibilidad, menor coste y tolerancia. Las técnicas de RM, en particular RM-PDFD combinada o no con RME, podrían quedar relegadas a situaciones especiales, como por ejemplo, cuando se requiera un seguimiento más preciso por lo avanzada de la enfermedad, si se necesita evaluar posibles complicaciones extrahepáticas asociadas o por las características del paciente, por ejemplo, si es obeso. Pero dado su alto coste y disponibilidad no recomendamos su uso en la práctica clínica diaria.

Declaraciones

Agradecimientos

Queremos dar nuestro agradecimiento a todas las personas que han contribuido a la realización de este trabajo. En

especial al Dr. Antonio Jesús Bossini por su orientación, confianza y apoyo que han sido fundamentales para darle forma a esta investigación. Además, agradecemos al resto de profesores y coordinadores del curso, que gracias a su esfuerzo nos brindan esta oportunidad y nos acercan al mundo de la investigación.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses relacionado con la investigación presentada en este artículo.

Referencias

1. World Health Organization. Obesity and overweight. En: WHO [en línea] [consultado el 09/01/2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Versión íntegra. Rev Esp Obes. 2007;128(5):184-196.
3. Jebb S. Women's Health Medicine. Obesity: causes and consequences. Elsevier. 2004;1(Suppl 1):38-41.
4. Anderson EL, Howe LD, Fraser A, Callaway MP, Sattar N, Day C, et al. Weight trajectories through infancy and childhood and risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescence: the ALSPAC study. J Hepatol. 2014;61(3):626-32.
5. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. Pediatrics. 2006;118(4):1388-93.
6. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis. 2008;28(4):370-9.
7. De Nooijer A, Vreugdenhil A, Karnebeek K, van Hasselt PM, Fuchs SA. A narrative review of factors associated with the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. GastroHep. 2019;1:180-191.
8. Jimenez-Rivera C, Hadjiyannakis S, Davila J, Hurteau J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. BMC Pediatr. 2017;17(1):113.
9. Yu EL, Golshan S, Harlow KE, Angeles JE, Durelle J, Goyal NP, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. J Pediatr. 2019;207:64-70.
10. Xanthakos SA, Jenkins TM, Kleiner DE, Boyce TW, Mourya R, Karns R, et al. Teen-LABS Consortium. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescents Undergoing Bariatric Surgery. Gastroenterology. 2015;149(3):623-34.e8.

11. Rocha R, Cotrim HP, Bitencourt AG, Barbosa DB, Santos AS, Almeida Ade M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic Brazilian adolescents. *World J Gastroenterol.* 2009;15(4):473-7.
12. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140908.
13. Maskarinec G, Garber AK, Wong MC, Kelly N, Kazemi L, Buchthal SD, et al. Predictors of liver fat among children and adolescents from five different ethnic groups. *Obes Sci Pract.* 2020;7(1):53-62.
14. Lawlor DA, Callaway M, Macdonald-Wallis C, Anderson E, Fraser A, Howe LD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, and cardiometabolic risk factors in adolescence: a cross-sectional study of 1874 general population adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):E410-7.
15. VanWagner LB, Khan SS, Ning H, Siddique J, Lewis CE, Carr JJ, et al. Body mass index trajectories in young adulthood predict non-alcoholic fatty liver disease in middle age: The CARDIA cohort study. *Liver Int.* 2018;38(4):706-714.
16. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol.* 2009;8(Suppl 1):S4-8.
17. Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):9026-37.
18. Africa JA, Behling CA, Brunt EM, Zhang N, Luo Y, Wells A, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. In Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Zone 1 Steatosis Is Associated With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(3):438-446.e1.
19. Mann JP, De Vito R, Mosca A, Alisi A, Armstrong MJ, Raponi M, et al. Portal inflammation is independently associated with fibrosis and metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2016;63(3):745-53.
20. Yu Q, Liu Y, Hu P, Gao F, Huang G. Performance of Imaging Techniques in Non-invasive Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:837116.
21. Joseph AE, Dewbury KC, McGuire PG. Ultrasound in the detection of chronic liver disease (the "bright liver"). *Br J Radiol.* 1979;52(615):184-8.
22. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6512):13-5.
23. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(5):765-73.
24. Geurtsen ML, Santos S, Felix JF, Duijts L, Vernooij MW, Gaillard R, et al. Liver Fat and Cardiometabolic Risk Factors Among School-Age Children. *Hepatology.* 2020;72(1):119-129.
25. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(2):190-5.
26. Di Martino M, Koryukova K, Bezzi M, Catalano C. Imaging Features of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. *Children (Basel).* 2017;4(8):73.
27. Papachristodoulou A, Kavvadas D, Karamitsos A, Papamitsou T, Chatzidimitriou M, Sioga A. Diagnosis and Staging of Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is Classical Ultrasound the Answer? *Pediatr Rep.* 2021;13(2):312-321.
28. Ferraioli G, Calcaterra V, Lissandrin R, Guazzotti M, Maiocchi L, Tinelli C, et al. Noninvasive assessment of liver steatosis in children: the clinical value of controlled attenuation parameter. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):61.
29. Shin J, Kim MJ, Shin HJ, Yoon H, Kim S, Koh H, et al. Quick assessment with controlled attenuation parameter for hepatic steatosis in children based on MRI-RM-PDF as the gold standard. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):112.
30. Marginean CO, Marginean C. Elastographic assessment of liver fibrosis in children: A prospective single center experience. *Eur J Radiol.* 2012;81(8):e870-4.
31. Tan CH, Venkatesh SK. Magnetic Resonance Elastography and Other Magnetic Resonance Imaging Techniques in Chronic Liver Disease: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2016;10(5):672-86.
32. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(1):54-61.
33. Voegelzang S, Santos S, Toemen L, Oei EHG, Felix JF, Jaddoe VWV. Associations of Fetal and Infant Weight Change With General, Visceral, and Organ Adiposity at School Age. *JAMA Netw Open.* 2019;2(4):e192843.
34. Petäjä EM, Yki-Järvinen H. Definitions of Normal Liver Fat and the Association of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):633.
35. Towbin AJ, Serai SD, Podberesky DJ. Magnetic resonance imaging of the pediatric liver: imaging of steatosis, iron deposition, and fibrosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2013;21(4):669-80.

36. Ma X, Holalkere NS, Kambadakone R A, Mino-Kenudson M, Hahn PF, Sahani DV. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *Radiographics*. 2009;29(5):1253-77.
37. Kim H, Taksali SE, Dufour S, Befroy D, Goodman TR, Petersen KF, et al. Comparative MR study of hepatic fat quantification using single-voxel proton spectroscopy, two-point dixon and three-point IDEAL. *Magn Reson Med*. 2008;59(3):521-7.
38. Tang A, Tan J, Sun M, Hamilton G, Bydder M, Wolfson T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology*. 2013;267(2):422-31.
39. Tang A, Desai A, Hamilton G, Wolfson T, Gamst A, Lam J, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology*. 2015;274(2):416-25.
40. Ozturk A, Grajo JR, Gee MS, Benjamin A, Zubajlo RE, Thomenius KE, et al. Quantitative Hepatic Fat Quantification in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Using Ultrasound-Based Techniques: A Review of Literature and Their Diagnostic Performance. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(12):2461-2475.
41. Dillman JR, Trout AT, Costello EN, Serai SD, Bramlage KS, Kohli R, et al. Quantitative Liver MRI-Biopsy Correlation in Pediatric and Young Adult Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Can One Be Used to Predict the Other? *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(1):166-174.
42. Vernuccio F, Cannella R, Bartolotta TV, Galia M, Tang A, Brancatelli G. Advances in liver US, CT, and MRI: moving toward the future. *Eur Radiol Exp*. 2021;5(1):52.
43. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):700-13.
44. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):319-334.
45. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol*. 2016;65(5):1006-1016.
46. Starekova J, Hernando D, Pickhardt PJ, Reeder SB. Quantification of Liver Fat Content with CT and MRI: State of the Art. *Radiology*. 2021;301(2):250.
47. Jia S, Zhao Y, Liu J, Guo X, Chen M, Zhou S, et al. Magnetic Resonance Imaging-Proton Density Fat Fraction vs. Transient Elastography-Controlled Attenuation Parameter in Diagnosing Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy. *Front Pediatr*. 2022;9:784221.
48. Yoshioka K, Hashimoto S, Kawabe N. Measurement of liver stiffness as a non-invasive method for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2015;45(2):142-51.



REVISIÓN NARRATIVA

Modelos de evaluación de la calidad asistencial en Radiodiagnóstico. Revisión narrativa y propuesta de evaluación mediante cuestionario diseñado ad hoc

Díaz Prados, Sergio ^{1,*}

¹Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves

*Autor de correspondencia: sdiprados@gmail.com

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Resumen

La calidad asistencial en el ámbito del Radiodiagnóstico es un aspecto fundamental para garantizar una atención médica eficiente y segura para los pacientes. En este contexto, los modelos de evaluación de la calidad juegan un papel crucial al proporcionar marcos de referencia que permiten medir y mejorar los servicios de radiología. A medida que la tecnología avanza, y se incorporan nuevas técnicas y procedimientos de imagen, surge la necesidad de revisar y adaptar constantemente estos modelos para asegurar que reflejen adecuadamente las prácticas actuales y promuevan la excelencia en la atención al paciente. Sin embargo, identificar los criterios más efectivos para evaluar la calidad en Radiodiagnóstico centrado en el paciente representa un reto considerable debido a la diversidad de exámenes, la variabilidad en las interpretaciones y la rápida evolución tecnológica. Esta revisión narrativa se propone explorar los diferentes modelos de evaluación de la calidad asistencial en Radiodiagnóstico que se han desarrollado y en qué aspectos se han centrado. Todo ello con el objetivo de identificar las mejores prácticas, desafíos y oportunidades de mejora, contribuyendo así a optimizar la atención al paciente y a fortalecer la seguridad y eficacia de los servicios de Radiología. Finalmente, se proporciona un modelo de encuesta de satisfacción para pacientes atendidos en servicios de Radiodiagnóstico y que consideramos que recoge en gran medida los aspectos de más interés en este ámbito, basado en la información obtenida en los artículos científicos revisados en la literatura.

Palabras clave: Calidad asistencial, Modelo de evaluación asistencial, Radiodiagnóstico, Cuestionario, Telemedicina

Abstract

Quality of care in the field of Diagnostic Radiology is a fundamental aspect of ensuring efficient and safe medical care for patients. In this context, quality assessment models play a crucial role in providing frameworks for measuring and improving radiology services. As technology advances, and new imaging techniques and procedures are incorporated, the need arises to constantly review and adapt these models to ensure they adequately reflect current practices and promote excellence in patient care. Identifying and applying the most effective criteria for assessing quality in patient-centered Diagnostic Radiology represent considerable challenges due to the diversity of examinations, variability in interpretations, and rapid technological evolution. This narrative review aims to explore the various models of quality care assessment in Diagnostic Radiology that have been developed. Our purpose is to identify best practices, challenges, and opportunities for improvement, thus contributing to optimizing patient care and reinforcing the safety and efficiency of radiology services. Finally, we present a model satisfaction survey for patients utilizing Radiodiagnostic services, which is largely based on the information obtained from scientific articles reviewed in the literature, covering the aspects of greatest interest in this field.

Keywords: Quality of care, Care evaluation model, Radiodiagnosis, Questionnaire, Telemedicine

1. Introducción

Desde la década de los 90 se ha producido una revolución en medicina, en la que se ha desarrollado una nueva visión en torno a cómo debe producirse la asistencia médica; una medicina centrada en el paciente (1). La radiología con sus profundas transformaciones actuales, no ha querido dejar desatendido este aspecto y aunque los radiólogos no siempre interactúan directamente con los pacientes, se han propuesto diferentes enfoques centrados en el paciente a través de la comunicación, la toma de decisiones compartida y considerando las preferencias y resultados de los pacientes.

La necesidad de integrar a los radiólogos en el cuidado del paciente más allá de su rol consultivo, utilizando la informática para apoyar la toma de decisiones y el diagnóstico asistido por computación es una tendencia actual y sugiere que comunicar directamente los resultados de las imágenes a los pacientes puede mejorar la atención y reducir la ansiedad del paciente (1).

Además existen corrientes que promulgan por un papel del radiólogo que tenga más en cuenta el cuidado del paciente mediante el desarrollo de habilidades de comunicación efectiva. Todo ello para mejorar directamente la satisfacción y percepción del acto asistencial que tiene un paciente en torno al acto médico (2). De hecho, según varios autores, la comunicación compasiva, que va más allá de la simple transmisión de resultados, es fundamental para una experiencia positiva por parte del paciente. Seguidamente, destacaría la relevancia de las habilidades de gestión emocional del radiólogo para mejorar la interacción con el paciente, lo que puede tener un impacto significativo en la experiencia del acto radiológico (3).

Los profundos cambios que vienen aconteciendo en el ámbito asistencial del radiólogo motivan una acuciante necesidad de reevaluar los modelos de calidad con el fin de responder a diversas cuestiones: ¿Los pacientes conocen el rol que del radiólogo en el ámbito hospitalario? ¿Qué métodos son más idóneos para evaluar y monitorizar la calidad asistencial en radiología? Con este fundamento, esta revisión persigue esclarecer cómo se está evaluando la calidad asistencia de la radiología y los diferentes resultados obtenidos según la bibliografía existente.

2. Objetivos

El objetivo global de este trabajo será revisar y analizar los modelos de evaluación de la calidad asistencial en Radiodiagnóstico, con un enfoque en las prácticas innovadoras y la perspectiva del paciente. Los objetivos específicos son los siguientes:

1. Evaluar cuáles han sido las principales métricas

analizadas en los modelos de evaluación de calidad asistencial en los servicios de Radiodiagnóstico para conocer el grado de satisfacción de los pacientes.

2. Describir las metodologías utilizadas para el desarrollo de estos modelos de calidad asistencial.
3. Analizar el impacto de los diferentes modos asistenciales en la percepción, experiencia y satisfacción del paciente en departamentos de radiología.
4. Explorar el uso de tecnologías emergentes, como los quioscos electrónicos y consultas virtuales, en la recolección de datos sobre la experiencia del paciente y su impacto en la evaluación de la calidad asistencial.
5. Propuesta de un cuestionario para pacientes, que englobe las métricas que se han considerado más relevantes en los últimos años en el ámbito de la calidad asistencial en radiología, según la literatura científica reciente.

3. Material y métodos

La literatura científica que se ha revisado en este trabajo consta fundamentalmente de artículos y revisiones científicas principalmente escritas en inglés. Se realizó una búsqueda de documentación en PubMed. Los términos, junto con las posibles combinaciones mediante operadores booleanos, fueron principalmente los siguientes: “healthcare quality”, “patient”, “satisfaction”, “survey”, “radiology”. Finalmente, se seleccionaron los artículos más recientes y relevantes, con información más contrastada y de mayor calidad. Asimismo, se valoraron las bibliografías de dichos artículos, que dieron acceso a otras publicaciones relevantes.

4. Resultados

En esta sección se presentan los principales resultados obtenidos tras la búsqueda bibliográfica, organizados por secciones relativas a los objetivos específicos de la revisión. Estos resultados se resumen en el esquema de la Figura 1.

4.1. Principales variables analizadas en la evaluación de la calidad asistencial en Radiodiagnóstico

Debido a la diversidad actual en el trabajo desempeñado por el radiólogo, así como los diferentes modelos asistenciales desarrollados, tanto presenciales como en remoto, se han elaborado a lo largo de las últimas décadas diferentes estudios que miden la percepción de calidad y el grado de satisfacción de los pacientes, centrándose en aspectos muy diversos.



Figura 1. Esquema representativo de los puntos comentados en la discusión de nuestro trabajo y que han sido recogidos por la literatura científica reciente sobre la evaluación de la calidad asistencial en los servicios de Radiodiagnóstico.

De esta forma las variables analizadas varían desde la comprensión de un informe radiológico hasta la evaluación de la percepción de un procedimiento intervencionista (4). Además de lo expuesto anteriormente cabría destacar las diferencias en las variables analizadas según la prueba realizada, ya que por ejemplo, en estudios de RM la variable “ruido” es analizada constantemente mientras que en estudios ecográficos la métrica “dolor” suele estar presente (5). En cuenta a las variables relacionadas con la presencialidad de los profesionales, en Australia se realizó un estudio que evaluó principalmente el grado de satisfacción de los pacientes en un modelo asistencial en remoto. Para ello se tuvo en cuenta el modelo de evaluación remota de radiología de *BreastScreen Australia*. Los participantes valoraron positivamente las interacciones con el personal de la clínica y la eficiencia del proceso pero mostrando aceptación hacia la telemedicina como una alternativa viable para la prestación de servicios de salud en áreas remotas (3). Asimismo, en otro estudio realizado en 2020 se evaluaron la experiencia del paciente con la notificación de resultados de radiología, comparando la satisfacción y comprensión de los resultados entre aquellos que recibieron la comunicación directa de los proveedores y aquellos que utilizaron portales electrónicos de pacientes (6). En este caso, aunque se encontraron altos niveles de satisfacción con el tiempo de notificación en ambos métodos, se obtuvo una menor comprensión percibida de

los resultados en los pacientes que recibieron sus resultados a través del portal del paciente. Además, señalaron que los pacientes tenían menos probabilidades de reportar una comprensión clara para imágenes avanzadas (TC o RM) en comparación con ecografía o radiología simple (6).

Por otra parte, también se ha analizado la percepción de los pacientes en torno a la telemedicina desarrollada en consultas virtuales de radiología de atención primaria, en donde se dedicaba cierto tiempo de la consulta a ponerse en contacto con el radiólogo que había informado sus pruebas. Todo ello para poder ofrecer información directamente al paciente, con la creación de un espacio dedicado a ello (7).

Adicionalmente a los casos anteriores, las métricas a tener en cuenta de forma general en la mayoría de los estudios recogidos fueron: la satisfacción general del paciente, los comentarios negativos realizados, la limpieza del departamento, la cortesía de los recepcionistas, el tiempo de espera, la comunicación con el personal, el grado de satisfacción de los pacientes con el tiempo de espera para recibir los resultados de sus exámenes de radiología y su comprensión de estos resultados (utilizando para esto último tanto la comunicación directa de los proveedores como los portales electrónicos de pacientes). Encontraron una alta satisfacción general con el tiempo de notificación de los resultados, independientemente del método de comunicación utilizado (6).

En este apartado es importante destacar la evaluación del conocimiento de los pacientes sobre el papel del médico radiólogo y de cómo esto puede influir en la percepción de la asistencia. Algunos estudios se han centrado en esta métrica y han diseñado encuestas específicas. Dichos estudios apuntan a que solo un bajo porcentaje de los pacientes tiene conocimiento sobre el rol del radiólogo, y que además de esto, cuánto mayor es el conocimiento que tienen sobre su papel, mayor es el deseo de comunicarse directamente con el radiólogo que leyó su examen (8).

Asimismo, se ha abordado como esta relación paciente-radiólogo afecta a las emociones generadas durante el proceso diagnóstico, examinando escenarios emocionales específicos (9).

Por último, también resulta interesante abordar el cambio el enfoque sanitario del modelo de pago por servicio a uno que valora la experiencia del paciente y cómo dicho cambio afecta las formas de evaluar la satisfacción del paciente en radiología, destacando un incremento en la importancia de la interacción humana como factor crucial para una experiencia positiva, concluyendo además que para mejorar la satisfacción del paciente es esencial recoger y analizar la retroalimentación de manera efectiva, utilizando diversas metodologías de encuestas y asegurando una comunicación efectiva y empática (10,11).

4.2. Metodologías utilizadas en la elaboración de los modelos de evaluación de calidad y su impacto en la satisfacción del paciente

En el apartado anterior se comprueba cómo las métricas evaluadas para conocer la percepción de la calidad asistencial de los pacientes son variadas. En este caso, la metodología utilizada ha sido también diversa.

Destacó el modelo de evaluación centrado en el paciente para experiencias de cuidado radiológico, basado en teorías de utilidad multiatributo y psicometría. Este modelo incluye la comunicación de radiólogos y personal, competencia, control del dolor, costos, morbilidad procedimental, acceso a la atención, duración y programación de citas, limpieza de las instalaciones y coordinación con servicios clínicos (12). Por otra parte, en otros estudios también se evaluó la experiencia de los pacientes, comparando la satisfacción y comprensión de los resultados entre diferentes métodos de comunicación (6,13). En estos estudios, en general, las conclusiones obtenidas es que las métricas más valoradas en las encuestas de satisfacción tienen que ver con la empatía y la habilidad comunicativa.

También se encontraron métodos tradicionales de evaluación de la calidad, como el ofrecido en el trabajo de Kapoor et al. (2019) (2), donde implementaron un programa de mejora de la experiencia del paciente en un departamento de radiología en base a encuestas electrónicas

a gran escala.

Se realizaron análisis psicométricos de encuesta de satisfacción de pacientes específica para la radiología ambulatoria, identificando los principales constructos que determinan la experiencia del paciente y demostrando la utilidad de este enfoque para evaluar y mejorar la calidad asistencial en radiología (10, 14). Estos aspectos han sido discutidos reciente y ampliamente en los trabajos relativos a la calidad asistencial en radiología, por lo que merecen una especial atención.

La satisfacción de los pacientes con los servicios de Radiodiagnóstico basados en el uso de la telemedicina incluye actualmente trabajos con conclusiones contradictorias en relación con la satisfacción del paciente. Enfatizamos la eficiencia y la interacción positiva con el personal, destacando igualmente como los pacientes mostraron una aceptación significativa hacia la telemedicina, valorando especialmente la conveniencia y la rapidez de los servicios, lo que sugiere un impacto positivo de estos modos asistenciales en su experiencia y satisfacción (3). Por otra parte, tal y como se ha recogido en apartados previos, cuando se aportan alternativas de consultas de información radiológica a los pacientes (aunque sean virtuales), éstas son valoradas muy positivamente.

En el estudio de Kapoor et al. (2019) (2) se aportó otra perspectiva sobre la cuestión de si era posible un cambio en la experiencia del paciente mediante intervenciones multifacéticas, demostrando con su estudio, cómo las intervenciones enfocadas en la experiencia del paciente pueden conducir a una mejora significativa en la satisfacción. Utilizando encuestas electrónicas a gran escala, identificaron áreas clave de mejora evaluaron la efectividad de sus intervenciones, lo que resultó en una mejora en los rankings nacionales de satisfacción del paciente.

De forma general, en la mayoría de los casos puede resultar eficaz utilizar análisis retrospectivos que permitan extraer los aspectos mejor y peor valorados por parte de los pacientes. Todo esto, para desarrollar estrategias que produzcan un impacto positivo tanto en la experiencia como en la propia eficiencia del servicio de Radiodiagnóstico. Siguiendo este camino se han desarrollado estudios que analizando retrospectivamente la experiencia de los usuarios han permitido comprender lo importante del grado de satisfacción de los pacientes en el uso de unos u otros servicios radiológicos (15).

4.3. Uso de tecnologías emergentes en la recolección de los datos

Aunque ya se ha comentado previamente, resulta fundamental conocer cómo han cambiado los métodos para evaluar los servicios de Radiodiagnóstico. Al igual que

sucede en otros ámbitos, con la introducción de nuevos sistemas tecnológicos, se abre un abanico de oportunidades en la evaluación de la calidad.

En el estudio de Kapoor et al. (2019) (2) se explora cómo un programa de mejora de la experiencia del paciente puede influir en el ranking nacional de un departamento de radiología académico de gran tamaño. Para ellos implementaron una serie de mejoras basadas en una encuesta electrónica, demostrando así como una iniciativa de calidad multifacética puede llegar a mejorar la puntuación del servicio en el ranking nacional. En concreto, en este estudio se logró aumentar la puntuación global del departamento de 92.8 a 93.6 de 100 y mejorar su clasificación nacional del percentil 35 al 50. La conclusión destaca la viabilidad de utilizar encuestas electrónicas a gran escala para identificar oportunidades de mejora y mejorar significativamente la experiencia del paciente en radiología.

De forma similar, en otro estudio de 2017 (16) se analiza la satisfacción del paciente mediante encuestas realizadas en quioscos electrónicos en un departamento de radiología de un hospital de atención terciaria. Se encontró que los quioscos electrónicos generaron tasas de respuesta más altas que las encuestas en línea, y que la ubicación de los quioscos (especialmente al lado de los ascensores) influía en la tasa de finalización de las encuestas.

La conclusión de estos autores resalta la importancia de la ubicación de los quioscos y la inclusión de comentarios de texto libre para identificar áreas específicas de mejora.

5. Discusión

De los resultados anteriormente recogidos se derivan varias cuestiones relativas a los enfoques actuales para estudiar y mejorar la experiencia del paciente en el ámbito del Radiodiagnóstico. Parece ser posible aunar sistemas de implantación de teletrabajo, sobre todo si mejoran la eficiencia y se demuestra dicho incremento a los pacientes, con métodos de teleconsulta para la explicación de las imágenes y resultados de las pruebas más complejas, valorando muy positivamente los pacientes la implementación de estos métodos. Estos nuevos modelos pueden contribuir a mejorar el acceso y la calidad de los servicios de Radiodiagnóstico, alineándose con las necesidades y expectativas de los pacientes en términos de satisfacción y calidad asistencial. Por otra parte, como también se pone de manifiesto en estudios de principio de siglo XXI, se destaca la escasez de medidas desarrolladas específicamente para la radiología así como la limitada participación del paciente en la investigación de resultados. Para resolver este problema la implementación de métodos para mejorar la investigación en radiología debe pasar

por una mayor involucración de los pacientes sobre sus experiencias y percepciones, para de esta forma dirigir y adaptar la investigación a las nuevas tendencias y necesidades que se están produciendo (17).

Nos encontramos ante nuevos desafíos en el paradigma de la calidad asistencial pero existen interesantes vertientes en su estudio. Así por ejemplo, en el documento de Lang et al. (2013) (17), se destacan los desafíos únicos que presentan y la importancia de la satisfacción del paciente. En él se discuten estrategias para mejorar la satisfacción del paciente, incluido el entrenamiento en habilidades de comunicación. La conclusión subraya que pequeños cambios en el comportamiento y el lenguaje de los proveedores pueden tener un impacto significativo en la satisfacción del paciente, lo cual es crucial tanto para la calidad de la atención como para la viabilidad financiera de los hospitales.

Como se puede comprobar, se están incorporando nuevos modelos para que se produzca la adaptación de la radiología a la medicina centrada en el paciente y para permitir una mayor involucración en el proceso global diagnóstico y terapéutico, incluyendo un mayor conocimiento de todas las figuras médicas que intervienen. A pesar de ello parece necesario seguir haciendo un esfuerzo en esta dirección ya que tenemos estudios disponibles que demuestran que no es solo suficiente con una aportación descriptiva en los informes radiológicos del rol del médico radiólogo (8). Parece ser valorado positivamente la existencia de un mayor grado de interacción que permita ahondar a los pacientes en un mayor conocimiento sobre su patología y proceso diagnóstico.

Se necesitan esfuerzos adicionales para mejorar la comunicación entre pacientes y radiólogos y el entendimiento del papel de éstos últimos en el cuidado del paciente (8). A pesar del deseo de más interacción directa, se identifica una brecha entre este ideal y la realidad operativa debido a las cargas de trabajo y las limitaciones de tiempo (19). Este mismo estudio propone la importancia de utilizar las nuevas tecnologías de la información para crear y entregar informes que sean significativos para los pacientes, promoviendo un documento flexible que fortalezca la conexión entre radiólogo y paciente pero permitiendo y habilitando nuevos cauces de comunicación mediante el uso de plataformas digitales. Como motivación podemos tener como referente algunos estudios en los que el uso de cuestionarios y la evaluación de ciertas métricas han permitido desarrollar estrategias con resultados muy positivos, como por ejemplo el método de teach-back, en la explicación de la prueba de resonancia magnética a los pacientes (20).

Por otra parte, es conveniente mencionar, aunque sea brevemente, las limitaciones de este estudio. Además de

las propias de la naturaleza del estudio (revisión narrativa), se encuentra la heterogeneidad de los diferentes estudios revisados. Cada uno de ellos analiza unas cuestiones en concreto que dificultan extraer conclusiones definitivas ya que impiden realizar comparaciones entre ellos. Por otra parte, dentro de los mismos estudios, las conclusiones a las que se llegan se basan únicamente en la experiencia del centro donde se llevan a cabo. No obstante, con este estudio se pretende exponer el creciente interés de los servicios de Radiodiagnóstico por atender hacia la mejora en el modelo centrado en el paciente.

6. Propuesta de cuestionario para evaluar la calidad asistencial relativa al uso de la ecografía en Radiodiagnóstico

Por último, en base a los resultados obtenidos, se propone un sistema de evaluación comprensivo basado en un cuestionario, diseñado especialmente para estudios de ecografía. Se circunscribe únicamente a estudios ecográficos, porque se consideró que esta prueba permite analizar gran parte de las métricas discutidas en la literatura (información que desea el paciente, grado de afectación emocional...) Dicho cuestionario ha tenido en cuenta los aspectos anteriormente descritos, intentando resolver algunas de las cuestiones planteadas en la literatura en los últimos tiempos. Así por ejemplo, ha sido diseñado para conocer aspectos tradicionales en la evaluación de la calidad asistencial como son la limpieza, trato por parte del personal técnico... pero considerando también nuevos aspectos, como son el factor emocional de los pacientes en el transcurso del proceso diagnóstico, el nivel de información que desean o el conocimiento sobre el rol del radiólogo en la salud del paciente.

Declaraciones

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis colegas del Servicio de Psiquiatría por su invaluable colaboración y apoyo en el desarrollo de este proyecto. Sus conocimientos, experiencia y dedicación han sido fundamentales para alcanzar los resultados presentados en este trabajo.

Conflictos de interés

Declaro que no tengo ningún conflicto de interés que pueda influir en los resultados o interpretaciones presentados en este artículo.

Financiación

Este trabajo fue realizado sin financiación externa.

En relación con lo expuesto anteriormente en la discusión cabe resaltar que este cuestionario ha sido desarrollado tanto mediante edición impresa como acceso mediante códigos QR correctamente posicionados a las entradas y salidas de las salas de espera y salas de realización de la prueba.

Para el desarrollo de la cuestión emocional se contó con el apoyo de la Unidad de Psiquiatría de nuestro centro, que ha diseñado las cuestiones relativas a dicho aspecto, recogidas en el apartado "Estado emocional".

La propuesta de cuestionario se muestra en la Figura 2.

7. Conclusiones

Existe una amplia diversidad de variables y metodologías relativas a la evaluación de la calidad en Radiodiagnóstico, que abarcan desde teorías de utilidad multiatributo hasta análisis directos de la satisfacción del paciente. Resaltamos la alta satisfacción con modelos remotos y de telemedicina en los servicios de Radiodiagnóstico, recibiendo una alta satisfacción por parte de los pacientes, sobre todo, cuando se les explica que este tipo de modelo de trabajo permite un aumento de la eficiencia y disponibilidad de interacción. No obstante, cuando están disponibles espacios para la comunicación directa con el paciente, éstos son valorados igualmente de forma muy satisfactoria.

Por último, merece la pena resaltar la importancia de la comunicación y el feedback del paciente, siendo una comunicación clara, especialmente en la entrega de resultados, y la recogida activa de la opinión del paciente, esenciales para mejorar continuamente la calidad asistencial. De hecho, parece ser interesante incluir algunas opciones adicionales de información virtual para ciertos entornos, sin ellos perjudicar en el teletrabajo.

Referencias

1. Carlos RC. Patient-centered Radiology: The Time is Now. *Acad Radiol.* 2009;16(5):515-516.
2. Kapoor N, Yan Z, Wang A, Wickner P, Kachalia A, Boland G, et al. Improving Patient Experience in Radiology: Impact of a Multifaceted Intervention on National Ranking. *Radiology.* 2019;291(1):102-109.
3. Smith D, Johnston K, Carlisle K, Evans R, Preston R, Beckett J, et al. Client perceptions of the BreastScreen Australia remote radiology assessment model. *BMC Women's Health.* 2021;21:30.
4. Roson N, Antolin A, Mast R, Sánchez-Tirado C, Griñón J, Andreu J, et al. Experience and results after the implementation of a radiology day unit in a reference hospital. *Insights Imaging.* 2022;13(1):109.

5. Pinto P, Valentin L, Borčinová M, Wiesnerová M, Filip F, Burgetova A, et al. Patient satisfaction with ultrasound, whole-body CT and whole-body diffusion weighted MRI for pre-operative ovarian cancer staging: a multicenter prospective cross sectional survey. *Int J Gynecol Cancer*. 2024.
6. Garry K, Blecker S, Saag H, Szerencsy A, Jones SA, Testa P, et al. Patient Experience With Notification of Radiology Results: A Comparison of Direct Communication and Patient Portal Use. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(9):1130-1138.
7. Daye D, Joseph E, Flores E, Kambadakone A, Chinn G, Bennett S, et al. Point-of-Care Virtual Radiology Consultations in Primary Care: A Feasibility Study of a New Model for Patient-Centered Care in Radiology. *J Am Coll Radiol*. 2021;18(9):1239-1245.
8. Phillips AW, Landon RA, Stacy GS, Dixon L, Magee AL, Thomas SD, et al. Optimizing the Radiology Experience through Radiologist–Patient Interaction. *Cureus*. 2020;12(5): e8172.
9. Carrillo Colmenero AM, Vallejo Palomino T, Cantero Rodríguez MT, Galván Sánchez J. LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE EN RADIODIAGNÓSTICO. *seram* [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 18 de abril de 2024]; Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/825>
10. Brook OR, Siewert B, Weinstein J, Ahmed M, Kruskal J. Measuring and improving the patient experience in radiology. *Abdom Radiol*. 2016;42(4):1259-1267.
11. Ajam AA, Berkheimer C, Xing B, Umerani A, Rasheed S, Nguyen XV. Topics most predictive of unfavorable overall assessment in outpatient radiology. *PLoS One*. 2023;18(5):e0285288.
12. Swan JS, Pandharipande PV, Salazar GM. Developing a Patient-Centered Radiology Process Model. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(5):510-516.
13. Kwee RM, Kwee TC. Communication and empathy skills: Essential requisites for patient centered radiology care. *Eur J Radiol*. 2021;140:109754.
14. Dibble EH, Baird GL, Swenson DW, Healey TT. Psychometric Analysis and Qualitative Review of an Outpatient Radiology-Specific Patient Satisfaction Survey: A Call for Collaboration in Validating a Survey Instrument. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(10):1291-1297.
15. Ajam AA, Lang EV, Nguyen XV. Does Patient Satisfaction Drive Volumes in Outpatient Magnetic Resonance Imaging? *Curr Probl Diagn Radiol*. 2022;51(4):497-502.
16. Boos J, Fang J, Snell A, Hallett D, Siewert B, Eisenberg RL, et al. Electronic Kiosks for Patient Satisfaction Survey in Radiology. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(3):577-584.
17. Mathers SA, Chesson RA, Proctor JM, McKenzie GA, Robertson E. The Use of Patient-Centered Outcome Measures in Radiology: A Systematic Review. *Acad Radiol*. 2006;13(11):1394-1404.
18. Lang EV, Yuh WTC, Kelly R, Macadam L, Potts R, Mayr NA. Understanding Patient Satisfaction Ratings for Radiology Services. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(6):1190–1196.
19. Schreyer AG, Schneider K, Dendl LM, Jaehn P, Molwitz I, Westphalen K, et al. Patient Centered Radiology – An Introduction in Form of a Narrative Review. *Fortschr Röntgenstr*. 2022;194:873–881.
20. Jiang Y, Wu Y, Deng Q, Zhou R, Jin Q, Qian S, et al. Using teach-back in patient education to improve patient satisfaction and the clarity of magnetic resonance imaging. *Patient Educ Couns*. 2024;123:108195.

CUESTIONARIO ACERCA DEL SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO

Apreciado usuario:

Nos gustaría conocer su opinión y valoración sobre nuestro servicio. Por tanto, le agradeceríamos que dedicase unos minutos a la cumplimentación de esta encuesta. Garantizamos para usted la confidencialidad y agradecemos de antemano su interés y colaboración

Datos de identificación

Edad de paciente:

- Menos de 25 años Entre 26-45 años Entre 46-65 años Más de 65 años

El cuestionario ha sido cumplimentado por:

- El /La paciente Acompañante Madre/Padre/tutor legal Otros...

¿Ha acudido otras veces al servicio de Radiodiagnóstico?

- No Una vez Dos veces o más

Indique la prueba

- Ecografía abdominal
 Ecografía mamaria

Accesibilidad

1. ¿Le resultó cómodo y fácil contactar con el Servicio de Radiología?

- Sí Algunas dificultades Muchas dificultades

2. ¿Han sido ustedes tratados con amabilidad por el personal administrativo y de recepción?

- Sí, siempre Sí, casi siempre Pocas veces Nunca

3. En las citas y visitas concertadas, ¿se han cumplido los horarios convenidos con la suficiente puntualidad?

- Sí, siempre Sí, casi siempre Pocas veces Nunca

4. A la hora de contactar con la Unidad (consulta, cambio de cita etc.), ¿ha tenido dificultades?

- Sí, siempre Sí, casi siempre Pocas veces Nunca

Figura 2.1. Cuestionario acerca del Servicio de Radiodiagnóstico

Conocimiento sobre el servicio de Radiodiagnóstico

1. ¿Sabía usted que Radiodiagnóstico es una especialidad médica como otras (ej.: cirugía, cardiología...)?

- Sí, lo sabía No

2. ¿Sabe Ud. quién es el profesional que diagnostica y realiza el informe sobre los resultados de las pruebas radiológicas?

- Médico Radiólogo
 Técnico de Rayos
 Médico que solicita la prueba
 Otros.....

3. ¿Sabe que todas las imágenes generadas en el servicio de Radiodiagnóstico, a diferencia de en otros servicios, van siempre a su historial médico?

- Sí, sabía que se registran en mi historial médico
 No, creía que solo era en algunas ocasiones
 No, no lo sabía

4. ¿Le gustaría recibir información directamente por el médico radiólogo?

- Si No Indiferente No sabe/no contesta

5. Según su opinión, ¿Cuál es el nivel de competencias de los profesionales que le han atendido?

	Muy buena	Buena	Normal	Mala	Muy mala
Radiólogos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personal de enfermería	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Técnicos de Rayos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personal administrativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. ¿Recibió Usted información sobre la prueba radiológica solicitada?

- Sí, recibí información por el médico que la solicitó
 No recibí información del médico que la solicitó pero busqué información en otros medios (Internet, familiares...)
 No tuve interés en conocer el propósito de la ecografía

7. De 0 a 10, ¿qué puntuación otorgaría al grado de satisfacción en relación a la información recibida tras haberle realizado la prueba? (0= Muy malo 10= Excelente)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Figura 2.2. Cuestionario acerca del Servicio de Radiodiagnóstico

Estado emocional

Ante la petición de la prueba radiológica ¿Ha experimentado Vd., en algún momento algunos de los siguientes síntomas:

Nerviosismo

Sin cambios Algo peor de lo habitual Bastante peor de lo habitual

Preocupación

Sin cambios Algo peor de lo habitual Bastante peor de lo habitual

Dificultad para relajarse

Sin cambios Algo peor de lo habitual Bastante peor de lo habitual

Problemas de sueño

Sin cambios Algo peor de lo habitual Bastante peor de lo habitual

Otros síntomas. Describa...

¿Ha experimentado alguna vez preocupación o miedo al desconocer los resultados de los estudios de Radiodiagnóstico?

- Sí
 Algunas veces
 No

16. De 0 a 10, ¿Cómo de cómodo se sintió Vd durante la realización de la prueba? (0= Muy incómodo 10= Muy cómodo). Marque una cruz donde proceda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Observaciones

¿Desea realizar algún comentario o proponer alguna medida de mejora que considere usted importante?

Figura 2.3. Cuestionario acerca del Servicio de Radiodiagnóstico



REVISIÓN NARRATIVA

Eficacia de la radiofrecuencia para el tratamiento del síndrome facetario lumbar: una revisión narrativa

Jiménez-Gutiérrez, Paula María^{1,*}; Vargas-Díez, Julia Rosario²; Molina-Espinoza, Sergio³
Mozas-Ballesteros, Isabel⁴

¹Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

²Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

³Servicio de Radiodiagnóstico en Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

⁴Médico especialista en Pediatría, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada.

*Autor de correspondencia: apaulajimenezg@gmail.com

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Resumen

Antecedentes: El síndrome facetario lumbar es una de las causas principales de dolor lumbar crónico y puede tratarse mediante denervación sensitiva por radiofrecuencia. Los estudios publicados sobre la eficacia de esta técnica mínimamente invasiva muestran resultados dispares.

Objetivos: Analizar la eficacia de la radiofrecuencia en el síndrome facetario lumbar mediante la revisión narrativa de la literatura, centrada en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo.

Material y Métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos Medline y Pubmed bajo criterios de inclusión y exclusión definidos a través de una estrategia PICOS. Se ordenaron los hallazgos en un formulario piloto y se mostraron en un estilo narrativo.

Resultados: Un total de siete ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo fueron incluidos en la revisión. Se analizaron también revisiones sistemáticas y meta-análisis que han ahondado en el tema. La evidencia disponible no es clara a favor de la radiofrecuencia para el alivio del dolor, discapacidad ni efecto global percibido en contraposición con el placebo, en distintos intervalos temporales definidos. No obstante existe una elevada heterogeneidad de los diseños de los ensayos que pueden influir en los tan dispares resultados.

Conclusiones: No existe consenso sobre la eficacia del tratamiento de la denervación por radiofrecuencia de la articulación facetaria lumbar. Se requieren estudios más homogéneos y de mayor calidad que minimicen las posibles fuentes de sesgos y factores confusores, incluyan una adecuada selección de los pacientes, el tipo de abordaje guiado por imagen y otras técnicas en los estudios de comparación.

Palabras clave: articulación facetaria, articulación cigapofisaria, radiofrecuencia, dolor lumbar, ablación, placebo.

Abstract

Background: Lumbar facet syndrome (LFS) is one of the main causes of chronic low back pain and can be treated by radiofrequency (RF) sensory denervation. The evidence is not clear on the efficacy of this minimally invasive technique.

Objectives: To analyze the efficacy of RF in LPS by means of a narrative review of the literature, focused on randomized placebo-controlled clinical trials.

Material and Methods: A literature search was performed in Medline and Pubmed databases under inclusion and exclusion criteria defined through a PICOS strategy. Findings were ordered in a pilot form and displayed in a narrative style.

Results: A total of seven randomized placebo-controlled clinical trials were included in the review. We also included several meta-analyses and systematic reviews. The available evidence is not clear in favor of RF for pain relief, disability or perceived global effect as opposed to placebo, at different defined time intervals. However, there is a high heterogeneity of trial designs that may influence the disparate results.

Conclusions: There is no consensus on the efficacy of radiofrequency denervation treatment of the lumbar facet joint. More homogeneous and higher quality studies are required that minimize possible sources of bias and confounding factors, include adequate patient selection, type of image-guided approach and other techniques in the comparison studies.

Keywords: facet joint, zygapophyseal joint, radiofrequency, low back pain, denervation, ablation, sham.

1. Introducción

El dolor lumbar o dolor de espalda bajo es un problema de salud altamente prevalente en la población adulta, y con una carga considerable en la salud pública (1). Afecta a todos los grupos de edad, aunque se incrementa conforme avanza ésta con un pico entre los 45 y 59 años, siendo más frecuente en mujeres. En un 10 al 20 % de casos se transforma en un síndrome de dolor crónico, limitando la recuperación de funcionalidad y movimiento (2). Las causas más frecuentes de dolor lumbar son osteomusculares, traumáticas, metabólicas, tumorales, infecciosas y posquirúrgicas (3).

La columna lumbar cuenta con un medio de protección frente a los movimientos de rotación, deslizamiento y flexión, que a su vez proporciona resistencia al anillo fibroso intervertebral durante los mismos: las articulaciones interapofisarias o facetas, situadas en la parte posterior de la columna. Estas articulaciones están formadas por la superficie articular, la cápsula y los ligamentos que permiten dichos dinamismos entre vértebras contiguas. Su inervación sensitiva viene dada por el ramo medial de la raíz dorsal (4,5).

Esta articulación puede deteriorarse con el tiempo debido a la edad, desgaste mecánico, o por procesos inflamatorios e infecciosos (5). Su daño crónico constituye el síndrome facetario lumbar (SFL), responsable de hasta el 40 % de casos de lumbalgia de causa osteomuscular, afectando sobre todo adultos jóvenes y ancianos. El dolor del SFL aparece en la zona lumbar, uni- o bilateralmente; y puede irradiar hacia zona glútea y cara posterior de la pierna, sin patrón radicular. Se exacerba con la extensión lumbar y rotación forzada, y mejora con la flexión lumbar (6).

El diagnóstico del SFL se basa en la anamnesis, exploración

física con maniobras de provocación (extensión y rotación forzadas) y pruebas de imagen que muestren lesiones articulares (6,7). Se puede realizar un test diagnóstico bloqueando con anestésicos locales la rama medial de la raíz dorsal afectada (6). El alivio del dolor en tal caso demuestra su origen facetario.

El tratamiento del SFL debe ser multimodal (6). Inicialmente, incluye medidas higienicodietéticas (8), terapias físicas (9) y farmacológicas (10). Si no hay mejoría, se proponen tratamientos de segunda línea, mínimamente intervencionistas, como el procedimiento de rizólisis o denervación, que consiste en eliminar o modular la conducción de sensibilidad dolorosa de los nervios de las articulaciones de la columna lumbar. Una de las técnicas más empleadas es la ablación por Radiofrecuencia de la rama medial de la raíz dorsal, o Radiofrecuencia Facetaria (RF) (11). Esta técnica aplica calor producido por radiofrecuencia a través de una aguja produciendo lesión tisular directa del nervio en la RF continua (RFC), o neuromodulación del impulso nervioso en el caso de la RF pulsada (RFP) (12,13). Es una intervención generalmente segura pero no está exenta de riesgos. Se muestra en la Figura 1D la aguja de radiofrecuencia localizada en la articulación facetaria bajo guía de TC.

Hasta este momento, se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAC) comparando la eficacia de la RF con placebo (14–19). En los primeros estudios, los resultados parecían indicar la superioridad de la RF sobre otras intervenciones. Sin embargo, posteriores revisiones sistemáticas y meta-análisis de estos ensayos han mostrado resultados dispares (9,20,21). Este fenómeno se ha atribuido a diferentes factores como tamaños muestrales reducidos (14,16), diferencias significativas entre variables basales, la heterogeneidad de criterios de inclusión y

exclusión (22), la variabilidad en la presencia o no de bloqueo diagnóstico previo (14,23), el seguimiento de los pacientes en periodos cortos (19,24), y la disparidad entre las variables de medida y entre la técnica de RF utilizada (15,17). Además, se ha observado la existencia y relevancia de diferentes sesgos en las diferentes etapas del diseño y ejecución de los ensayos clínicos existentes (9,25).

Por tanto, se precisa evidencia científica de calidad, que actualice y compare los resultados obtenidos en los diferentes ensayos clínicos entre RF y placebo realizados hasta la fecha actual, tenga en cuenta los posibles factores confusores, y esclarezca la evidencia sobre la eficacia en el tratamiento por RF del SFL.

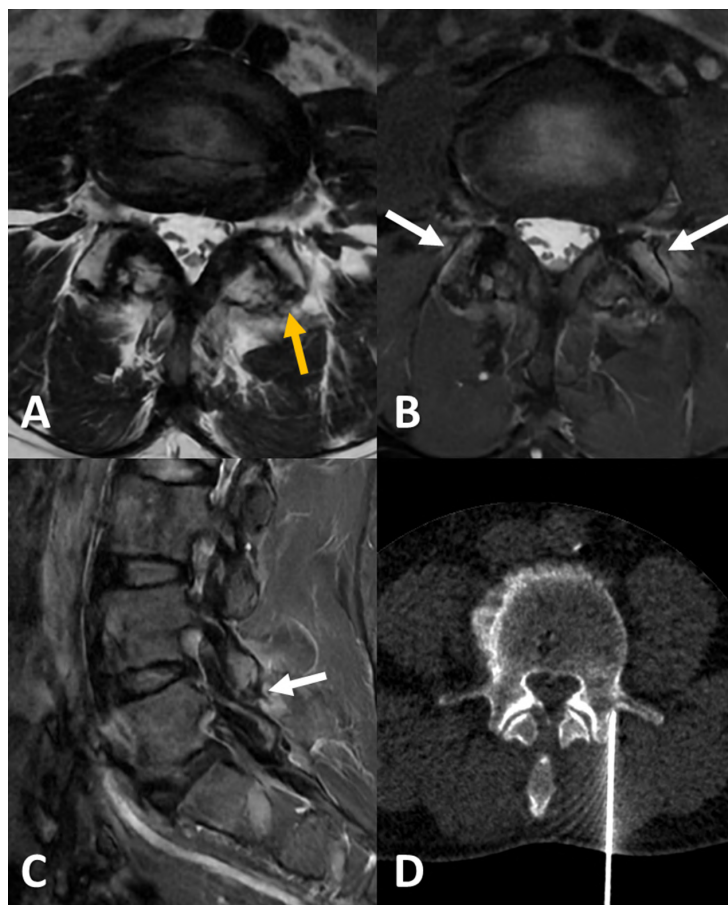


Figura 1. Ejemplo de afectación por osteoartrosis facetaria en imágenes de resonancia magnética (A-C) y tratamiento percutáneo por radiofrecuencia guiado por tomografía computarizada (D). A) Imagen T2 FSE axial en una paciente con lumbalgia que muestra cambios degenerativos hipertróficos, esclerosis subcondral y disminución del espacio articular de ambas articulaciones facetarias L4-L5 (flecha amarilla). B, C) Imágenes T2 Fat-Sat axial (B) y T2 STIR sagital (C) en las que se observa edema óseo subcondral y perifacetario L4-L5 (flechas blancas). D) Imagen de tomografía computarizada que muestra aguja de electrodo situada en la unión de la apófisis transversa y apófisis articular superior izquierdas de L4 para posterior tratamiento con radiofrecuencia.

2. Objetivos

El objetivo del presente estudio es realizar una revisión narrativa de la literatura centrada en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo acerca de la eficacia de la RF en el tratamiento del dolor crónico producido por el SFL.

3. Material y Métodos

El diseño de la revisión narrativa y los criterios de selección se basaron en la estrategia de búsqueda PICOS: pacientes adultos con dolor lumbar crónico debido a SFL (P), tratados mediante procedimientos basados en RF (I) en comparación con placebo (C), y con resultados clínicos

cuantificables (alivio del dolor, mejora de la capacidad funcional, mejora en la calidad de vida y efecto global percibido) (O). Solo se incluyeron ensayos aleatorizados controlados (S).

La búsqueda de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la presente revisión narrativa se llevó a cabo utilizando como base de datos PubMed y MEDLINE. Para ello, se utilizaron los siguientes términos MeSH: “facet joint”, “zygapophyseal joint”, “low back pain”, “radiofrequency” y “efficacy”, con la combinación de búsqueda “facet joint OR zygapophyseal joint AND low back pain AND radiofrequency AND efficacy”.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron establecidos de antemano y aplicados de manera independiente por dos revisores. Se incluyeron aquellos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban la eficacia del tratamiento con radiofrecuencia en población adulta comparándolo con un grupo control tratado con placebo para el dolor lumbar crónico causado por SFL, incluyendo artículos con texto completo escritos en inglés o en español. Fueron excluidos de esta revisión todos aquellos estudios que evaluaban los resultados de otros tipos de tratamiento diferentes de la RF pulsada o continua (bloqueos nerviosos, infiltraciones...),

dolor de otra localización distinta a la lumbar (cervical, dorsal, sacroilíaca...), dolor secundario a otra causa no facetaria (fracturas, discal, miofascial...), así como todos los estudios que no cumplían con los criterios de inclusión establecidos (estudios observacionales, por ejemplo) y aquellos que presentaban un alto riesgo de sesgo. El diagrama de flujo según la guía PRISMA (26) se muestra en la Figura 2.

Se desarrolló un formulario de extracción de datos piloto y se utilizó para extraer información relevante de cada estudio, incluyendo detalles del estudio, características de los participantes, detalles de la intervención y del grupo control, medidas del resultado (dolor, mejoría de la calidad de vida, mejoría de discapacidad) y resultados principales. La extracción de datos se llevó a cabo de manera independiente por dos revisores, y cualquier discrepancia se resolvió mediante discusión o consulta con un tercer revisor, en caso necesario. La síntesis de los datos se realizó de forma narrativa, resumiendo los hallazgos de los estudios incluidos y destacando las diferencias y similitudes entre ellos. Se prestó especial atención a la heterogeneidad entre los estudios y se exploraron posibles fuentes de sesgo o limitaciones que podrían afectar la validez de las conclusiones

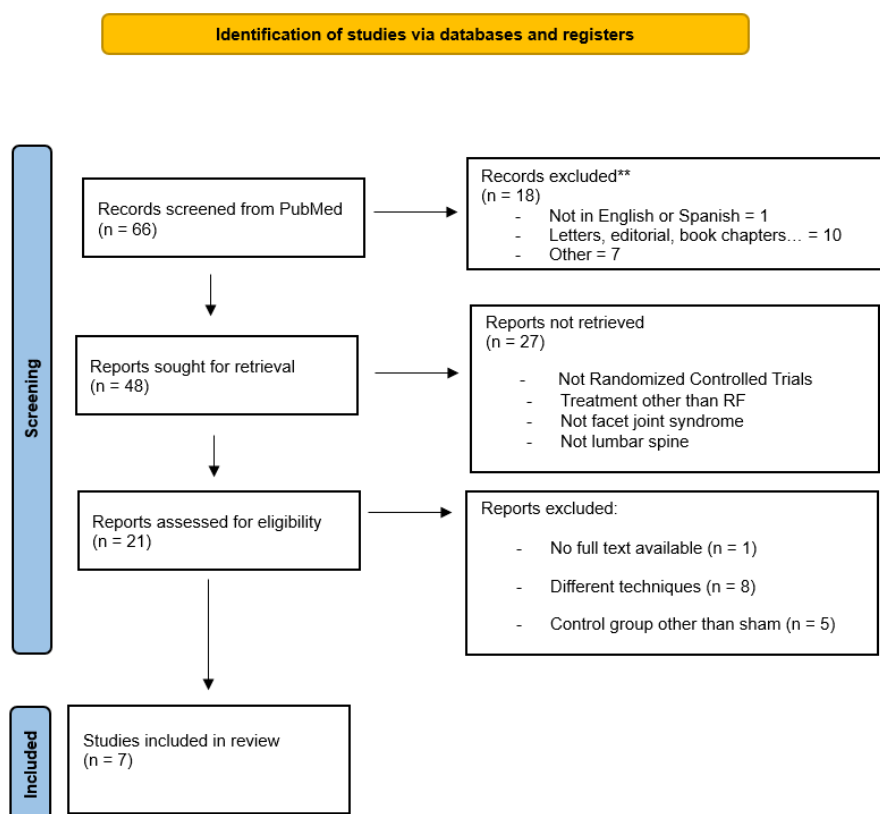


Figura 2. Diagrama de flujo según la guía PRISMA(27)

4. Resultados y discusión

En esta revisión narrativa se incluyeron siete ensayos clínicos aleatorizados controlados exclusivamente con placebo (14–17,19,24,27). Se incluyeron un total de 442 pacientes (de ellos, 231 recibieron tratamiento por RF). Todos compararon tratamiento por RF convencional frente a placebo salvo Tekin et al. (2007) (15), que divide en tres grupos de comparación: RFC, RFP y placebo. Todos los sujetos fueron sometidos a bloqueo diagnóstico previo. En todos los estudios se comparó el alivio del dolor en distintos periodos de seguimiento frente al dolor basal, medido

mediante escalas numéricas. No hay unanimidad a la hora de seleccionar los periodos para estudiar el alivio del dolor y variables de discapacidad en los sujetos seleccionados en los ensayos, lo implica una pérdida significativa de información ya que estudios como el de Moussa et al. (2020) (17) realiza medidas a largo plazo (3 años), y otros como Van Kleef et al. (1997) (16) solo obtuvieron medidas hasta los 2 meses. Existe, además una elevada heterogeneidad en cuanto a haber evaluado la calidad de vida y el efecto global percibido (GPE), lo que apenas permitió el análisis de unos pocos estudios. En la Tabla 1 se muestran las características de los estudios incluidos.

ECAC	Número grupos comparación	Grupo tratamiento	N	Edad	H/M	Bloqueo diagnóstico previo	Tiempos evaluación (meses)	Seguimiento total (meses)	EVA inicial	Discapacidad funcional basal (ODI)	Calidad de vida basal
Leclaire et al. (2001)	2	RFC	36	46.7 (9.3)	12H, 24M	Sí	0, 1, 3	3	51.9 (26.7)	38.3 (14.7)	
		Placebo	34	46.4 (9.8)	13H, 21M				51.5 (20.8)	36.4 (14.6)	
Nath et al. (2008)	2	RFC	20	56	6H, 14M	Sí	0, 6	6	6.03		
		Placebo	20	53	9H, 11M				4.35		
Van Tilburg et al. (2016)	2	RFC	30	65	14H, 16M	Sí	1, 3	12	7.2		
		Placebo	30	58	12H, 18M				7.4		
Tekin et al. (2007)	3	RFC	20	60.5 (8.5)	9H, 11M	Sí	0, 6, 12	12	6.5 (1.5)	39.2	
		RFP	20	59.6 (7.7)	8H, 12M				6.6 (1.6)	39.4	
		Placebo	20	57.9 (9.3)	9H, 11M				6.8 (1.6)	40.1	
Van Wijk et al. (2005)	2	RFC	40	46.9 (11.5)	10H, 30M	Sí	3	3	5.8 (1.8)		
		Placebo	41	48.1 (12.6)	13H, 28M				6.5 (1.8)		
Van Kleef et al. (1999)	2	RFC	15	46.6(7.4)	5H, 10M	Sí	2	2	5.2(1.7)	20.3(3.8)	21.6(3.6)
		Placebo	16	41.4(7.5)	6H, 10M				5.2(1.6)	21.6(3.6)	20.3(3.8)
Moussa et al. (2020)	3	RFC	50	57.3	16H, 34M	Sí	3, 6, 12, 24, 36	36	8.25(1.56)*	31*	
		Placebo	50	56.9	17H, 33M				7.73(1.41)*	50*	

Tabla 1. Características generales de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión narrativa.

¹Diagnóstico

²Discapacidad Funcional Basal

El trabajo de Leclaire et al. (2001) (27) declara que la denervación por radiofrecuencia de la articulación facetaria en síndrome dolorosos lumbares puede proporcionar mejoría a corto plazo en términos de discapacidad funcional aunque no se puede establecer la eficacia del tratamiento. La aplicación de esta técnica puede mostrar algo de mejoría a corto plazo en funcionalidad (a las 4 semanas de tratamiento), pero no a las 12 semanas ni tampoco efecto en el alivio del dolor a las 4 ni a las 12 semanas. Sin embargo, Nath et al. (2008) (14) encuentra una reducción significativa tanto en dolor lumbar como crural, además de

mejora en la movilidad de la cadera. Además, destaca el hallazgo de mejoría en la funcionalidad, en la reducción del consumo de opioides y en el estado laboral del grupo de tratamiento activo en contraposición al grupo control. Estudiaron los déficits motores, sensitivos y mejoría en los reflejos osteotendinosos, apreciando una normalización en los mismos. Se revela una mejoría significativa en variables de calidad de vida, percepción global de mejora y dolor generalizado. Para Van Tilburg et al. (2016) (19), la hipótesis nula de no existir diferencias en la reducción de dolor y efecto global percibido entre el grupo de tratamiento

y el grupo placebo no puede ser rechazada.

Tekin et al. (2007) (15) comprobaron que tanto la variable dolor como discapacidad mostraron ser más bajas post procedimiento en todos los grupos, tanto si se realizó tratamiento con RFC, con RFP, como con placebo. El alivio fue mayor en los grupos intervención. El efecto a los 6 meses y al año en el grupo de RFC se mantuvo, mientras que en el grupo que recibió RFP se observa una discontinuidad de la mejoría con el paso del periodo de seguimiento (se mantiene a los 6 meses, pero decae al año). Parece ser mayor el número de pacientes que redujeron el uso de analgésicos así como las cotas de satisfacción fueron más altas en el grupo tratado por RFC, resultados alineados con otros estudios que ahondan en las diferencias entre RFC y RFP (28). Van Kleef et al. (1999) (16) observa diferencias significativas en VAS, efecto global percibido y ODI. A los 3, 6 y 12 meses post tratamiento hay diferencias significativas en dichas variables entre grupos de RF y control, lo que concluye que la RF puede ser efectiva para reducir el dolor en un grupo de pacientes seleccionados con síndrome facetario lumbar. Además, la correlaciona con menor toma de analgésicos y mejora en el estado de discapacidad. Las variables de disfuncionalidad física no mostraron diferencias significativas.

Moussa et al, en 2020 (17), encontraron que en todos los grupos (RFP, RFC y control), a los 3 meses tras el procedimiento, se produjo una mejoría significativa en el alivio del dolor. Parece que la RFP fue significativamente la mejor, en comparación con los otros grupos. En el grupo control, al año de seguimiento, se perdía eficacia. La RFP mantenía sin embargo su eficacia a los dos años mientras que la denervación con RFC la perdía antes de terminar ese periodo. Van Wijk et al. (2005) (24) asevera que el efecto global percibido mejoró tras la denervación facetaria por RF. La escala analógica visual mejoró en el grupo intervención y en el control. La combinación entre varias variables aplicada no encontró diferencias en la tasa de éxitos tras la denervación vs el placebo (27.5 % vs. 29.3 %). Insisten en que una adecuada selección de los pacientes puede redundar en una mejor respuesta a la RF en comparación con placebo.

Se ha sugerido que la tendencia en las investigaciones futuras sea ahondar más en el tipo de técnica de RF aplicada y en su comparación (por ejemplo denervación por radiofrecuencia convencional, denervación por radiofrecuencia pulsada, por radiofrecuencia enfriada, tratamiento con radiofrecuencia pulsada de los ganglios de la raíz dorsal, la denervación de la cápsula facetaria por radiofrecuencia y la ablación por radiofrecuencia bajo guía endoscópica como Song et al. (2019) (29), manejos intraarticulares (30)...). La revisión sistemática y meta-análisis en red de Li et al. (2022) (20) ya se centra en la comparación de estas variadas técnicas en contraposición

con placebo.

Por otro lado, existen varias revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre la RF en el SFL. Por ejemplo, una revisión sistemática de ECAC realizada por Leggett et al. (2014) (31) encontró beneficios a favor de la RF a corto plazo y otra posterior de Manchikanti et al. (2015) (32) mostró beneficios en el alivio del dolor a largo plazo con un nivel de evidencia II. Estos datos son contradictorios con una revisión sistemática de la Cochrane publicada por Maas et al. (2015) (25) en la que informaron de la ausencia de estudios de alta calidad que sugieran beneficios de la RF en el dolor crónico lumbar. Más recientemente, Lee et al. (2017) (33) publicaron un meta-análisis con 7 ensayos clínicos y un total de 454 pacientes. Los autores encontraron beneficios a favor de la RF respecto al grupo control en el alivio del dolor durante 12 meses. El meta-análisis realizado por Janapala et al. (2021) (34) incluyó 12 ensayos clínicos publicados entre 1996 y 2020 y concluyó que existe un nivel de evidencia grado II a favor de la eficacia de la RF. Sin embargo, los autores solo incluyeron ensayos con datos de seguimiento de al menos 6 meses y agruparon ensayos controlados con placebo y también con tratamiento activo.

En resumen, entre los ECAS incluidos en la presente revisión, cuatro de ellos (14-17) se muestran favorables a la RF como tratamiento analgésico en el síndrome facetario lumbar. Tres de ellos, sin embargo, encontraron resultados poco concluyentes como para rechazar la hipótesis nula, por lo que cabría deducir que no existe consenso sobre la eficacia del tratamiento de la denervación por radiofrecuencia de la articulación facetaria. La calidad general de la evidencia se califica de baja a moderada según algunas revisiones sistemáticas (35). No se han generado pruebas suficientes sobre la rentabilidad y las complicaciones. Otros tipos de diseños experimentales ahondan principalmente en la necesidad de una rigurosa selección de los pacientes para el procedimiento mediante una combinación de historia clínica, exploración, pruebas de imagen y bloqueo de la articulación facetaria lumbar con un anestésico local, logra resultados duraderos (36). También insisten en una denervación por radiofrecuencia anatómicamente correcta de las articulaciones cigapofisarias lumbares.

La evaluación del perfil psicológico puede ser un interesante ítem a considerar en la selección de los pacientes, así como estudios centrados en grupos de edad concretos (37) o si el síndrome de cirugía de espalda fallida puede ser considerado un factor determinante en el éxito o fracaso de la técnica, como sugieren algunos autores. Además, la realización de una RM previa al procedimiento podría influir en las expectativas y la percepción de los pacientes sobre el tratamiento. Este hecho resalta la complejidad del SFL y la necesidad de considerar

múltiples factores, incluyendo los aspectos psicológicos y las expectativas de los pacientes, en el tratamiento del dolor lumbar y particularmente del síndrome facetario.

Este trabajo presenta varias fortalezas y limitaciones que merece la pena reseñar. Entre las ventajas, destaca por recopilar la evidencia disponible centrada en ensayos clínicos controlados con placebo, además de ahondar en los resultados de revisiones sistemáticas y meta-análisis de un tema complejo y como se ha podido vislumbrar, comprometido. La revisión por tres autores diferentes sustenta la selección de los estudios incluidos.

Entre las limitaciones, cabe reseñar el limitado número de ECAC disponible, que hace de éste un terreno prolífico para investigaciones futuras; la elevada heterogeneidad en el diseño, los criterios de inclusión y las medidas de resultado evaluadas en los estudios, y la falta de información sobre variables relevantes, como la calidad de vida, además del limitado número de estudios con seguimiento superior a 1 año, lo que empaña el conocimiento de la eficacia de la RF a largo plazo. La adecuada selección de los pacientes teniendo en cuenta diferentes casuísticas (por ejemplo, por grupos etarios o teniendo en cuenta el perfil psicológico) o el abordaje guiado por imagen (tomografía computarizada, fluoroscopia, ecografía o resonancia) o mediante diversas técnicas podrían establecer indicaciones clínicas mejor definidas.

5. Conclusiones

El tratamiento con RF en SFL se muestra como una opción terapéutica validada en la actualidad, aunque requiere evidencia más contundente mediante estudios más homogéneos y de mayor calidad, que minimicen las posibles fuentes de sesgos y factores confusores y arrojen pruebas suficientes sobre la rentabilidad y las complicaciones. El manejo del dolor lumbar y particularmente del síndrome facetario supone tal complejidad que implica la necesidad de considerar múltiples factores para el análisis de la eficacia de las distintas técnicas disponibles, como la comorbilidad previa, el tiempo de evolución del dolor, los aspectos psicológicos y las expectativas de los pacientes, lo que supone un terreno fértil para futuras investigaciones.

6. Declaraciones

Agradecimientos

Este trabajo surgió como consecuencia del curso “Publicación de Artículos Biomédicos, V Ed.”, de la Universidad de Granada. Agradecimiento especial al doctor Láinez Ramos- Bossini por tutorizar y revisar el presente trabajo, siempre tratando de ayudar de manera constructiva.

Conflictos de interés

Los autores del manuscrito declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):769–81.
- Wu A, March L, Zheng X, Huang J, Wang X, Zhao J, et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med*. 2020;8(6):299–299.
- GSantiago FR, Ramos-Bossini AJL, Wáng YXJ, Zúñiga DL. The role of radiography in the study of spinal disorders. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(12):2322–55.
- Kaplan M, Dreyfuss P, Halbrook B, Bogduk N. The ability of lumbar medial branch blocks to anesthetize the zygapophysial joint. A physiologic challenge. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23(17):1847–52.
- Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology*. 2007;106(3):591–614.
- Hooten WM, Cohen SP. Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1699–718.
- Perolat R, Kastler A, Nicot B, Pellat JM, Tahon F, Attye A, et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights Imaging*. 2018;9(5):773–89.
- Van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain. A systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(18):2128–56.
- Juch JNS, Maas ET, Ostelo RWJG, George Groeneweg J, Kallewaard JW, Koes BW, et al. Effect of Radiofrequency Denervation on Pain Intensity Among Patients With Chronic Low Back Pain: The Mint Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2017;318(1):68–81.
- Baroncini A, Maffulli N, Eschweiler J, Knobe M, Tingart M, Migliorini F. Management of facet joints osteoarthritis associated with chronic low back pain: A systematic review. *Surgeon*. 2021;19(6):e512–8.
- Shih CL, Shen PC, Lu CC, Liu ZM, Tien YC, Huang PJ, et al. A comparison of efficacy among different radiofrequency ablation techniques for the treatment of lumbar facet joint and sacroiliac

- joint pain: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;195.
12. Lee DW, Pritzlaff S, Jung MJ, Ghosh P, Hagedorn JM, Tate J, et al. Latest Evidence-Based Application for Radiofrequency Neurotomy (LEARN): Best Practice Guidelines from the American Society of Pain and Neuroscience (ASPN). *J Pain Res.* 2021;14:2807–31.
 13. Contreras Lopez WO, Navarro PA, Vargas MD, Alape E, Camacho Lopez PA. Pulsed Radiofrequency Versus Continuous Radiofrequency for Facet Joint Low Back Pain: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2019;122:390–6.
 14. Nath S, Nath CA, Pettersson K. Percutaneous lumbar zygapophysial (facet) joint neurotomy using radiofrequency current, in the management of chronic low back pain: A randomized double-blind trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(12):1291–7.
 15. Tekin I, Mirzai H, Ok G, Erbuyun K, Vatanserver D. A comparison of conventional and pulsed radiofrequency denervation in the treatment of chronic facet joint pain. *Clin J Pain.* 2007;23(6):524–9.
 16. van Kleef M, Barendse GA, Kessels A, Voets HM, Weber WE, de Lange S. Randomized trial of radiofrequency lumbar facet denervation for chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 1999;24(18):1937–42.
 17. Moussa WM, Khedr W, Elsayy M. Percutaneous pulsed radiofrequency treatment of dorsal root ganglion for treatment of lumbar facet syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;199.
 18. Gallagher J, Petriccione di Vadi PL W. Radiofrequency facet joint denervation in the treatment of low back pain: a prospective controlled double-blind study to assess its efficacy. *Pain Clin.* 1994;7:193–8.
 19. Van Tilburg CWJ, Stronks DL, Groeneweg JG, Huygen FJPM. Randomised sham-controlled double-blind multicentre clinical trial to ascertain the effect of percutaneous radiofrequency treatment for lumbar facet joint pain. *Bone Jt J.* 2016;98-B(11):1526–33.
 20. Li H, An J, Zhang J, Kong W, Yun Z, Yu T, et al. Comparative efficacy of radiofrequency denervation in chronic low back pain: A systematic review and network meta-analysis. *Front Surg.* 2022;9.
 21. Janapala RN, Manchikanti L, Sanapati MR, Thota S, Abd-Elseyed A, Kaye AD, et al. Efficacy of Radiofrequency Neurotomy in Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Res.* 2021;14:2859–91.
 22. Wardhana A, Ikawaty R, Sudono H. Comparison of Radiofrequency and Corticosteroid Injection for Treatment of Lumbar Facet Joint Pain: A Meta-Analysis. *Asian J Anesthesiol.* 2022;60(2):53–60.
 23. Civelek E, Cansever T, Kabatas S, Kircelli AK, Yilmaz C, Musluman M, et al. Comparison of effectiveness of facet joint injection and radiofrequency denervation in chronic low back pain. *Turk Neurosurg.* 2012;22(2):200–6.
 24. van Wijk RMA, Geurts JWM, Wynne HJ, Hammink E, Buskens E, Lousberg R, et al. Radiofrequency denervation of lumbar facet joints in the treatment of chronic low back pain: a randomized, double-blind, sham lesion-controlled trial. *Clin J Pain.* 2005;21(4):255–9.
 25. Maas E, Ostelo R, Niemisto L, Jousimaa J, Hurri H, Malmivaara A, et al. Radiofrequency denervation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10).
 26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7).
 27. Leclaire R, Fortin L, Lambert R, Bergeron YM, Rossignol M. Radiofrequency facet joint denervation in the treatment of low back pain: A placebo-controlled clinical trial to assess efficacy. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26(13):1411–6.
 28. Kroll HR, Kim D, Danic MJ, Sankey SS, Gariwala M, Brown M. A randomized, double-blind, prospective study comparing the efficacy of continuous versus pulsed radiofrequency in the treatment of lumbar facet syndrome. *J Clin Anesth.* 2008;20(7):534–7.
 29. Song K, Li Z, Shuang F, Yin X, Cao Z, Zhao H, et al. Comparison of the Effectiveness of Radiofrequency Neurotomy and Endoscopic Neurotomy of Lumbar Medial Branch for Facetogenic Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial. *World Neurosurg.* 2019;126:e109–15.
 30. Chang MC, Cho YW, Ahn DH, Do KH. Intraarticular Pulsed Radiofrequency to Treat Refractory Lumbar Facet Joint Pain in Patients with Low Back Pain. *World Neurosurg.* 2018;112:e140–4.
 31. Leggett LE, Soril LJJ, Lorenzetti DL, Noseworthy T, Steadman R, Tiwana S, et al. Radiofrequency ablation for chronic low back pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Pain Res Manag.* 2014;19(5):e146–53.
 32. Manchikanti L, Kaye AD, Boswell MV, Bakshi S, Gharibo CG, Grami V, et al. A Systematic Review and Best Evidence Synthesis of the Effectiveness of Therapeutic Facet Joint Interventions in Managing Chronic Spinal Pain. *Pain Physician.* 2015;18(4):E535–82.
 33. Lee CH, Chung CK, Kim CH. The efficacy of conventional radiofrequency denervation in patients with chronic low back pain originating from the facet joints: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine J.* 2017;17(11):1770–80.
 34. Janapala RN, Manchikanti L, Sanapati MR, Thota S, Abd-Elseyed A, Kaye AD, et al. Efficacy of Radiofrequency

Neurotomy in Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Res.* 2021;14:2859–91.

35. Poetscher AW, Gentil AF, Lenza M, Ferretti M. Radiofrequency denervation for facet joint low back pain: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014;39(14).

36. Tomé-Bermejo F, Barriga-Martín A, Martín JLR. Identifying

patients with chronic low back pain likely to benefit from lumbar facet radiofrequency denervation: a prospective study. *J Spinal Disord Tech.* 2011;24(2):69–75.

37. Chen YS, Liu B, Gu F SL. Radiofrequency Denervation on Lumbar Facet Joint Pain in the Elderly: A Randomized Controlled Prospective Trial. *Pain Physician.* 2022;25(8):569–76.



REVISIÓN NARRATIVA

Papel de las pruebas de imagen en la detección de lesiones estructurales en primer brote psicótico

Tortosa Cámara, José^{1,*}; Bueno Caravaca, Lucía¹; Martínez de Mandojana Hernández, Ana¹

¹Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

*Autor de correspondencia: jtortosarayos@gmail.com

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Resumen

Introducción/Objetivos: La psicosis es un síntoma común y funcionalmente disruptivo. Sin embargo, su etiología y manejo siguen siendo debatidas en la práctica clínica. Las pruebas de imagen, como la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) se utilizan rutinariamente para descartar lesiones estructurales en pacientes con primer episodio psicótico (PEP), aunque su utilidad clínica es incierta.

Material y Métodos: Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica consultando artículos relevantes publicados en los últimos 4 años. Se incluyeron estudios que analizaron la asociación entre pruebas de neuroimagen y PEP, utilizando RM y/o TC. Se evaluaron los hallazgos de los estudios seleccionados y se analizó la heterogeneidad en la metodología y los resultados. Se identificaron 10 estudios relevantes sobre la asociación entre pruebas de imagen cerebral y PEP.

Resultados: Los resultados mostraron una gran heterogeneidad en la metodología de los estudios, así como en los hallazgos de las pruebas de imagen. Se observaron diferentes lesiones estructurales cerebrales en pacientes con PEP, incluyendo atrofia cerebral cortical, alteraciones de la sustancia blanca y quistes aracnoideos. Sin embargo, la interpretación de estos hallazgos fue limitada debido a la heterogeneidad en los métodos de evaluación y a los criterios de inclusión empleados.

Conclusiones: La evidencia disponible sobre la asociación entre pruebas de imagen cerebral y PEP es heterogénea y limitada. Se necesitan más estudios para comprender mejor el papel de las pruebas de imagen en la evaluación y manejo del PEP en la práctica clínica.

Palabras clave: Primer episodio psicótico, psicosis, lesión estructural, neuroimagen

Abstract

Introduction/Objectives: Psychosis is a common and functionally disruptive symptom. However, its aetiology and management remain debated in clinical practice. Imaging tests such as magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) are routinely used to rule out structural lesions in patients with first-episode psychosis (FEP), although their clinical utility is uncertain.

Material and Methods: A narrative review of the scientific literature was conducted by consulting relevant articles published in the last 4 years. Studies analysing the association between neuroimaging tests and FEP, using MRI and/or CT, were included. We assessed the findings of the selected studies and analysed heterogeneity in methodology and results. Ten relevant studies on the association between brain imaging tests and FEP were identified.

Results: The results showed a large heterogeneity in the methodology of the studies as well as in the findings of the imaging tests. Different structural brain lesions were observed in patients with FEP, including cortical brain atrophy, white matter alterations and arachnoid cysts. However, interpretation of these findings was limited due to heterogeneity in assessment methods and inclusion criteria used.

Conclusions: The available evidence on the association between brain imaging tests and FEP is heterogeneous and limited. Further studies are needed to better understand the role of imaging tests in the assessment and management of FEP in clinical practice.

Keywords: First-episode psychosis, psychosis, structural lesion, neuroimaging

1. Introducción

1.1. Conceptos clave

La psicosis es un síntoma común y funcionalmente disruptivo de diversas condiciones médicas, enfermedades neurológicas y psiquiátricas y un importante objetivo de evaluación y tratamiento en la práctica clínica (1). Este término es utilizado para describir un grupo de patologías que combinan la aparición de síntomas psiquiátricos como delirios y alucinaciones con la incapacidad para distinguir entre experiencia subjetiva y realidad. La psicosis es considerada un síntoma, pero no un diagnóstico en sí mismo (2).

Esto se ve reflejado en la 10ª Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (3). En esta edición, en vigor para la codificación de enfermedades por el Ministerio de Sanidad de España, no existe una clasificación para psicosis *per se*. Las categorías más importantes se incluyen en F20-F29, dentro de la esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y delirantes.

La psicosis puede desarrollarse a cualquier edad, desde la edad pediátrica hasta las últimas etapas de la vida (4,5). Según algunas encuestas realizadas en Reino Unido, se estima que su prevalencia es de entorno al 0,5% de la población general (6,7). Aunque en el momento actual no queda clara la relación entre psicosis y cannabis, parece que su consumo podría ser un factor de riesgo para el desarrollo y predictor de mal pronóstico de un brote psicótico (8,9).

El primer episodio psicótico (PEP) es un término que se refiere a la primera vez que una persona presenta un episodio de psicosis. Sin embargo, hay algunos inconvenientes para su aplicación. En primer lugar, la fecha de presentación del primer episodio, con frecuencia, no coincide con el momento de consulta, ya que la persona puede haber tenido síntomas psicóticos durante años sin haber acudido a un profesional. Además, un paciente puede llevar muchos años bajo tratamiento y sin remisión, aunque es importante señalar que generalmente la duración de la psicosis no tratada predice la respuesta al tratamiento (10). Por ello, cuando se hace referencia al término “primer episodio psicótico”, estamos incluyendo a un grupo heterogéneo de pacientes que abarca desde aquellos que comenzaron con su sintomatología hace varios días y no han recibido tratamiento hasta aquellos que llevan años conviviendo con ella. Esto ha llevado a que estudios previos en los que se analizaban PEP terminaran clasificando los pacientes con distintos diagnósticos entre los que el mayoritario fue el de esquizofrenia (44%)(11).

1.2. Etiología

La etiología de la psicosis actualmente es desconocida. Desde un punto de vista histórico, se ha clasificado

tradicionalmente la psicosis en orgánica y funcional. La psicosis funcional incluye trastornos sin causa estructural objetivable como la esquizofrenia o el trastorno de bipolaridad. La psicosis orgánica hace referencia a aquellas en las que es posible identificar una causa estructural y pueden ser causadas por gran variedad de condiciones médicas, incluyendo tumores cerebrales primarios y secundarios, eventos isquémicos, lesiones traumatológicas, encefalitis límbica, enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson o epilepsia del lóbulo temporal (12–14). Es importante que los clínicos consideren una causa orgánica cuando los síntomas son atípicos para un trastorno psicótico funcional, como pueden ser las alucinaciones visuales (en lugar de auditivas), desorientación o confusión (12,13). En pacientes de edad avanzada, la mayor parte de las psicosis tienen un origen orgánico (15).

1.3. Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen permiten el estudio no invasivo de la anatomía y las funciones encefálicas. Se pueden categorizar ampliamente como estructurales (RM y TC) o funcionales (RM funcional y PET). En el estudio estructural el enfoque está en la estructura anatómica para ayudar en el diagnóstico de patología intracraneal. De acuerdo con la práctica clínica diaria y teniendo en cuenta la disponibilidad de las técnicas de imagen, la TC y la RM son las pruebas de mayor interés.

La RM ofrece una resolución tisular considerablemente mayor que la TC y no emplea radiaciones ionizantes, siendo completamente segura para pacientes de riesgo como mujeres embarazadas y fetos. Además, permite detectar lesiones estructurales intracraneales con una elevada sensibilidad y especificidad, por lo que resulta de elección para fines de diagnóstico por imagen (Figura 1). En el caso de la TC, el uso de rayos X y la consecuente acumulación de radiación en el paciente hace deseable minimizar su uso, especialmente si existen alternativas que ofrezcan una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones. Sin embargo, es una técnica mucho más barata, rápida y disponible, lo cual la convierte en una técnica muy útil para descartar patología grave.

Las pruebas de imagen se extendieron a la práctica clínica a finales del siglo XX. Weinberg fue uno de los primeros autores en 1984 en plantear una lista de indicaciones para TC entre las que se incluía el PEP (16). Justificó esta recomendación basándose en las múltiples enfermedades que ocasionalmente podían presentar psicosis, es decir, las psicosis de origen orgánico. Sin embargo, los estudios de prevalencia realizados desde entonces muestran un rango de organicidad que no supera el 15% en el mejor de los casos (17).

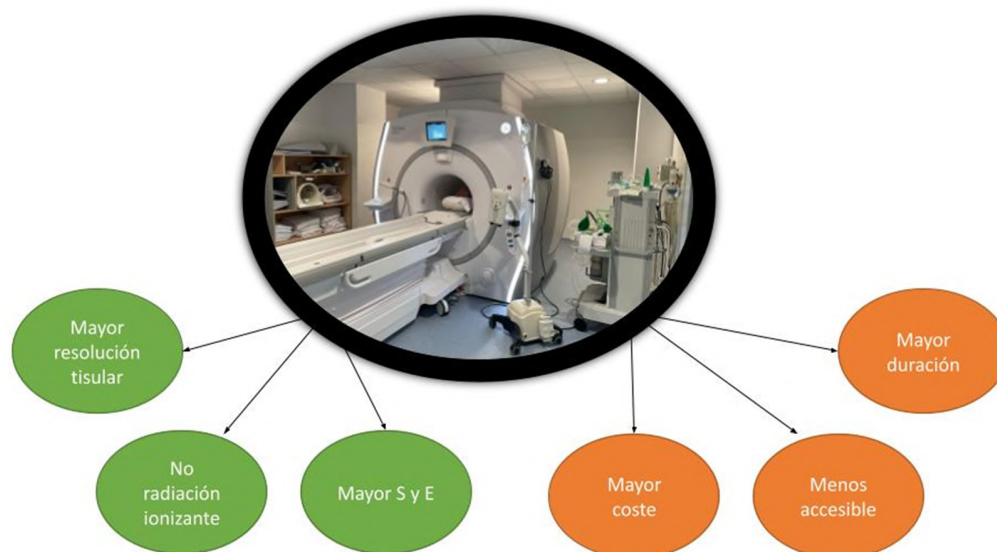


Figura 1. Ventajas y limitaciones de la resonancia magnética en la detección de lesiones estructurales intracraneales. En el esquema se muestra una RM de 3 T (Signa Architect, General Electric®) del servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

1.4. Objetivos

Ante la ausencia de consenso y dada la relevancia clínica, el objetivo de esta revisión es profundizar en el estado de la materia sobre la utilidad de las pruebas de imagen para la detección de lesiones estructurales en un primer brote psicótico.

2. Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed consultando términos MeSH apropiados. Dada la ausencia de un término MeSH que hiciera referencia a “Primer Brote Psicótico”, ya que este se engloba dentro del término “Psychotic Disorders” y es muy inespecífico, finalmente se optó por realizar la siguiente ecuación de búsqueda: “first episode” AND psychosis AND (CT OR “computed tomography” OR “magnetic resonance imaging” OR MRI OR neuroimaging). Se seleccionaron filtros temporales para analizar los resultados desde enero de 2020 con la finalidad de incluir la bibliografía más reciente. La literatura científica seleccionada para este trabajo consta fundamentalmente de artículos y revisiones científicas escritas principalmente en inglés.

Tras realizar la búsqueda, se seleccionaron los artículos más recientes y relevantes, con información más contrastada y de mayor calidad. Asimismo, se han valorado

sus respectivas bibliografías, que dieron acceso a otras publicaciones relevantes.

3. Resultados

Entre los artículos revisados existe literatura científica de muy diversa metodología: desde estudios observacionales (series de pacientes y *case reports* (18)) hasta revisiones sistemáticas y metaanálisis (19,20). De un total de 436 resultados encontrados tras aplicar la ecuación de búsqueda, se evaluaron los artículos de la Tabla 1, que resultaron de mayor interés dados los objetivos de la revisión.

A continuación, se analizó edad, edad dicotómica en función del punto de corte de los 65 años, prevalencia de diabetes, enfermedad cardíaca crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica, EPOC, gripe, indicación de vacunación frente a neumococo, infección existente, inmunodepresión y neoplasia (Tabla 2). En relación a las variables anteriormente expuestas, se realizó el test bivariante de t de Student para comprobar la asociación entre vacunación frente al neumococo previa y edad. Se realizó el test bivariante de chi-cuadrado para analizar la asociación entre vacunación frente al neumococo previa y las variables presentadas en la Tabla dos, salvo la variable edad. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Estudio	Prueba de imagen	Hallazgo
Alkan,(18)	RM	Corteza cerebral más delgada en varias regiones frontales y una menor integridad de los tractos de materia blanca en el fascículo longitudinal inferior (ILF)
Baldwin, 2022(21)	RM	Divergencias en el área superficial cortical (SA), el grosor cortical (CT), el volumen subcortical (SV) y el volumen intracraneal (ICV)
Kapici 2023 (22)	RM	Aumento de atrofia cortical generalizada
Vieira, 2021(23)	RM	Disminución de la cantidad del volumen de materia gris, en regiones fronto-temporales, insulares y occipitales. La más marcada fue en el giro recto.
Bellani, 2022 (25)	RM	Hiperintensidades en materia blanca profunda y asimetrías ventriculares.
Melo, 2022 (27)	RM, CT	Case report: Quiste aracnoideo
Pigoni 2021 (24)	RM	Grosor cortical temporal
Forbes, 2019(26)	TC, RM	Quistes pineales, posible displasia cortical, infarto vascular, hidrocefalia comunicante mínima, leucomalacia periventricular, agrandamiento de la hipófisis, posible enfermedad de Huntington, MAV, quiste aracnoideo, etc.
Kular, 2021 (20)	TC, RM	No hallazgos estructurales causales
Blackman, 2023 (19)	RM	Alteraciones de la sustancia blanca, quistes

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión narrativa.

Entre las lesiones estructurales susceptibles de ser identificadas por las pruebas de imagen seleccionadas, destacan los siguientes hallazgos: atrofia cortical en diversas localizaciones (18,21–24), alteraciones inespecíficas de la sustancia blanca (19,25) y quistes aracnoideos (19,26,27). En la revisión sistemática de Forbes (26), hay una larga lista de hallazgos encontrados en diversos estudios, entre los cuales se han señalado algunos de los más frecuentes.

4. Discusión

La gran heterogeneidad observada en la metodología de los estudios revisados supone una importante limitación en la interpretación de los hallazgos. Esta variabilidad metodológica podría influir en la consistencia y la generalización de los resultados, lo que sugiere la necesidad de cautela para extrapolar las conclusiones a diferentes contextos clínicos. Además, la diversidad en los métodos de evaluación y las diferencias en los criterios de inclusión podrían contribuir a la variabilidad observada en los hallazgos de las lesiones estructurales identificadas (19,26).

Entre dichas lesiones destacan la atrofia cortical en varias localizaciones, las alteraciones inespecíficas de la sustancia blanca y la presencia de quistes aracnoideos. Estos hallazgos podrían sugerir una asociación entre estas lesiones estructurales y trastornos psicóticos. Sin embargo, resulta difícil establecer relaciones causa-efecto entre estas y la psicosis debido a que son altamente prevalentes en la población y no se han establecido claras hipótesis biológicamente plausibles que correlacionen los hallazgos

de imagen con los trastornos psiquiátricos. Un ejemplo particularmente ilustrativo es el caso de la atrofia cortical, que es el dato más frecuentemente informado en la literatura, ya que no es posible determinar si su naturaleza es causal o secuelar (18,22,23).

Es importante señalar el paradigma que rodea al primer brote psicótico. Tal y como se comentó en la introducción de esta revisión, la psicosis es una entidad difícil de concretar en la práctica clínica, y más aún en la investigación. Ello supone que la literatura sea muy heterogénea, y que los estudios que analizan la relación entre el brote psicótico y lesiones estructurales, muchas veces lo hagan de forma diferida mediante RM y en pacientes psicóticos con enfermedades establecidas como la esquizofrenia (21). Por otra parte, cabe destacar que solo en algunos de los artículos se propone el objetivo concreto de determinar la utilidad del diagnóstico por imagen en un primer brote psicótico, con resultados contradictorios. Mientras que Blackman et al. (19) señala que un 5,9% de los pacientes con un primer episodio de psicosis tenía un hallazgo relevante en la RM (por lo que recomiendan esta técnica como parte del estudio inicial de un PEP), Forbes et al. (26) concluyen que dentro del manejo inicial deben tenerse en cuenta la historia clínica y el examen neurológico, reservando las técnicas de imagen solo para dudas diagnósticas. Kular et al. (20) rechazan su utilización de forma sistemática, si bien su estudio se plantea para población pediátrica. Estos últimos autores siguen la línea de las conclusiones de la revisión sistemática de Albon et al. (2), en la que se llevó a cabo una evaluación económica sobre la utilidad de las pruebas de imagen en un PEP. Según

esta revisión, el beneficio de realizar TC y RM de forma sistemática es muy dudoso.

En cuanto a las limitaciones de este trabajo, debe destacarse en primer lugar que se trata de una revisión narrativa. Ello implica que carece de una exhaustividad metodológica como para extraer conclusiones sólidas generalizables. En segundo lugar, la revisión solo abarca la literatura de los últimos 4 años, ya que se ha priorizado la inclusión de artículos científicos recientes. Además, no se incluyen otras pruebas de imagen, como el PET-TC. Finalmente, la heterogeneidad y limitada calidad metodológica de la mayoría de los estudios encontrados limita de manera notable las conclusiones. Por último, debe tenerse en cuenta que las lesiones encontradas son muy poco específicas y en la mayor parte de los casos, incidentales.

5. Conclusiones

Existe una importante heterogeneidad en cuanto a la evidencia disponible del papel de las pruebas de imagen en el contexto del PEP. A pesar de los hallazgos de posibles lesiones estructurales intracraneales en pacientes con PEP, la interpretación de estos hallazgos se ve limitada por la diversidad metodológica y los criterios de inclusión utilizados en los estudios revisados. Es necesario alcanzar un consenso sobre la utilidad de las pruebas de imagen en el manejo del PEP, ya que algunas investigaciones sugieren su utilidad como parte del estudio inicial y otras cuestionan su utilidad sistemática. Por lo tanto, se requiere más evidencia para comprender mejor la relación entre las lesiones estructurales cerebrales y los trastornos psicóticos, así como para determinar el papel óptimo de las pruebas de imagen en la evaluación y manejo del PEP en la práctica clínica.

Declaraciones

Agradecimientos

Agradecimientos para el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Arciniegas DB. Psychosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)* . 2015;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):715-36.
2. Albon E, Tsourapas A, Frew E, Davenport C, Oyebode F, Bayliss S, et al. Structural neuroimaging in psychosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* .2008;12(18).
3. Frankl V. CIE 10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Descripciones Clínicas y Pautas para el Diagnóstico. Madrid: MEDITOR; 1995.
4. Boeing L, Murray V, Pelosi A, McCabe R, Blackwood D, Wrate R. Adolescent-onset psychosis: Prevalence, needs and service provision. *Br J Psychiatry* . 2007;190:18-26.
5. Förstl H, Besthorn C, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Schreiter-Gasser U. Psychotic features and the course of Alzheimer's disease: relationship to cognitive, electroencephalographic and computerized tomography findings. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;87(6).
6. Jenkins R, Lewis G, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B, et al. The National Psychiatric Morbidity Surveys of Great Britain - initial findings from the Household Survey. *Psychol Med*. 1997;27(4).
7. Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M, Lee A, Meltzer H. Psychiatric morbidity among adults living in private households, 2000. *Int Rev Psychiatry* . 2003;15(1-2):65-73.
8. Hasan A, von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, et al. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(4).
9. Wright A, Cather C, Gilman J, Evins AE. The Changing Legal Landscape of Cannabis Use and Its Role in Youth-onset Psychosis. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* . 2020;29(1):145-156.
10. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: A systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9).
11. Farrow TFD, Whitford TJ, Williams LM, Gomes L, Harris AWF. Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;58(9).
12. Purdie FR, Honigman B, Rosen P. Acute organic brain syndrome: A review of 100 cases. *Ann Emerg Med*. 1981;10(9).
13. Lisanby SH, Kohler C, Swanson CL, Gur RE. Psychosis Secondary to Brain Tumor. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1998;3(1):12-22.
14. Falkai R. Differential diagnosis in acute psychotic episode. *Int Clin Psychopharmacol* . 1996;11(Suppl 2):13-7.
15. Fladby T, Schuster M, Grønli O, Sjøholm H, Løseth S, Sexton H. Organic brain disease in psychogeriatric patients: Impact of symptoms and screening methods on the diagnostic process. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12(1).

16. Weinberger DR. Brain disease and psychiatric illness: When should a psychiatrist order a CAT scan? *Am J Psychiatry* . 1984;141(12):1521-7.
17. Sommer IE, De Kort GAP, Meijering AL, Dazzan P, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, et al. How frequent are radiological abnormalities in patients with psychosis? A review of 1379 MRI scans. *Schizophr Bull*. 2013;39(4).
18. Alkan E, Davies G, Greenwood K, Evans SL. Brain structural correlates of functional capacity in first-episode psychosis. *Sci Rep*. 2020;10(1).
19. Blackman G, Neri G, Al-Doori O, Teixeira-Dias M, Mazumder A, Pollak TA, et al. Prevalence of Neuroradiological Abnormalities in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(10).
20. Kular S, Griffin K, Batty R, Hoggard N, Connolly D. The role of MRI and CT of the brain in first episodes of psychosis and behavioural abnormality. *Clin Radiol*. 2021;76(9).
21. Baldwin H, Radua J, Antoniadis M, Haas SS, Frangou S, Agartz I, et al. Neuroanatomical heterogeneity and homogeneity in individuals at clinical high risk for psychosis. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1).
22. Kapici OB, Kapici Y, Tekin A. COMPARISON OF INCIDENTAL FINDINGS OF BRAIN MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF SCHIZOPHRENIA PATIENTS, FIRST-EPISODE PSYCHOSIS PATIENTS AND HEALTHY CONTROLS. *Psychiatr Danub*. 2023;35(1).
23. Vieira S, Gong Q, Scarpazza C, Lui S, Huang X, Crespo-Facorro B, et al. Neuroanatomical abnormalities in first-episode psychosis across independent samples: A multi-centre mega-analysis. *Psychol Med*. 2021;51(2).
24. Pigoni A, Dwyer D, Squarcina L, Borgwardt S, Crespo-Facorro B, Dazzan P, et al. Classification of first-episode psychosis using cortical thickness: A large multicenter MRI study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;47:34-47.
25. Bellani M, Perlini C, Zovetti N, Rossetti MG, Alessandrini F, Barillari M, et al. Incidental findings on brain MRI in patients with first-episode and chronic psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2022;326.
26. Forbes M, Stefler D, Velakoulis D, Stuckey S, Trudel JF, Eyre H, et al. The clinical utility of structural neuroimaging in first-episode psychosis: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* . 2019;53(11):1093-1104.
27. Melo A, Santos AS. Psychotic Symptoms Associated With a Frontoparietal Arachnoid Cyst: The Role of Neuroimaging Studies in First-Episode Psychosis. *Cureus*. 2022;14(11).



REVISIÓN NARRATIVA

Pterigium poplíteo: una revisión narrativa

Comerón Franco, Rubén^{1,*}; Mozas Ballesteros, Isabel²

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

²Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada

*Autor de correspondencia: rcomeron86@correo.ugr.es

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Resumen

El síndrome de pterigium poplíteo es una rara enfermedad autosómica dominante que condiciona una deformidad en flexión de las extremidades inferiores, condicionando el desarrollo motor en el recién nacido y que se acompaña de otra serie de anomalías craneofaciales y genitourinarias. La deformidad en flexión de la rodilla puede presentar diferentes grados de severidad. La principal estructura que va a condicionar el manejo terapéutico es la longitud del nervio ciático. En pacientes con deformidades menos acusadas podremos aplicar únicamente técnicas de liberación de partes blandas. En pacientes con deformidades más severa deberán añadirse osteotomías femorales o fijación circular externa para una corrección progresiva de la extremidad. En esta revisión narrativa presentamos una perspectiva actualizada de las características de esta enfermedad, así como de su abordaje diagnóstico y terapéutico.

Palabras clave: Síndrome de pterigium poplíteo, membrana poplíteo, deformidad en flexión, Z-plastia.

Abstract

Popliteal pterygium syndrome is a rare autosomal dominant disease that causes a flexion deformity of the lower extremities, affecting motor development in the newborn and is accompanied by another series of craniofacial and genitourinary anomalies. Knee flexion deformity can have different degrees of severity. The main structure that will determine therapeutic management is the length of the sciatic nerve. In patients with less pronounced deformities we can only apply soft tissue release techniques. In patients with more severe deformities, femoral osteotomies or external circular fixation should be added for progressive correction of the limb. In this narrative review we present an updated perspective of the characteristics of this disease, as well as its diagnostic and therapeutic approach.

Keywords: Popliteal pterygium syndrome, popliteal membrane, flexion deformity, Z-plasty.

1. Introducción

El síndrome de pterigium poplíteo (SPP) es una rara alteración anatómica que se presenta como una membrana que se extiende desde el talón hasta la zona isquiática (1) y en cuyo espesor se encontrarán, en la mayor parte de las ocasiones, la arteria poplítea y el nervio ciático (Figura 1).

Las primeras referencias a este raro síndrome autosómico dominante fueron descritas en el año 1869 por Trelat. Más tarde, Gorlin en 1968 acuñó el término síndrome de *pterigium poplíteo*, en base a que era la alteración menos frecuente (2). La incidencia de esta entidad se

encuentra aproximadamente en torno a 1/300.000 recién nacidos vivos (1,3) y puede formar parte de otros síndromes polimalformativos como el síndrome de Van Der Wouden (VWS).

Estos dos cuadros clínicos presentan una alteración genética común asociada mutaciones en el gen del factor regulador de interferón 6 (IRF6), presente en el 68% de los pacientes con VWS y en el 97% de los pacientes con SPP (3), y que es la principal causa genética de labio leporino y fisura palatina (4,5). Esto ha llevado a pensar que estaríamos ante distintos grados de gravedad de una misma anomalía (4).

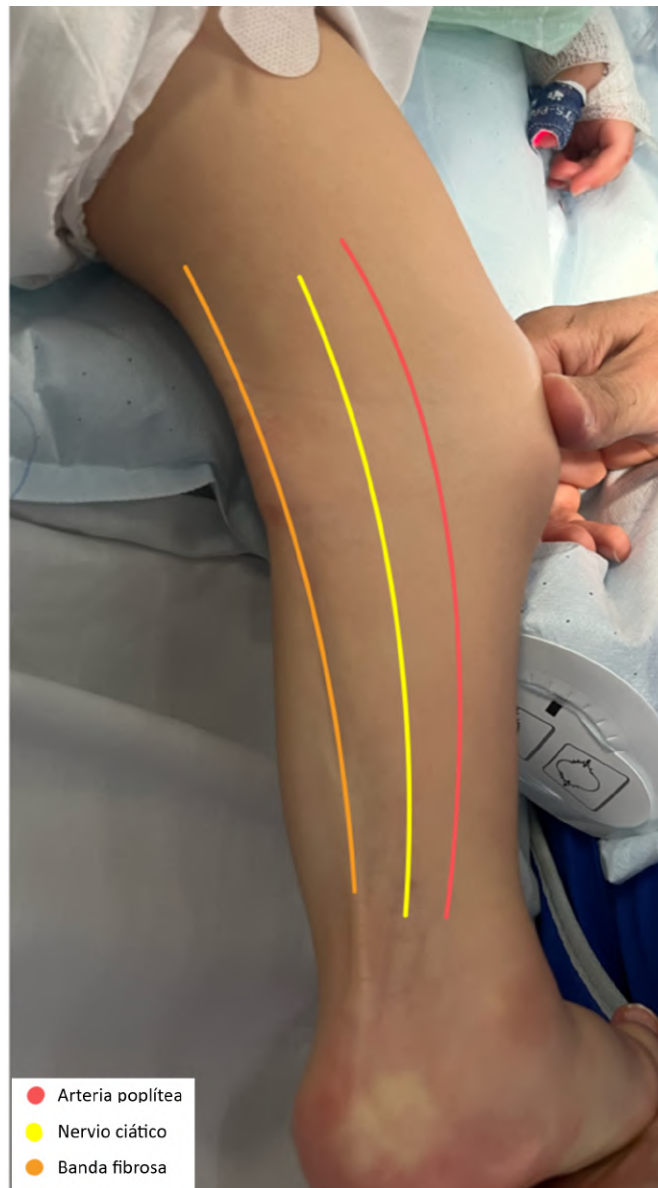


Figura 1. Diagrama de flujo teniendo en cuenta criterios de exclusión

Las teorías en cuanto a la patogenia de esta enfermedad son muy variables. Algunos autores apuntan a que podría estar en relación con una alteración microvascular que generan un edema y una alteración subsecuente epitelial que desembocaría en la generación de adherencias secundarias, aumento del tejido epitelial con afectación del tejido mesenquimal, defectos primarios del colágeno y pérdida de su capacidad apoptótica (6). Una de las últimas teorías planteadas por Sewilam M. y cols. sugieren que la alteración primaria es una agresión neurovascular que provoca un mal desarrollo del nervio durante la vida embriológica, dando lugar a la formación de un nervio corto y que dificulta el crecimiento normal de los tejidos circundantes como músculos, tendones y pliegues de la piel, que provocan todas las malformaciones anatómicas posteriores (6).

El SPP se considera una manifestación de artrogriposis y sus características clínicas son muy variables. Podremos encontrar paladar hendido (91-97%), membrana poplítea (58%), labio hendido (58%), fosas del labio inferior (46%), sindactilia (30-50%), anomalías genitales (37%), y anomalías ungueales (33%), singnatia, anquiloblefaron, y defectos de reducción digital (3,7,8). En el diagnóstico diferencial debemos tener presente una entidad con características clínicas similares pero cuyo patrón de herencia es autosómico recesivo, como es el síndrome de pterigión letal, también llamado síndrome de Bartsocas-Papas, y presenta numerosos síntomas como membranas poplíteas, hendiduras faciales, singnatia, anquiloblefaron, aplasia del pulgar, sindactilia, hipoplasia de labios mayores, microcefalia, aplasia corneal, hipoplasia de las alas nasales (9).

La mayoría de los pacientes se van a presentar como casos esporádicos, aunque en ocasiones podemos encontrar familiares del caso índice con antecedentes de paladar hendido o labio leporino, que no habrían sido identificados como portadores de este síndrome si hubieran sido los únicos sujetos afectados (10). El signo clínico más llamativo será la contractura en flexión provocada por una banda de tejido conectivo fibroso que se extiende por la parte posterior de la pierna desde la tuberosidad isquiática hasta el calcáneo (10). Esto puede condicionar una pérdida de movilidad, restringiendo el rango articular en la extensión de la rodilla y abducción y rotación de las caderas, lo cual puede afectar al desarrollo motor y la deambulación si su presentación se produce en etapas tempranas del desarrollo (6).

En aquellas situaciones en las que el paciente no disponga de antecedentes familiares que orienten el diagnóstico, han sido sugeridos, por parte de algunos autores, algunos criterios clínicos diagnósticos que apoyarían el diagnóstico del síndrome de pterigium poplíteo. Para ello debe presentar, al menos, tres de las siguientes características:

paladar hendido y/o pterigión poplíteo, anomalías genitales, conductos salivales ectópicos en el labio inferior y anomalías en dedos y uñas (11).

En general, estos pacientes tendrán un buen pronóstico, con un desarrollo cognitivo normal. Sin embargo, el pronóstico para restablecer la actividad física depende de la complejidad del caso y del éxito del procedimiento reconstructivo (6).

El propósito de esta revisión es presentar las características de esta rara enfermedad y las herramientas diagnósticas y terapéuticas con las que contamos a la hora de abordarla.

2. Material y métodos

Dos autores (RCF, IMB) realizaron de forma independiente la búsqueda de documentos relacionados con el tema en marzo de 2024. Se accedió a las principales bases de artículos científicos: Google Scholar, PubMed, Embase y Scopus. Las palabras claves incluidas en los criterios de búsqueda fueron: popliteal pterygium, popliteal pterygium syndrome, popliteal pterygium and treatment, Van Der Wouden syndrome. Los mismos autores realizaron de forma independiente el cribado inicial. Si el título y el resumen coincidían con el tema, se accedía al texto completo del artículo.

3. Diagnóstico

Como se ha comentado previamente, el síndrome de pterigium poplíteo se asocia con una mutación del gen IRF6, localizado en el cromosoma 1q32.2 (12). Aunque la mayoría de casos tienen un buen pronóstico, sin alteraciones en el desarrollo mental y con posibilidad de corregir la mayoría de las anomalías que presenta, es una enfermedad que puede asociarse con una morbilidad grave. Por ello el diagnóstico prenatal es fundamental para poder orientar y guiar el tratamiento. Dicho diagnóstico es posible mediante la secuenciación genética de genética del gen IRF6 en ADN extraído de muestras fetales obtenidas mediante muestreo de vellosidades coriónicas o amniocentesis, o diagnóstico provisional mediante ecografía fetal (12,13).

Es muy escaso el número de estudios que se han centrado en el diagnóstico prenatal mediante pruebas de imagen, principalmente ecografía, y todos ellos son serie de casos y con número muy limitado de sujetos. El más reciente fue llevado a cabo por Traisisilp K. y cols. en 2021, donde estudiaron a una paciente de 30 años con antecedentes de aborto previo y que en la semana 20 solicitó atención prenatal y detección de anomalías fetales. El estudio ecográfico demostró la

presencia de varias anomalías anatómicas como pterigium poplíteo bilateral, pie equinovaro bilateral, sindactilia, genitales ambiguos y labio leporino que llevaron a la interrupción voluntaria del embarazo por parte de la pareja. Dicho diagnóstico se corroboró posteriormente con las pruebas genéticas pertinentes que revelaron una variante patogénica heterocigótica en IRF6. Con estos datos, los autores apuntan a que la postura anormal de las extremidades inferiores, incluido el pie zambo, y la restricción del movimiento de las extremidades inferiores pueden ser uno de los datos iniciales de sospecha que nos justifique un estudio ecográfico minucioso y detallado de otros signos característicos y cuyo estudio puede estar apoyado por la ecografía 3D para una mejor visualización de las membranas poplíteas (13,14). Una vez diagnosticado, podemos apoyarnos en otras pruebas de cara a la planificación del abordaje terapéutico. Es el caso de la resonancia magnética, la cual puede ser empleada para valorar las estructuras anatómicas afectadas en este síndrome, donde podemos decir que es la prueba de elección para estudiar a aquellos pacientes en los cuáles nos planteamos realizar un abordaje quirúrgico para corregir las deformidades de las extremidades inferiores (15).

Esto fue lo que estudiaron Donnelly y cols. en 2002, quienes realizaron esta prueba de imagen a 2 niños con esta patología. Los resultados indicaron que en algunas regiones del pterigion presentaba unas características de señal similares a las del músculo estriado, lo que sugería la posibilidad de que los pterigion sean músculos anómalos con tejidos conectivos largos en forma de tendones. Además, la resonancia nos orienta sobre la disposición espacial de estructuras vasculares y nerviosas que en la mayoría de ocasiones se encontrarán en el espesor de esta banda fibrosa y que debemos de localizar en los estudios de imagen previos a la cirugía con el objetivo de no dañarlas durante el procedimiento de resección del cordón fibroso, sabiendo que normalmente estarán normoposicionados y que el nervio peroneo se encontrará frecuentemente en posición anterolateral con respecto al pterigion (15).

4. Tratamiento

Dado el amplio espectro clínico que pueden presentar los pacientes con esta enfermedad, su abordaje terapéutico se hará en función de las necesidades del paciente, es decir, a la carta (16). En el manejo inicial, deberemos intervenir sobre aquellas alteraciones que puedan suponer un riesgo para la vida del recién nacido, como puede ser la presencia de alteraciones orofaciales que comprometan la vía aérea o la correcta nutrición oral. En este sentido, la mayor parte de los casos registrados en la literatura se produce una ruptura de estas adherencias poco después del nacimiento, aunque

en muchos casos se opta por intubar asegurar la vía aérea para garantizar su permeabilidad (17), aunque en el caso del paladar hendido, este sí debe reconstruirse a lo largo del primer año de vida acompañado de un trabajo de logopedia (18).

En lo que se refiere al pterigion poplíteo el objetivo principal será restaurar una anatomía que permita el desarrollo de la bipedestación y deambulación desde temprana edad.

Dado el amplio espectro de gravedad y de deformidad que nos podemos encontrar en esta enfermedad, el abordaje deberá realizarse de forma gradual, yendo de técnicas menos cruentas en deformidades más leves y métodos más agresivos en las más graves (16).

La utilización de tratamientos conservadores como la aplicación de yesos de forma seriada se ha comprobado que no consigue reducir la deformidad y, en caso de conseguir algo de longitud en la extremidad, la retracción posterior a la retirada de la inmovilización es la norma (12,19). Se han descrito casos de pacientes con inmadurez esquelética en los que se han empleado tracciones en ambas extremidades inferiores, combinadas con inmovilización con yesos con el objetivo de reducir la deformidad cuyo resultado terminó con la amputación de la extremidad (20).

En aquellas situaciones en las que rechazamos el tratamiento conservador y decidamos un manejo más invasivo, hay que tener en cuenta que antes de realizar la intervención, debemos planificar la cirugía y valorar el estado de las estructuras nerviosas englobadas dentro del pterigion. Para ello, podemos marcar las zonas de incisión que vamos a realizar acompañado de un estudio electromiográfico que nos permita valorar el estado del nervio ciático en todo su recorrido y la localización de sus ramas. Con este fin, podemos utilizar una aguja con la que usaremos de estimulador y que nos permitirá ver las contracciones e ir localizando el recorrido del nervio (6). Además, nos podemos apoyar en pruebas de imagen como la RM que nos pueden facilitar la planificación quirúrgica y conocer la localización exacta de vasos y nervios antes de la cirugía (15).

Este es el caso de deformidades mayores, donde el manejo quirúrgico será la norma. En este punto, se puede intentar un abordaje sobre las partes blandas únicamente, mediante la realización de Z-plastia, incluyendo o no resección del cordón fibroso para minimizar la tensión sobre el nervio ciático, capsulotomías, tenotomía de isquiotibiales y tendón de Aquiles si se produce una deformidad en equino tras la liberación, seguido de inmovilización con férula para mantener la corrección (6,9,11).

Cuando nos encontramos con deformidades mayores, donde el nervio ciático estará mucho más acertado, estos

pacientes pueden requerir añadir otro tipo de técnicas como osteotomías de acortamiento femoral, osteotomía de acortamiento femoral, injertos de elongación nerviosa o una combinación de ellos (16).

Aunque los injertos nerviosos han sido otra propuesta de tratamiento en casos con importante acortamiento ciático, su uso genera cierta controversia. Hasan y cols. 2023, tras la realización de la Z-plastia y escisión de la banda fibrótica realizaron una elongación nerviosa. Para ello, se expuso el tronco ciático a nivel poplíteo y se extirpó un segmento fascicular de 8 cm del muñón distal y se suturó al muñón proximal. En el seguimiento a largo plazo los estudios de conducción nerviosa fueron deficientes, una posición del pie en equinovaro y una contractura en flexión de la rodilla de unos 30° (9).

En aquellos casos muy extremos, donde tanto la liberación de partes blandas como los diversos tipos de osteotomías preveamos que no van a ser capaces de corregir el acortamiento, podemos plantearnos realizar una elongación progresiva de la extremidad mediante fijación externa. Salignac y cols. en 2009 publicaron una serie de casos tratados mediante técnica de Ilizarov, donde los pacientes tenían contractura en flexión >90°. Lograron la extensión completa en todos los casos, aunque en varios de ellos hubo una recurrencia de la contractura en flexión que obligó a repetir el mismo procedimiento. Entre las complicaciones encontradas durante el procedimiento describen equinismo, fractura diafisaria de fémur y tibia y luxación posterior de la tibia (21).

5. Conclusión

El síndrome de pterigium poplíteo es una rara enfermedad que puede presentar muchas manifestaciones clínicas, donde atenderemos en primer lugar aquellas que puedan comprometer la vida del paciente. Dentro del amplio espectro clínico del paciente debemos evaluar el grado de deformidad que presenta y en función de ello decidir el tratamiento más adecuado a las necesidades del paciente. En este proceso no debemos olvidar que disponemos de herramientas diagnósticas como la RM que nos pueden ayudar a planificar la cirugía disminuyendo el riesgo de lesionar estructuras vasculares posteriormente durante la cirugía.

Declaraciones

Agradecimientos

Especial mención al Dr. Bossini por su implicación, apoyo y las infinitas ganas que tiene siempre de sacar lo mejor de cada alumno.

A toda la unidad de traumatología infantil de HUVN por el cariño, la ilusión con la que nos reciben y la confianza que siempre tienen en todos los residentes que pasamos por sus manos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses ni haber recibido financiación externa en en la elaboración de este trabajo.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Mahalik SK, Menon P. Popliteal pterygium syndrome. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2010;15(3):110–1.
2. Bennun RD, Stefano E, Moggi LE. Van der woude and popliteal pterygium syndromes. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2018;29(6):1434–6.
3. Dobs M, Ghamry MA, Anvekar P, Lohana P, Ali SR. Popliteal Pterygium With Van Der Woude Syndrome. *Cureus.* 2021.
4. Reardon JB, Brustowicz KA, Marrinan EM, Mulliken JB, Padwa BL. Anatomic severity, midfacial growth, and speech outcomes in van der woude/popliteal pterygium syndromes compared to nonsyndromic cleft lip/palate. *Cleft Palate-Craniofacial Journal.* 2015;52(6):676–81.
5. Leslie EJ, Standley J, Compton J, Bale S, Schutte BC, Murray JC. Comparative analysis of IRF6 variants in families with Van der Woude syndrome and popliteal pterygium syndrome using public whole-exome databases. *Genetics in Medicine.* 2013;15(5):338–44.
6. Sewilam M, Hassan AS, Shoaib A, Alrayes M. Surgical Correction of Popliteal Pterygium with Serial Splinting: A Case Report and Review of Literature. Vol. 9, *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open.* Lippincott Williams and Wilkins; 2021.
7. Venkata Mahipathy SRR, Durairaj AR, Sundaramurthy N, Ramachandran M. Popliteal pterygium syndrome: A rare syndrome. Vol. 51, *Indian Journal of Plastic Surgery.* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2018. p. 248–50.
8. Qasim M, Shaukat M. Qasim et al, Popliteal pterygium syndrome Popliteal Pterygium Syndrome: A Rare Entity [Internet]. 2012. Available from: <http://www.apsjcaserep.com>
9. Hasan M, Muhammad H, Cein CR, Ahmad H, Nata Baskara AAN. Orthopedic Surgical Management of Complicated Congenital Popliteal Pterygium Syndrome: A Case Report. *Orthop Res Rev.* 2023;15:47–57.
10. Froster-Iskenius UG. Popliteal pterygium syndrome. *J Med Genet.* 1990;27(5):320–6.

11. Spencer LS de B, Gondim DD, Alves RV, Silva RBHDD, Lopes VDF. Popliteal pterygium syndrome: case report and literature review Síndrome do pterígio poplíteo: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Cir Plást.* 2012;27(3):482–6.
12. Lees MM, Winter RM, Malcolm S, Saal HM, Chitty L. Popliteal pterygium syndrome: a clinical study of three families and report of linkage to the Van der Woude syndrome locus on 1q32. *J Med Genet.* 1999;36(12):888–92.
13. Traisisilp K, Luewan S, Sirilert S, Jatavan P, Tongsong T. Case report prenatal sonographic and molecular genetic diagnosis of popliteal pterygium syndrome. *Diagnostics.* 2021;11(10).
14. Perrotin F, Haddad G, Ás Guichet A, Paillet C, Moraine C, Body G. Prenatal ultrasonographic diagnosis of the popliteal pterygium syndrome. *Prenat Diagn.* 2000;20(6):501–4.
15. Donnelly LF, Emery KH, Do TT. MR Imaging of Popliteal Pterygium Syndrome in Pediatric Patients. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2002;178(5):1281–4. Available from: www.ajronline.org
16. Parikh SN, Crawford AH, Do TT, Roy DR. Popliteal pterygium syndrome: implications for orthopaedic management. *Journal of Pediatric Orthopaedics.* 2004;13:197–201.
17. Posey JE, Dariya V, Edmonds JL, Lee EI, Probst FJ, Premkumar MH. Syngnathia and obstructive apnea in a case of popliteal pterygium syndrome. *Eur J Pediatr.* 2014;173(12):1741–4.
18. Karmakar S, Mishra B. A Neglected Case of Popliteal Pterygium Syndrome Presenting in Adulthood. *Clinical Medical Image Library.* 2020 Oct 26;6(4).
19. Frohlich GS, Starzer KL, Tortora JM. Popliteal pterygium syndrome: Report of a family. *J Pediatr.* 1977;90(1):91–3.
20. Hecht F, Jarvinen JM, Portland M. Heritable dysmorphic syndrome normal intelligence itb. *The Journal of PEDIATRICS.* 1967.
21. Solignac N, Vialle R, Thévenin-Lemoine C, Damsin JP. Popliteal pterygium knee contracture: Treatment with the Ilizarov technique. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research.* 2009;95(3):196–201.



REVISIÓN NARRATIVA

Eficacia y seguridad de los psicodélicos clásicos en la prevención y tratamiento de cefaleas: una revisión narrativa

Navarro Sánchez, Francisco^{1,*}

¹Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

*Autor de correspondencia: franavarros95@gmail.com

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Resumen

Introducción: Las cefaleas, incluidas las migrañas y las cefaleas en racimo, son trastornos neurológicos prevalentes y debilitantes. Los tratamientos convencionales en ocasiones proporcionan un alivio inadecuado o tienen efectos secundarios indeseables. Investigaciones emergentes sugieren un papel potencial de las sustancias psicodélicas en el tratamiento y la prevención de las cefaleas. El objetivo de esta revisión narrativa explora las pruebas con respecto a la eficacia y seguridad de los compuestos psicodélicos para tratar las cefaleas y analiza los posibles mecanismos de acción.

Material y Métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva de bibliografía científica en PubMed y Google Scholar. Los términos de búsqueda incluyeron "psychedelics", "migraine", "cluster headache", "headache treatment" y "headache prevention".

Resultados/Discusión: Los resultados preliminares indican que los psicodélicos como la psilocibina, la dietilamida del ácido lisérgico y la dimetiltryptamina pueden reducir la frecuencia y la intensidad de las cefaleas, especialmente en los casos resistentes al tratamiento. Los posibles mecanismos de acción probablemente impliquen la modulación de los receptores de serotonina y efectos antiinflamatorios. Aunque prometedora, la investigación en esta área sigue siendo limitada, tanto en alcance como en seguridad.

Conclusiones: El uso de psicodélicos en el tratamiento de las cefaleas constituye un potencial enfoque terapéutico novedoso. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos rigurosos con muestras de mayor tamaño y seguimiento a largo plazo para establecer la eficacia definitiva, optimizar las estrategias de dosificación y evaluar exhaustivamente los perfiles de seguridad. También se debería investigar qué subtipos específicos de cefalea pueden beneficiarse más de la terapia asistida por psicodélicos.

Palabras clave: Psicodélicos, cefalea, migraña, cefalea en racimos, tratamiento, seguridad

Abstract

Introduction: Headaches, including migraines and cluster headaches, are prevalent and debilitating neurological disorders. Conventional treatments sometimes provide inadequate relief or have undesirable side effects. Emerging research suggests a potential role for psychedelics in the treatment and prevention of headaches. The aim of this narrative review explores the evidence regarding the efficacy and safety of psychedelic compounds for treating headaches and discusses potential mechanisms of action.

Material and Methods: An exhaustive search of scientific literature was conducted in databases such as PubMed and Google Scholar. Search terms included "psychedelics," "migraine," "cluster headache," "headache treatment," and "headache prevention."

Results/Discussion: Preliminary results indicate that psychedelics such as psilocybin, lysergic acid diethylamide, and dimethyltryptamine may reduce the frequency and intensity of headaches, especially in treatment-resistant cases. Possible mechanisms of action likely involve modulation of serotonin receptors and anti-inflammatory effects. Although promising, research in this area remains limited in terms of both scope and safety data.

Conclusions: The use of psychedelics in the treatment of headaches is a potentially novel therapeutic approach. However, rigorous clinical trials with larger sample sizes and long-term follow-up are needed to establish ultimate efficacy, optimize dosing strategies, and comprehensively evaluate safety profiles. Research should also be done on which specific subtypes of headache may benefit most from psychedelic-assisted therapy.

Keywords: Psychedelics, headache, migraine, cluster headache, treatment, safety

1. Introducción

1.1. Cefaleas: Introducción y tratamientos emergentes

Las cefaleas figuran entre las enfermedades neurológicas más prevalentes y debilitantes. Las migrañas por sí solas afectan a más de mil millones de personas en todo el mundo, lo que repercute significativamente en la calidad de vida, la productividad y los costes sanitarios (1). Las cefaleas en racimo, aunque menos frecuentes, están ampliamente reconocidas como uno de los dolores más insoportables que puede sufrir una persona. Su naturaleza episódica o crónica crea un ciclo de dolor e incapacidad para quienes las padecen (2).

A pesar de los avances en la medicina de las cefaleas, una proporción considerable de pacientes no consigue un alivio satisfactorio con los tratamientos convencionales. Muchos medicamentos conllevan efectos secundarios, y quienes padecen cefaleas graves o refractarias pueden obtener beneficios limitados incluso con los regímenes terapéuticos más agresivos (3). La frustración que producen las opciones terapéuticas inadecuadas alimenta una búsqueda de alternativas que se orienta cada vez más hacia terapias no convencionales.

Entre los enfoques emergentes, ha llamado la atención una clase de sustancias hasta ahora poco investigadas: los psicodélicos. Los psicodélicos clásicos, como la psilocibina (presente en las "setas mágicas"), la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y la dimetiltriptamina (DMT), son conocidos por sus potentes efectos sobre la conciencia, que incluyen profundas alteraciones de la percepción, el pensamiento y las emociones (4). Estos compuestos, históricamente estigmatizados y a menudo asociados a un uso recreativo, están experimentando ahora un renacimiento científico como posibles tratamientos para diversas enfermedades mentales (5).

Cada vez hay más pruebas, principalmente procedentes de casos aislados y estudios observacionales, que apuntan a un posible papel terapéutico de los psicodélicos en los trastornos de cefalea. Esta revisión narrativa pretende examinar el panorama actual de la investigación de los psicodélicos en el tratamiento de las cefaleas. Se centrará en sus posibles mecanismos de acción, una evaluación crítica de las pruebas existentes, su perfil de seguridad y los retos y consideraciones en torno a la investigación futura y su eventual integración en la práctica clínica.

1.2. Psicodélicos: Breve descripción y posibles mecanismos

Los psicodélicos son sustancias psicoactivas que alteran el estado de conciencia de un individuo. Los psicodélicos clásicos, como la psilocibina, el LSD y el DMT, ejercen sus

efectos principalmente a través del agonismo del receptor de serotonina 2A (5-HT_{2A}) (4). Estos receptores tienen una amplia distribución en el cerebro, incluyendo áreas fuertemente implicadas en el procesamiento del dolor, la regulación del estado de ánimo y la cognición de orden superior (3). La compleja interacción entre la activación del receptor 5-HT_{2A} inducida por los psicodélicos y los subsiguientes efectos secundarios da lugar a las distorsiones perceptivas características, los cambios emocionales y el potencial para un cambio terapéutico duradero. Aunque los mecanismos exactos a través de los cuales los psicodélicos podrían influir en los trastornos de cefalea son objeto de investigación, existen varias hipótesis plausibles (Figura 1):

- **Modulación de las vías del dolor:** Los receptores 5-HT_{2A} desempeñan un papel en la compleja neurobiología de la señalización del dolor. Los psicodélicos, al interactuar con estos receptores, podrían interrumpir la transmisión del dolor y alterar su percepción (3).
- **Efectos antiinflamatorios:** Cada vez se reconoce más que la neuroinflamación puede contribuir a ciertos trastornos del dolor de cabeza. Algunas evidencias sugieren que los psicodélicos pueden poseer propiedades antiinflamatorias, que podrían desempeñar un papel en la mitigación de la frecuencia o gravedad del dolor de cabeza (4).
- **Efectos psicológicos:** Las profundas experiencias psicológicas inducidas por los psicodélicos pueden provocar cambios duraderos en la perspectiva, el procesamiento emocional y la autoconciencia. En el contexto de las cefaleas crónicas, estos cambios pueden ayudar a romper patrones de pensamiento inadaptados, reducir la ansiedad anticipatoria asociada a los ataques y mejorar los mecanismos generales de afrontamiento (5).

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia y la seguridad de los psicodélicos en el tratamiento de la cefalea.

2. Material y métodos

2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, PsycINFO y Web of Science. Los términos de búsqueda incluyeron varias combinaciones de las siguientes palabras clave: "psychedelic", "psilocybin", "LSD", "DMT", "ayahuasca", "headache", "migraine", "cluster headache", "treatment" and "therapy". Se identificaron artículos relevantes adicionales mediante referencias bibliográficas cruzadas de los estudios incluidos.

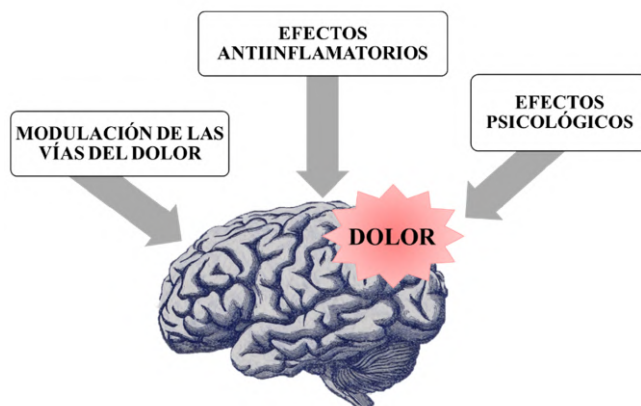


Figura 1. Posibles mecanismos a través de los cuales los psicodélicos podrían influir en los trastornos de cefalea.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron los estudios que cumplían estos criterios:

- Tipos de estudios: artículos de investigación revisados por pares (incluidos estudios observacionales, informes de casos y ensayos clínicos), revisiones sistemáticas y metanálisis.
- Población: adultos con diagnóstico de cualquier trastorno primario de cefalea (migraña, cefalea en racimos, cefalea de tipo tensional u otras cefaleas primarias menos frecuentes).
- Intervención: el uso de cualquier sustancia psicodélica (psilocibina, LSD, DMT, ayahuasca, etc.) para el tratamiento o la prevención de las cefaleas.
- Idioma: estudios publicados en inglés.

Se excluyeron los estudios que:

- Se centraban únicamente en modelos animales.
- Exploraban los psicodélicos para dolencias que no fueran cefaleas.
- Eran artículos de opinión, comentarios o editoriales sin datos originales

2.3. Extracción y análisis de datos

Se examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes de los artículos identificados. Se recuperaron los textos completos de los artículos potencialmente relevantes y se evaluó su elegibilidad en base a los criterios de inclusión/exclusión. La extracción de datos incluyó información sobre el diseño del estudio, las características de los participantes, el tipo de intervención psicodélica, la dosificación, los resultados evaluados, los hallazgos principales y los datos de seguridad y eventos adversos. Se utilizó un enfoque de síntesis narrativa para analizar los hallazgos e identificar los temas clave.

3. Resultados

3.1. Eficacia de los psicodélicos en la cefalea en racimo

Las señales más sólidas de eficacia potencial surgen del contexto de las cefaleas en racimos. Numerosos testimonios de pacientes y varios estudios observacionales han documentado la capacidad de la psilocibina y el LSD para interrumpir los ataques agudos de cefaleas en racimo y promover largos periodos de remisión (6). Aunque los mecanismos siguen siendo objeto de investigación, estas observaciones plantean la interesante posibilidad de que los psicodélicos puedan actuar más allá del mero alivio sintomático y ofrecer un potencial efecto modificador de la enfermedad en esta afección notoriamente difícil de tratar. Este potencial se alinea con los profundos cambios neuroplásticos atribuidos a los psicodélicos, que podrían conducir a alteraciones en los procesos neurobiológicos subyacentes que provocan las cefaleas en racimos (5).

Entre los estudios más importantes al respecto, Sewell et al. (2006) (6) observaron una respuesta positiva en dos pacientes con cefalea en racimos tratados con psilocibina o LSD, los dolores de cabeza disminuyeron en frecuencia e intensidad, y la duración de los ataques se redujo. Schindler et al. (2020) (7) revisaron 22 estudios que analizaban el uso de psicodélicos como la psilocibina, el LSD y la ayahuasca para la cefalea en racimos; los estudios mostraron resultados positivos en la mayoría de los casos, con una reducción significativa en la frecuencia e intensidad de los dolores de cabeza. Schindler et al. (2022) (8) no encontraron una diferencia significativa en la disminución de los dolores de cabeza entre el grupo que recibió psilocibina y el grupo que recibió placebo, sin embargo, algunos participantes del grupo de psilocibina reportaron mejoras que duraron más allá de la fase de tratamiento activo. Martin K. Madsen et al. (2022) (9) observaron que la frecuencia de ataques

de cefalea se redujo significativamente tras el tratamiento con psilocibina; observaron cambios en la conectividad entre el hipotálamo y otras regiones cerebrales que se correlacionaron con la reducción en la frecuencia de los ataques.

3.1. Eficacia de los psicodélicos en la migraña

Las pruebas relativas al uso de psicodélicos para las migrañas están menos desarrolladas, pero no dejan de ser intrigantes. Las encuestas indican que los pacientes con migraña perciben beneficios de las experiencias con psicodélicos, principalmente en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia y la gravedad del dolor de cabeza (10). Ensayos clínicos recientes dan más credibilidad a esta noción, demostrando una disminución de los días de migraña tras la administración de psilocibina (7,11). Aunque alentador, es importante tener en cuenta que estos estudios emplearon dosis relativamente bajas de psilocibina y que se necesitan más investigaciones que exploren la relación dosis-respuesta en pacientes con migraña.

Entre los estudios más importantes al respecto, Schindler et al. (2021) (7) investigaron si puede ayudar a reducir la frecuencia y severidad de las migrañas; los participantes que recibieron psilocibina experimentaron una disminución notable de sus migrañas en las semanas después del tratamiento. Lawrence (2023) (12) publicó un estudio de caso que sugiere que la psilocibina podría ser útil como tratamiento abortivo de las migrañas (detener un ataque una vez iniciado). Schindler et al. (2023) (11) realizaron un estudio piloto de fase 2 evaluando la seguridad y la eficacia de una dosis única de psilocibina en el tratamiento de la migraña episódica; El estudio incluyó a 30 adultos con migraña episódica, y los resultados mostraron que la psilocibina fue segura y bien tolerada, los participantes que recibieron psilocibina experimentaron una reducción significativa en la frecuencia e intensidad de las migrañas, en comparación con el grupo placebo. Además, la psilocibina también mostró una tendencia a mejorar otros síntomas asociados a la migraña, como náuseas y vómitos. Cavarra et al. (2024) (13) hicieron un estudio basado en encuestas que exploró el uso y los efectos analgésicos percibidos de los psicodélicos en personas que sufren de condiciones de dolor crónico, incluyendo fibromialgia, artritis, migraña, cefalea tensional y ciática; una parte significativa de los participantes informó haber experimentado algún grado de alivio del dolor después de usar psicodélicos.

4. Discusión

El creciente número de investigaciones, aunque en gran parte compuestas por estudios preliminares y casos aislados o series de casos pequeñas, sugiere que los psicodélicos pueden ser prometedores como vía terapéutica

para los trastornos de cefalea. Este cauto optimismo debe atemperarse con una evaluación crítica de la base de pruebas actual, las limitaciones metodológicas y las complejidades inherentes y los riesgos potenciales asociados a esta clase única de sustancias.

Aunque los datos tanto para la cefalea en racimos como para la migraña justifican un cauto entusiasmo, hay que tener en cuenta varias advertencias cruciales. Gran parte de las pruebas existentes se basan en datos autodeclarados u observaciones en entornos no controlados, lo que introduce posibles sesgos. La falta de estandarización en cuanto al tipo de psicodélico utilizado, los regímenes de dosificación, la frecuencia de administración y el papel de la psicoterapia junto con el uso de psicodélicos complica aún más la interpretación de los resultados. Será esencial realizar ensayos más amplios, aleatorizados y controlados con placebo para establecer la verdadera eficacia y los parámetros óptimos de tratamiento.

Además, es crucial abordar la posibilidad de que la profunda experiencia psicológica inducida por los psicodélicos pueda desempeñar un papel significativo en los beneficios terapéuticos percibidos. El efecto de expectativa, alimentado por la creciente narrativa en torno a los beneficios potenciales de estas sustancias, podría influir significativamente en las expectativas de los pacientes y en el posterior informe de resultados. Los estudios futuros deben incorporar cuidadosos controles metodológicos para separar los posibles efectos farmacológicos de los psicodélicos de la influencia de la experiencia psicológica y el contexto circundante.

Igualmente, mantener el cegamiento en los estudios psicodélicos es notoriamente difícil debido a los efectos manifiestos sobre la percepción y la conciencia. Aunque no es imposible, requiere enfoques creativos para minimizar posibles sesgos en la evaluación de los resultados (14).

En general, las señales emergentes respecto a la eficacia en el contexto de las cefaleas, en particular para las cefaleas en racimos, justifican firmemente la investigación continua y rigurosa. Sin embargo, es igualmente importante proceder con una perspectiva equilibrada, reconociendo las limitaciones e incertidumbres actuales que rodean el uso de psicodélicos para las cefaleas.

En cuanto al perfil de seguridad de los psicodélicos en el contexto del tratamiento de las cefaleas es una cuestión compleja y polifacética que requiere un examen minucioso. A corto plazo, los psicodélicos pueden inducir una serie de efectos transitorios. Entre ellos se incluyen alteraciones perceptivas, cambios en el estado de ánimo (que pueden implicar un aumento de la ansiedad o disforia) y, con menor frecuencia, confusión o desorientación (4). Es importante tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan reacciones psicológicas graves, como la

aparición de psicosis, aunque es poco frecuente, sobre todo en personas ya vulnerables (5,15).

Estos riesgos agudos ponen de relieve dos consideraciones clave en materia de seguridad. En primer lugar, la importancia primordial de contar con procedimientos de detección rigurosos para identificar a las personas que puedan presentar un mayor riesgo de reacciones psicológicas adversas. En segundo lugar, la administración de psicodélicos, si se considera apropiada, debe realizarse exclusivamente en entornos seguros y controlados, con profesionales formados a mano para ofrecer apoyo y orientación (15).

La seguridad a largo plazo de los psicodélicos, específicamente en el contexto de la exposición repetida necesaria para el tratamiento del dolor de cabeza, es menos conocida. Aunque algunos estudios sugieren un perfil de seguridad globalmente favorable en poblaciones que buscan psicoterapia asistida por psicodélicos para otras enfermedades mentales (5,16,17), se necesitan investigaciones específicas que examinen los efectos a largo plazo en una población con cefaleas.

4.1. Futuras líneas de investigación

Para determinar la verdadera eficacia de los psicodélicos en los trastornos de cefalea es necesario explorar cuidadosamente varias áreas clave:

Dosificación óptima y protocolos de tratamiento: En la actualidad, hay poco consenso sobre el tipo ideal de psicodélico, la dosis, la vía de administración o la frecuencia de las sesiones de tratamiento para un beneficio óptimo en el dolor de cabeza. Los estudios controlados de dosis-respuesta serán cruciales para determinar tanto la dosis mínima eficaz como el potencial de cualquier efecto techo. Además, podría ser valiosa la investigación que explore si un régimen sostenido de dosis bajas podría ofrecer una alternativa a sesiones menos frecuentes de dosis altas (15).

El papel de la psicoterapia: El potencial terapéutico de los psicodélicos suele atribuirse a la combinación de sus efectos farmacológicos y la experiencia psicológica que catalizan. La integración de sesiones psicoterapéuticas preparatorias, el apoyo durante la experiencia psicodélica y la integración posterior a la sesión pueden ayudar a los pacientes a procesar y maximizar los beneficios potenciales (18). Es necesario investigar para determinar el tipo y el alcance ideales de los complementos psicoterapéuticos del tratamiento psicodélico de las cefaleas.

Biomarcadores y predictores de respuesta: La identificación de marcadores biológicos o características clínicas que predigan respuestas positivas al tratamiento psicodélico podría suponer un avance significativo en este campo. Esto permitiría enfoques de tratamiento

más personalizados, maximizando potencialmente los beneficios y minimizando los riesgos para los pacientes individuales (19).

4.2. Limitaciones

Esta revisión narrativa presenta ciertas limitaciones. La principal limitación de este estudio reside en el número limitado de investigaciones publicadas sobre el tema. Esto dificulta la obtención de conclusiones generales y sólidas, ya que los resultados podrían verse afectados por el azar o por características específicas de los estudios incluidos. Además, muchos de los estudios considerados presentan tamaños muestrales pequeños. Esto reduce la precisión de las estimaciones y aumenta la probabilidad de errores aleatorios. Como consecuencia, los resultados podrían no ser replicables en estudios posteriores con muestras más grandes. El sesgo de publicación también puede conducir a una sobrerrepresentación de los estudios con resultados positivos. En conjunto, las limitaciones mencionadas anteriormente sugieren que las conclusiones del estudio deben interpretarse con cautela.

5. Conclusiones

La posible eficacia terapéutica de los psicodélicos en los trastornos de cefalea, en particular las cefaleas en racimos, es una vía convincente que merece una exploración rigurosa. Aunque las pruebas preliminares despiertan esperanzas, establecer la verdadera eficacia y los protocolos de tratamiento óptimos requiere un enfoque de investigación polifacético. Esto debe incluir ensayos bien controlados, exploración de regímenes de dosificación y complementos psicoterapéuticos, y el desarrollo de estrategias para superar los desafíos únicos de estudiar esta notable clase de sustancias.

Declaraciones

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789.
2. Wei DYT, Yuan Ong JJ, Goadsby PJ. Cluster Headache: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Features, and

Diagnosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2018;21(Suppl 1):S3.

3. Lund NLT, Petersen AS, Fronczek R, Tfelt-Hansen J, Belin AC, Meisingset T, et al. Current treatment options for cluster headache: limitations and the unmet need for better and specific treatments—a consensus article. *J Headache Pain.* 2023;24(1):121.

4. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):264–355.

5. Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics.* 2017;14(3):734–40.

6. Sewell RA, Halpern JH, Pope HG. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology.* 2006;66(12):1920–2.

7. Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, Luddy C, Flynn LT, Lindsey H, et al. Exploratory Controlled Study of the Migraine-Suppressing Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):534–43.

8. Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, Luddy C, Flynn LT, Zhu Y, et al. Exploratory investigation of a patient-informed low-dose psilocybin pulse regimen in the suppression of cluster headache: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2022;62(10):1383–94.

9. Madsen MK, Petersen AS, Stenbaek DS, Sørensen IM, Schiønning H, Fjeld T, et al. Psilocybin-induced reduction in chronic cluster headache attack frequency correlates with changes in hypothalamic functional connectivity [Preprint].

10. Schindler EAD, Gottschalk CH, Weil MJ, Shapiro RE, Wright DA, Sewell RA. Indoleamine Hallucinogens in Cluster Headache: Results of the Clusterbusters Medication Use Survey. *J Psychoactive Drugs.* 2015;47(5):372–81.

11. Schindler EAD. The Potential of Psychedelics for the Treatment of Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2023;27(9):489–95.

12. Lawrence DW. Self-administration of Psilocybin for the Acute Treatment of Migraine: A Case Report. *Innov Clin Neurosci.* 2023;20(7-9):37–39.

13. Cavarra M, Mason NL, Kuypers KPC, Bonnelle V, Smith WJ, Feilding A, et al. Potential analgesic effects of psychedelics on select chronic pain conditions: A survey study. *Eur J Pain.* 2024;28(1):153–65.

14. Muthukumaraswamy SD, Forsyth A, Lumley T. Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(9):1133–52.

15. Feduccia A, Agin-Liebes G, Price CM, Grinsell N, Paradise S, Rabin DM. The need for establishing best practices and gold standards in psychedelic medicine. *J Affect Disord.* 2023;332:47–54.

16. Kaminski D, Reinert JP. The Tolerability and Safety of Psilocybin in Psychiatric and Substance-Dependence Conditions: A Systematic Review. *Ann Pharmacother.* 2023.

17. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol.* 2022;36(2):151–8.

18. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry.* 2020;177(5):391–410.

19. Wall MB, Harding R, Zafar R, Rabiner EA, Nutt DJ, Erritzoe D. Neuroimaging in psychedelic drug development: past, present, and future. *Mol Psychiatry.* 2023;28(9):3573.



REVISIÓN NARRATIVA

Perfusión por resonancia magnética en el diagnóstico de tumores del sistema nervioso central: una revisión narrativa

Pérez García, Francisco Javier^{1,*}; Crespo Balbuena, Mónica¹; Morillo Gil, Antonio Jesús¹

¹Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

*Autor de correspondencia: fjavier.pgx@gmail.com

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Resumen

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) constituyen un grupo de neoplasias heterogéneas con importante morbimortalidad. En particular, los gliomas, que constituyen aproximadamente el 30% de todos los tumores cerebrales primarios y el 80% de los malignos, representan un considerable desafío diagnóstico debido a su variabilidad en cuanto a etiología, clasificación histológica y composición genética. En estas neoplasias es necesario establecer un diagnóstico preciso, diferenciándolo de otras estirpes tumorales, y analizar la presencia de algunas mutaciones como la mutación IDH, la codeleción 1p/19q y la metilación del promotor MGMT, ya que condicionan el pronóstico y la planificación de tratamiento. Para ello generalmente se recurre a una biopsia estereotáctica, que conlleva una considerable morbimortalidad. En este contexto, la resonancia magnética (RM) puede constituir una solución para filiar adecuadamente los gliomas (y otros tumores cerebrales) de manera no invasiva. En particular, las secuencias de perfusión representan un abordaje prometedor en el diagnóstico prequirúrgico y la caracterización de los tumores cerebrales, proporcionando información detallada sobre las propiedades vasculares de estos tumores. Esta revisión narrativa sintetiza el estado actual del conocimiento respecto a la utilidad de la imagen de perfusión por RM (concretamente, la denominada perfusión DSC) en el diagnóstico de los gliomas. Además, se revisan otras secuencias existentes como las secuencias DCE y ASL, y se destacan aspectos novedosos como las aplicaciones de inteligencia artificial. Con ello se pretende ofrecer una panorámica práctica sobre la utilidad de las secuencias de perfusión en el abordaje de los tumores del SNC, particularmente de los gliomas, y revisar sus limitaciones, aplicaciones y perspectivas de investigación futura.

Palabras clave: tumor, sistema nervioso central, glioma, resonancia magnética, perfusión

Abstract

Tumors of the central nervous system (CNS) constitute a group of heterogeneous neoplasms with significant morbidity and mortality. Specifically, gliomas, which make up approximately 30% of all primary brain tumors and 80% of malignant ones, present a considerable diagnostic challenge due to their variability in etiology, histological classification, and genetic composition. In these neoplasms, it is necessary to establish an accurate diagnosis, distinguishing them from other tumor types, and to analyze the presence of certain mutations such as IDH mutation, 1p/19q codeletion, and MGMT promoter methylation, as they influence prognosis and treatment planning. Typically, stereotactic biopsy is used for this purpose, which carries significant morbidity and mortality. In this context, magnetic resonance imaging (MRI) may offer a non-invasive solution to accurately characterize gliomas (and other brain tumors). Specifically, perfusion sequences represent a promising approach in pre-surgical diagnosis and characterization of brain tumors, providing detailed information about their vascular properties. This narrative review synthesizes the current state of knowledge regarding the utility of perfusion imaging by MRI (specifically, the so-called DSC perfusion) in the diagnosis of gliomas. Additionally, other existing sequences such as DCE and ASL will be reviewed, and novel aspects such as applications of artificial intelligence will be highlighted. The aim is to provide a practical overview of the utility of perfusion sequences in addressing CNS tumors, particularly gliomas, and to review their limitations, applications, and prospects for future research.

Keywords: tumor, central nervous system, glioma, magnetic resonance imaging, perfusion

1. Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) han sido considerados tradicionalmente una enfermedad con un pronóstico desfavorable, asociados a elevadas morbilidad y mortalidad debido a su localización y su frecuente crecimiento infiltrativo en el tejido circundante. Varios estudios han relacionado diversos aspectos como la edad, la raza, la etnia, el género y múltiples factores ambientales, hormonales o genéticos como elementos que pueden tener un papel importante en el desarrollo de estas neoplasias (1).

La mayoría de las lesiones cerebrales neoplásicas son metástasis que provienen de tumores de fuera del SNC, de 5 a 10 veces más comunes que los tumores cerebrales primarios (2). Estos son relativamente infrecuentes, representando en torno al 1,3% de los casos de cáncer de nuevo diagnóstico en cualquier localización anatómica en la población (3). No obstante, según los datos de un registro poblacional reciente en Estados Unidos, las neoplasias cerebrales primarias constituyen el tipo de cáncer más frecuente en niños, siendo la principal causa de muerte debida a cáncer en este rango etario. Además, es la 12ª causa de muerte y la segunda causa más común de muerte debida a cáncer en el grupo de adolescentes y adultos jóvenes, y se encuentra entre las 10 principales causas de muerte por cáncer en adultos en todo el mundo (4). Estos datos de mortalidad y la enorme morbilidad que asocian ilustran la importante repercusión que tiene esta patología en nuestra sociedad. Se cree que los tumores de este heterogéneo grupo surgen de células madre o progenitoras neurogliales y se clasifican histológicamente según las similitudes morfológicas con los tipos de células neurogliales encontradas en el cerebro normal (5). Factores como su origen celular, la presencia de ciertas mutaciones genéticas, su localización en el cerebro, su morfología y el patrón de propagación determinan en gran medida su comportamiento y agresividad. Los gliomas y los meningiomas son los tipos más comunes de tumores cerebrales primarios. Los primeros representan casi el 30% de todos los tumores cerebrales primarios, y el 80% de todos los malignos, y son responsables de la mayoría de las muertes por tumores cerebrales primarios. Se ha descrito una incidencia anual de tumores cerebrales primarios en los Estados Unidos entre 2007 y 2011 de 21,4 por cada 100,000 individuos, donde la incidencia de los gliomas fue de 6,6, de los cuales aproximadamente la mitad eran glioblastomas, el tipo más agresivo. La incidencia de otros gliomas es considerablemente más baja: 0,34 para astrocitomas pilocíticos, 0,55 para astrocitomas difusos, 0,36 para tumores oligodendrogiales y 0,42 para ependimomas (2). El meningioma es el tipo de tumor del SNC más frecuente dentro de las neoplasias benignas (6). Los gliomas predominan en el grupo de adultos de entre 45 y 65 años, aunque pueden ocurrir a cualquier edad.

Algunos como los ependimomas, los astrocitomas pilocíticos o los gliomas difusos de línea media H3K27M positivo son extremadamente raros en adultos y afectan principalmente a niños y adolescentes (7). El pronóstico de los gliomas malignos sigue siendo malo a pesar de los avances acontecidos en los últimos tiempos, con una supervivencia de en torno al 58% al primer año y el 27% a los 5 años para todos los tipos de glioma en conjunto. Estas cifras se reducen hasta el 46,4% al primer año y el 5% a los 5 años para el glioblastoma (8). Además, la enfermedad tiene un impacto muy importante en el estado físico, psicológico y social de los pacientes y sus familias.

En 2016, un metaanálisis sobre los resultados del grupo internacional *Burden of Disease, Injuries and Risk Factors Study* encontró una tasa de incidencia estandarizada por edad en tumores del SNC de 4,6 por cada 100,000 personas-año a nivel global, lo cual supone un significativo aumento de un 17,3% entre 1990 y 2016 (9). A pesar de este aumento de la incidencia en las últimas décadas, el pronóstico de estos tumores ha mejorado sensiblemente. Concretamente, se observó una ligera disminución entre 1990 y 2016 de los años de vida ajustados por discapacidad estandarizados por edad y las tasas de mortalidad estandarizadas por edad. Esto se debe posiblemente a diversos factores: la optimización de los protocolos de tratamiento, con avances en los procedimientos neuroquirúrgicos, mejoras en las técnicas de radiocirugía de precisión y la introducción de la temozolomida (10), y el desarrollo de técnicas de diagnóstico temprano, cada vez más precisas y fiables.

La diferenciación prequirúrgica precisa de los tumores primarios del SNC resulta crucial porque las estrategias de tratamiento difieren sustancialmente en función de la patología. Por ejemplo, ante un linfoma el manejo más aceptado sería la realización de una biopsia estereotáctica y la administración de quimioterapia, mientras que en un glioblastoma probablemente se optaría por cirugía con resección total y quimioterapia. Así, entre las técnicas disponibles, el estudio por resonancia magnética (RM) constituye el *gold standard* según las guías de la *European Association of Neuro-Oncology* (11). Específicamente, las secuencias de perfusión por RM son utilizadas frecuentemente para estudiar la vascularización del tejido normal y lesional de manera mínimamente invasiva. Existen diferentes enfoques para el estudio de la perfusión de las lesiones del SNC. La secuencia de RM más ampliamente utilizada en la práctica clínica es la perfusión con eco de gradiente T2 o contraste de susceptibilidad dinámica (DSC) debido a su alta sensibilidad y especificidad para diferenciar lesiones y su corto tiempo de estudio. De forma resumida, se produce una adquisición dinámica secuencial tras el paso del bolo de contraste que proporciona patrones de

imagen específicos en diferentes tejidos y tumores, con cambios en su intensidad de señal proporcionales a la cantidad de gadolinio que pasa o se deposita en ellos. Además, existen otras secuencias de perfusión como *Dynamic Contrast-Enhanced imaging* (DCE) o *Arterial Spin Labeling* (ASL), cuyos fundamentos son similares desde el punto de vista de la adquisición. Actualmente

existe una intensa labor de investigación sobre el interés de estas secuencias para el diagnóstico no invasivo de los tumores del SNC. Sin embargo, aún existen algunas dificultades que limitan su utilidad y alcance clínico. Por este motivo, es necesario profundizar en ellos, conocer sus ventajas, limitaciones y aplicaciones, así como las áreas de mejora y perspectivas futuras.

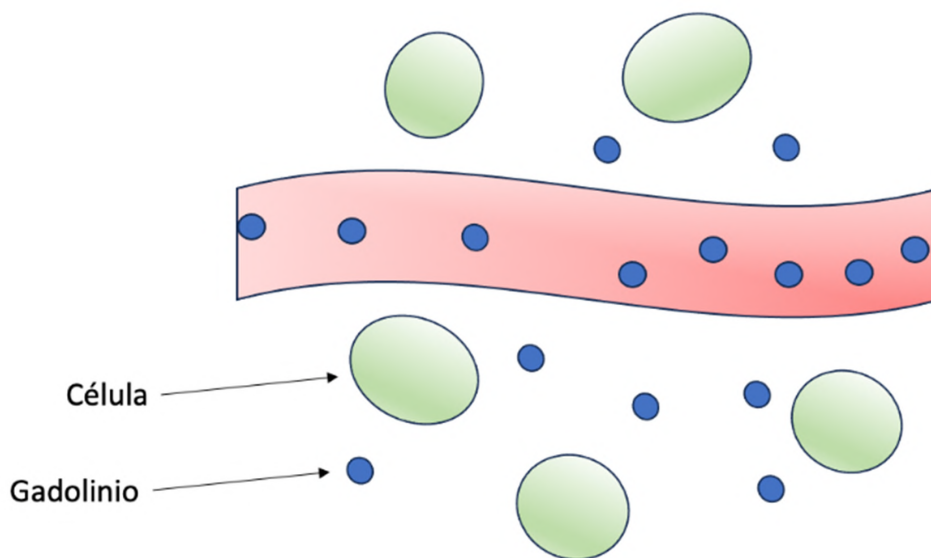


Figura 1. Esquema que representa el trayecto del gadolinio del medio intravascular al extravascular extracelular en el SNC.

1.1. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo consistirá en revisar el estado actual de conocimiento sobre la utilidad del estudio de perfusión DSC por RM en el diagnóstico prequirúrgico de los gliomas.

Los objetivos específicos serán los siguientes:

1. Describir las características principales de la técnica de perfusión DSC por RM y detallar sus diferencias esenciales con las alternativas más relevantes (DCE y ASL).
2. Conocer algunos datos sobre la utilidad de los diferentes modelos matemáticos de post-procesado de perfusión DSC.
3. Revisar la evidencia disponible sobre la utilidad del estudio por RM de los principales genotipos tumorales: la mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH), el estado de los cromosomas

1p/19q y la metilación del promotor MGMT.

4. Explorar la literatura disponible acerca de la aplicación de técnicas de IA al estudio de la perfusión DSC por RM de los gliomas.

2. Material y métodos

La literatura científica revisada en este trabajo consta fundamentalmente de artículos y revisiones científicas escritas en inglés. Se realizó una búsqueda de documentación en Google Scholar, UpToDate y Pubmed, consultando los términos MeSH y DeCS para elegir los descriptores más adecuados para este fin. Se obtuvieron los artículos incluidos en la revisión utilizando los términos “glioma”, “MR perfusion”, “CNS tumours”, “DSC perfusion”, “DCE perfusion”, “ASL perfusion”, “diagnosis” y distintas combinaciones de estos. Finalmente, se seleccionaron los artículos de fecha

más reciente y mayor relevancia, con información más contrastada y de mayor calidad. También se han valorado sus respectivas bibliografías, que nos proporcionaron acceso a otras publicaciones relevantes.

3. Resultados y discusión

3.1. Técnicas de perfusión por RM más empleadas en el estudio de tumores del SNC

Como mencionamos previamente, existen varias técnicas de estudio de la perfusión por RM: DSC, DCE y ASL. De estos, el más ampliamente utilizado es el DSC. A diferencia de las otras modalidades, el ASL tiene la particularidad de que no requiere una inyección intravenosa de un medio de contraste basado en gadolinio. El estudio de DSC se basa en una reducción de la señal vascular en imágenes potenciadas en T2* durante el primer paso del bolo de gadolinio por efectos paramagnéticos. Se adquiere repetidamente un volumen de imágenes T2* a intervalos rápidos (1-2 s) antes y durante la inyección del contraste, durante 1 o 2 minutos en total. El volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV, por sus siglas en inglés) es el parámetro de DSC más utilizado y estudiado. En ocasiones se recomienda incluir un bolo de pre-carga para minimizar los efectos de *leakage* en presencia de una alteración de la barrera hematoencefálica (12). Existen diferentes modelos matemáticos de post-procesado disponibles en el mercado que buscan subsanar estas limitaciones. En nuestro centro disponemos de cuatro: *gamma-variate fitting*, *model-free*, *AIF* y *leakage correction*. En la literatura existen varias publicaciones que analizan la utilidad de algunas de ellas, como el de Arzanforoosh et al. en el caso de la “leakage correction” (13), pero no hemos encontrado publicaciones que comparen cuál de estas fórmulas tiene una precisión mayor. El estudio de DCE mide el aumento de la intensidad de la señal en imágenes potenciadas en T1 desde la línea base después de la administración de contraste durante un período de tiempo (unos 5-7 minutos). La curva tiempo-intensidad de señal obtenida dependerá de la perfusión tisular y la permeabilidad vascular, así como de la concentración de gadolinio en el espacio intravascular y el extracelular-extravascular. Diferentes modelos matemáticos pueden proporcionar mediciones cuantitativas como el coeficiente de transferencia K_{trans} . Otro parámetro de interés es el volumen plasmático (Vp), relacionado con el rCBV derivado de DSC (14). La técnica de ASL, por su parte, utiliza sangre magnetizada como trazador endógeno para evaluar el flujo sanguíneo en los tejidos. No requiere inyección de contraste, por

lo que se utiliza cada vez más en la población pediátrica y en pacientes en los que se debe evitar la inyección de gadolinio.

3.2. Diferenciación entre tipos y subtipos tumorales mediante RM

La manifestación clínica de un tumor del SNC es variable en función de su localización, los fenómenos expansivos que asocia y su velocidad de crecimiento. Puede condicionar efecto de masa directamente a través de una proliferación celular rápida o indirectamente, mediante la acumulación de líquido, sangre o, más raramente, pus. Como se ha mencionado previamente, las neoplasias pueden tener diferentes orígenes estructurales y clínicamente sus características se solapan frecuentemente con otras patologías no neoplásicas. Entre estas, el espectro de entidades es amplio: procesos infecciosos (encefalitis, cerebritis o absceso), formas de desmielinización tumefactiva, lesiones vasculares (infarto arterial o venoso), autoinmunes, toxicometabólicas o incluso alteraciones transitorias como el edema postictal (14). Para su diferenciación, la neuroimagen resulta de capital importancia, aunque estos emuladores tumorales (*tumor mimics*) no siempre son fácilmente diferenciables mediante sus características en las secuencias convencionales de RM. Por ello, con frecuencia se precisa complementar el estudio estructural con secuencias avanzadas o incluso realizar un estudio de control a corto plazo (15). Las secuencias avanzadas de RM también resultan de gran utilidad en la caracterización de diferentes tipos de tumores cerebrales. Por ejemplo, Luo et al. (16) demostraron en un metaanálisis reciente que las secuencias de difusión (DWI) es muy valiosa en la distinción entre meduloblastoma y otros tipos de tumores de fosa posterior en la edad pediátrica. Otro desafío diagnóstico extremadamente difícil es la diferenciación entre glioblastoma y linfoma primario del SNC. Cabe recordar que esta distinción es primordial, ya que condiciona un manejo posterior completamente distinto en función del diagnóstico. Un estudio de Feng et al. (17) encontró valores de área bajo la curva (AUC) superiores al 0,9 en la precisión en la diferenciación de estas entidades mediante RM multiparamétrica en varias modalidades. Además, el reto diagnóstico no se limita a distinguir entre dos tipos de tumores primarios; debemos tener en cuenta las metástasis en el diagnóstico diferencial. Afortunadamente, el estudio de perfusión por RM también se ha descrito como una herramienta útil en este sentido, lo cual resulta muy relevante ya que definir una lesión como metastásica puede ahorrar procedimientos invasivos como una biopsia cerebral (18).

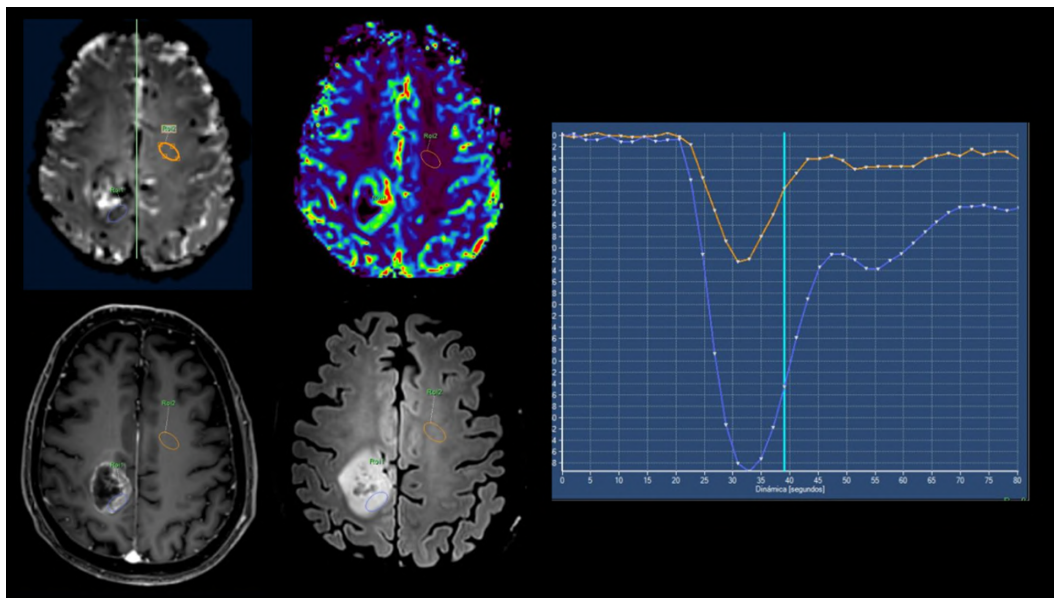


Figura 2. Ejemplo de curva en estudio de perfusión DSC de glioblastoma grado 4 de la OMS.

Tras las últimas actualizaciones en la clasificación de tumores del SNC por la OMS, las técnicas de anatomía patológica han cobrado una importancia capital, dada su capacidad para la caracterización genética e histológica de los tumores, de la que se derivan tratamientos dirigidos adaptados destinados a mejorar la supervivencia de los pacientes (5). Específicamente, entre los factores más importantes se encuentran el estado de los cromosomas 1p/19q, la mutación de la IDH, y la metilación del promotor MGMT, asociándose estos dos últimos con una mejor supervivencia (19). Para evaluar estos aspectos es necesario obtener muestra suficiente de la lesión mediante una biopsia cerebral estereotáctica. Según una revisión sistemática reciente de Riche et al. (20), este procedimiento asocia una tasa de mortalidad del 0,7% al 4% y una tasa de morbilidad del 3 al 13%. Por ello, la predicción precisa no invasiva por imagen de los marcadores biológicos tumorales más relevantes supone un objetivo importante y un campo de trabajo diario para investigadores de todo el mundo. En cuanto a la determinación de la codeleción 1p19q, según una revisión por parte de Smits et al., las características por imagen en secuencias convencionales que tradicionalmente se han considerado típicas del oligodendroglioma (intensidad de señal heterogénea en T2 y presencia de calcificaciones) se asocian con la codeleción 1p19q. Un margen tumoral nítido es indicativo de un tumor con 1p19q preservado (21). Las secuencias avanzadas tienen valor para distinguir tumores con codeleción de los que no la presentan: la perfusión y los parámetros de recambio celular en espectroscopia parecen estar ligeramente aumentados en los tumores con

codeleción, especialmente cuando se tienen en cuenta solamente tumores de bajo grado. La apariencia en secuencias convencionales de los tumores con mutación de IDH muestra una considerable superposición con las de los tumores sin mutación de IDH, pero su localización en el lóbulo frontal y una gran porción de tumor sin realce tras contraste se asocian con la mutación de IDH (22). Las técnicas avanzadas pueden ser útiles al mostrar un índice de agresividad biológica bajo en estos tumores. La espectroscopia es muy prometedora por su capacidad de detección de 2-HG como marcador de imagen directo en tumores con mutación de IDH (23), mientras que estudios recientes demuestran que los estudios de perfusión DSC también son de utilidad en este aspecto (24). En el caso de la metilación del promotor MGMT, no hay evidencia de características por imagen claramente identificables. Se han asociado signos como el realce nodular mixto, un edema discreto, un aumento moderado en lugar de severo en el rCBV y un aumento en Ktrans con la metilación del MGMT (25). Una revisión sistemática de Suh et al. (26) encontró cierta asociación de la metilación de MGMT con patrones de menor agresividad por imagen que en los tumores con MGMT no metilado, y Xing et al. (27) encontraron una relación significativa entre el valor máximo de rCBV y el estado de metilación del promotor MGMT en adultos.

Como podemos observar, las técnicas de análisis de la perfusión por RM son ampliamente empleadas en el estudio de las lesiones tumorales del SNC y estudios recientes arrojan resultados prometedores en cuanto a su utilidad, destacando el de Ozturk et al. (28), que describe una asociación significativa entre los parámetros

derivados de la perfusión DSC y las alteraciones genómicas referidas previamente y otras como la pérdida de ATRX y el estado de mutación de PTEN. Esto se debe a que proporcionan información muy valiosa acerca del ambiente microvascular del tumor y su periferia, relacionada estrechamente con su comportamiento histológico y no evaluable fácilmente mediante otras técnicas (29). El estudio de la perfusión cerebral en los gliomas está acaparando una gran atención en el ámbito de la IA y la radiómica (30). Así, publicaciones recientes han incluido un análisis de la perfusión mediante algoritmos de IA (31–34), encontrándose resultados interesantes con respecto a la predicción del estado de mutación del gen IDH basado en el análisis radiómico de secuencias de RM de perfusión y difusión (34). Recientemente, un estudio multicéntrico de Ioannidis et al. (35) arrojó resultados prometedores en una muestra de 160 gliomas. No obstante, hasta la fecha factores como los tamaños de muestra pequeños, la heterogeneidad de los resultados y la falta de validación a través de estudios clínicos impiden una extrapolación adecuada de estos resultados a la práctica clínica diaria.

3.3. Limitaciones de las técnicas de perfusión por RM

Pese a su amplio uso y su importante potencial en la caracterización de tumores cerebrales, las técnicas de perfusión presentan limitaciones que enlentecen en gran medida su validación internacional. Entre estas destacan diferentes factores derivados de la técnica de adquisición o el post-procesado que pueden afectar al diagnóstico y hacen que la evidencia disponible actualmente al respecto se limite en gran medida a estudios aislados con escasa validez externa. Uno de los mayores metaanálisis disponibles hasta la fecha acerca del uso de la perfusión RM en la diferenciación de gliomas concluye que no es posible realizar una estimación fiable de su rendimiento debido a la heterogeneidad de resultados, la imposibilidad de obtener algunos factores metodológicos relevantes y el escaso tamaño de muestra de los estudios incluidos. Los autores de este, Abrigo et al. (36) proponen relacionar los resultados en base a los perfiles moleculares que definen la clasificación actual y estandarizar los protocolos de estudio para obtener una evidencia más sólida. Por ello, se han publicado diferentes documentos de consenso internacionales en un esfuerzo por estandarizar los protocolos de imagen con parámetros consistentes entre los diferentes centros (37). La Sociedad Americana de Neurorradiología Funcional (ASFNR) propuso en 2015 unas recomendaciones en cuanto a los protocolos de adquisición en DSC y la validación de biomarcadores de imagen (12). Estas recomendaciones tienen el objetivo de homogeneizar la técnica e interpretación de los estudios de imagen, además de proporcionar puntos de referencia para su comparación con futuras mejoras e innovaciones.

4. Conclusiones

Las secuencias avanzadas de RM, especialmente las basadas en la perfusión cerebral, tienen el potencial de permitir una caracterización detallada prequirúrgica de los gliomas, facilitando la diferenciación entre subtipos tumorales y aportando información determinante en cuanto a su manejo terapéutico y pronóstico, lo que puede evitar la realización de procedimientos cruentos en el futuro. En la actualidad son varias las limitaciones inherentes a estas técnicas, destacando aspectos como la variabilidad en la adquisición en los diferentes centros, de la que se deriva una necesidad de estandarización de los protocolos de estudio y su interpretación. Así, en los últimos años el esfuerzo por la integración de los parámetros por RM y los diferentes marcadores genéticos ha abierto vías de gran interés hacia un diagnóstico preciso y una planificación terapéutica individualizada. Resulta esencial, por tanto, perseverar en el desarrollo y el estudio de técnicas de postprocesamiento avanzadas, con la asistencia de herramientas de inteligencia artificial, para superar los desafíos actuales y maximizar el potencial de esta tecnología.

Declaraciones

Agradecimientos

A Antonio Jesús Láinez-Ramos Bossini y la sección de Neurorradiología del Hospital Virgen de las Nieves.

Conflictos de interés

A Antonio Jesús Láinez-Ramos Bossini y la sección de Neurorradiología del Hospital Virgen de las Nieves.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Vienne-Jumeau A, Tafani C, Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Rev Neurol (Paris)* . 2019;175(10):664-678.
2. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;(1):1–18
3. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Seer.cancer.gov*. Cancer Stat Facts: Brain and Other Nervous System Cancer [Internet]. [Citado el 3 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/brain.html>
4. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016–2020. *Neuro Oncol*. 2023;25(Suppl 4):iv1–99.

5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20.
6. Ogasawara C, Philbrick BD, Adamson DC. Meningioma: A review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions. *Biomedicines.* 2021;9(3):319.
7. Muskens IS, Feng Q, Francis SS, Walsh KM, McKean-Cowdin R, Gauderman WJ, et al. Pediatric glioma and medulloblastoma risk and population demographics: A Poisson regression analysis. *Neurooncol Adv.* 2020;2(1).
8. Lin D, Wang M, Chen Y, Gong J, Chen L, Shi X, et al. Trends in Intracranial Glioma Incidence and Mortality in the United States, 1975-2018. *Front Oncol.* 2021;11.
9. Patel AP, Fisher JL, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(4).
10. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;2016(9).
11. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3).
12. Welker K, Boxerman J, Kalnin A, Kaufmann T, Shiroishi M, Wintermark M. ASFNR recommendations for clinical performance of MR dynamic susceptibility contrast perfusion imaging of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(6):E41-51.
13. Arzanforoosh F, Croal PL, van Garderen KA, Smits M, Chappell MA, Warnert EAH. Effect of Applying Leakage Correction on rCBV Measurement Derived From DSC-MRI in Enhancing and Nonenhancing Glioma. *Front Oncol.* 2021;11.
14. Kickingereder P, Bisdas S. Glial Tumors and Primary CNS Lymphoma. En: *Clinical Neuroradiology.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 1–25.
15. Donahue JH, Patel SH, Fadul CE, Mukherjee S. Imaging Mimics of Brain Tumors. *Radiol Clin North Am.* 2021;59(3):457-470.
16. Luo Y, Zhang S, Tan W, Lin G, Zhuang Y, Zeng H. The Diagnostic Efficiency of Quantitative Diffusion Weighted Imaging in Differentiating Medulloblastoma from Posterior Fossa Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(11):2796.
17. Feng A, Li L, Huang T, Li S, He N, Huang L, et al. Differentiating glioblastoma from primary central nervous system lymphoma of atypical manifestation using multiparametric magnetic resonance imaging: A comparative study. *Heliyon.* 2023;9(4).
18. Essig M, Nguyen TB, Shiroishi MS, Saake M, Provenzale JM, Enterline DS, et al. Perfusion MRI: The five most frequently asked clinical questions. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(1):24-34.
19. Li H, Li J, Cheng G, Zhang J, Li X. IDH mutation and MGMT promoter methylation are associated with the pseudoprogression and improved prognosis of glioblastoma multiforme patients who have undergone concurrent and adjuvant temozolomide-based chemoradiotherapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;151.
20. Riche M, Amelot A, Peyre M, Capelle L, Carpentier A, Mathon B. Complications after frame-based stereotactic brain biopsy: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2021;44(1):301–7.
21. Smits M, Van Den Bent MJ. Imaging Correlates of Adult Glioma Genotypes. *Radiology.* 2017;284(2):316–31.
22. Fellah S, Caudal D, De Paula AM, Dory-Lautrec P, Figarella-Branger D, Chinot O, et al. Multimodal MR imaging (diffusion, perfusion, and spectroscopy): Is it possible to distinguish oligodendroglial tumor grade and 1p/19q codeletion in the pretherapeutic diagnosis? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(7):1326-33.
23. Kalinina J, Carroll A, Wang L, Yu Q, Mancheno DE, Wu S, et al. Detection of “oncometabolite” 2-hydroxyglutarate by magnetic resonance analysis as a biomarker of IDH1/2 mutations in glioma. *J Mol Med.* 2012;90(10).
24. Siakallis L, Topriceanu CC, Panovska-Griffiths J, Bisdas S. The role of DSC MR perfusion in predicting IDH mutation and 1p19q codeletion status in gliomas: meta-analysis and technical considerations. *Neuroradiology.* 2023;65(7).
25. Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, Kim HJ, Phillips HS, Kharbanda S, et al. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(7):1349–1355.
26. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. Clinically relevant imaging features for MGMT promoter methylation in multiple glioblastoma studies: A systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39(8):1439-1445.
27. Xing Z, Huang W, Su Y, Yang X, Zhou X, Cao D. Non-invasive prediction of p53 and Ki-67 labelling indices and O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status in adult patients with isocitrate dehydrogenase wild-type glioblastomas using diffusion-weighted imaging and dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging combined with conventional MRI. *Clin Radiol.* 2022;77(8).

28. Ozturk K, Soyly E, Cayci Z. Correlation between dynamic susceptibility contrast perfusion MRI and genomic alterations in glioblastoma. *Neuroradiology*. 2021;63(11):1801–10.
29. Zhang J, Liu H, Tong H, Wang S, Yang Y, Liu G, et al. Clinical applications of contrast-enhanced perfusion MRI techniques in gliomas: Recent advances and current challenges. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017;2017:7064120.
30. Griessmair M, Delbridge C, Ziegenfeuter J, Bernhardt D, Gempt J, Schmidt-Graf F, et al. Imaging the WHO 2021 Brain Tumor Classification: Fully Automated Analysis of Imaging Features of Newly Diagnosed Gliomas. *Cancers (Basel)*. 2023;15(8).
31. Shrot S, Salhov M, Dvorski N, Konen E, Averbuch A, Hoffmann C. Application of MR morphologic, diffusion tensor, and perfusion imaging in the classification of brain tumors using machine learning scheme. *Neuroradiology*. 2019;61(7).
32. Sengupta A, Ramaniharan AK, Gupta RK, Agarwal S, Singh A. Glioma grading using a machine-learning framework based on optimized features obtained from T1 perfusion MRI and volumes of tumor components. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(4):1295-1306.
33. Vamvakas A, Williams SC, Theodorou K, Kapsalaki E, Fountas K, Kappas C, et al. Imaging biomarker analysis of advanced multiparametric MRI for glioma grading. *Phys Med*. 2019;60:188-198.
34. Kim M, Jung SY, Park JE, Jo Y, Park SY, Nam SJ, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics model may predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and tumor aggressiveness in diffuse lower grade glioma. *Eur Radiol*. 2020;30(4):2142-2151.
35. Ioannidis GS, Pigott LE, Iv M, Surlan-Popovic K, Wintermark M, Bisdas S, et al. Investigating the value of radiomics stemming from DSC quantitative biomarkers in IDH mutation prediction in gliomas. *Front Neurol*. 2023;14:1249452.
36. Abrigo JM, Fountain DM, Provenzale JM, Law EK, Kwong JSW, Hart MG, et al. Magnetic resonance perfusion for differentiating low-grade from high-grade gliomas at first presentation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD011551.
37. Boxerman JL, Quarles CC, Hu LS, Erickson BJ, Gerstner ER, Smits M, et al. Consensus recommendations for a dynamic susceptibility contrast MRI protocol for use in high-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2020;22(9).



CASO CLÍNICO

Ventriculostomía endoscópica como tratamiento de la hidrocefalia en pacientes con displasia espondiloepifiseal congénita: un caso clínico

Montoro-Martín, Jesús^{1,*}

¹Grado en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Granada

*Autor de correspondencia: montoromartinjesus02@gmail.com

Fecha de recepción: 26/02/2024

Fecha de revisión: 01/03/2024

Fecha de aceptación: 26/04/2024

Resumen

La displasia espondiloepifiseal congénita es una enfermedad autosómica dominante rara producida por una mutación en el gen COL2A1. Asimismo, presenta manifestaciones clínicamente apreciables como las que se presentan. En este caso, destacó la hidrocefalia (acumulación de una cantidad excesiva de líquido cefalorraquídeo en el cerebro) como complicación. Esto produce un aumento de presión que puede ser dañino para el tejido cerebral. Debido a las anomalías que presentan de forma típica los pacientes, se optó por un tratamiento quirúrgico (ventriculostomía endoscópica) en vez de uno conservador. De esta forma, se presenta a un paciente varón de 3 años de edad con displasia espondiloepifiseal congénita e hidrocefalia tratado con ventriculostomía endoscópica en el suelo del III ventrículo. Por tanto, el presente caso clínico pretende ilustrar la potencialidad de esta opción terapéutica para pacientes con displasia espondiloepifiseal congénita.

Palabras clave: Hidrocefalia, displasia espondiloepifiseal congénita, ventriculostomía.

Abstract

Congenital spondyloepiphyseal dysplasia is a rare autosomal dominant disorder. There is a mutation in the COL2A1 gene. Likewise, it presents clinically appreciable manifestations such as those presented in this case. Among the possible complications, hydrocephalus (accumulation of an excessive amount of cerebrospinal fluid in the brain) stands out. This leads to increased pressure that can be harmful to brain tissue. Due to the typical abnormalities presented by patients, surgical treatment (endoscopic ventriculostomy) was chosen instead of a conservative one. We present a 3-year-old male patient with congenital spondyloepiphyseal dysplasia and hydrocephalus treated with endoscopic ventriculostomy at the floor of the III ventricle. Therefore, this clinical case aims to illustrate the potential of this therapeutic option for patients with congenital spondyloepiphyseal dysplasia.

Keywords: Hydrocephalus, congenital spondyloepiphyseal dysplasia, endoscopic ventriculostomy.

1. Introducción

La displasia espondiloepifiseal congénita (DEEC) es una enfermedad que forma parte del grupo más que heterogéneo de las enfermedades condrodisplásicas congénitas. De forma específica, esta enfermedad afecta predominantemente a la epífisis y a las vértebras. Generalmente, se encuentra una asociación con afecciones oculares como la miopía, el nistagmo, cataratas congénitas, glaucoma y degeneración retinal (1). Estas favorecen la aparición de desprendimiento de retina. Podemos encontrar también paladar hendido, rasgos faciales aplanados e hipoacusia (1). Esta enfermedad suele transmitirse de forma autosómica dominante a través de una mutación en el gen del colágeno II o “COL2A1” en el locus 12q13.11-q13.2 siendo la forma congénita la más común (2). Se trata de una mutación que varía en el cambio de sus aminoácidos, hecho que radica en la importancia de su estudio. Según el estudio Terhal et al. (3) existen múltiples tipos de mutaciones entre los que destacan las sustituciones de glicina por serina o valina, de cisteína, las mutaciones “splice” y las mutaciones en el extremo carboxi-terminal de los propéptidos. Recientemente, se han descubierto tres nuevas mutaciones heterocigotas “missense” (Gly537Asp, Gly909Ser y Gly1149Val) en un estudio realizado sobre 3 familias no emparentadas (4). Por lo general, son pacientes que característicamente tienen una baja altura

inarmónica conformándose un tronco corto en comparación con las extremidades. Otros hallazgos son pectus carinatum y aplanamiento de las vértebras o plastipondilia. Además, la altura de los pacientes con DEEC se desvía progresivamente de la normalidad respecto a niños que no presentan esta afección. Sin embargo, en función del tipo de mutación, existen niños con distinta afectación orgánica. Por esto mismo, se pueden encontrar en algunos de ellos una altura similar a la normal aun presentando la mutación. Por lo general, existe un crecimiento óseo retrasado comparativamente con el resto de la población ya que predominantemente afecta a la epífisis de los huesos largos y de la pelvis. En adición, estos últimos presentan cambios degenerativos. Consecutivamente, presentan cuello corto y pelvis pequeña. Esta última, se situará en distinto plano que los hombros lo que dará lugar a que se produzca una hiperextensión del cuello que derivará en la llamada marcha anserina. De forma novedosa, se han utilizado condrocitos humanos reprogramados para el estudio de los mecanismos de la enfermedad, y sus características displásicas (5). Específicamente, estos pacientes suelen tener como forma de presentación luxación atlantoaxial relacionada con la hipoplasia de la apófisis odontoides localizada en la vértebra C2. Junto a esto, se relaciona con una mayor predisposición a laxitud ligamentosa e hipotonía muscular (figura 1).

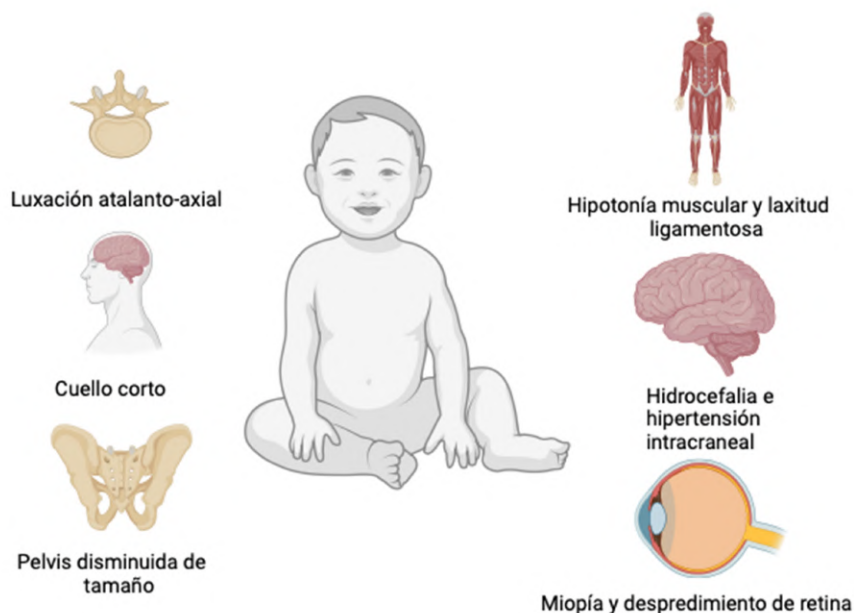


Figura 1. Principales comorbilidades de la displasia congénita espondiloepifiseal. Imagen propia realizada con el programa “BioRender”

Epidemiológicamente, la prevalencia de la DEEC se aproxima a 1 de cada 10.000 nacidos vivos (6). Desafortunadamente, muchos de ellos mueren al poco de nacer por la hipoventilación que padecen; hecho que supone un problema no desdeñable para la sociedad. Aun así, la hidrocefalia es un hallazgo poco común en estos pacientes. Es destacable mencionar que presentan una afectación similar por ambos sexos. Por tanto, el objetivo de este trabajo es exponer un caso clínico en el que un individuo con DEEC y una edad de 3 años es intervenido de hidrocefalia a través de una ventriculostomía endoscópica.

2. Caso clínico

2.1. Descripción y pruebas complementarias

Paciente varón que fue diagnosticado prenatalmente de polihidramnios (acumulación excesiva de líquido amniótico durante el embarazo a través de un índice de líquido amniótico igual o mayor a 24) y de displasia ósea asociada al gen COL2A1. Con 20 meses de edad, es remitido al servicio de neurocirugía del hospital de La Paz (Madrid, España) después de sufrir hidrocefalia en el contexto de un estudio de macrocefalia. Clínicamente, el paciente no presentó cefaleas o vómitos, aunque experimentó pausas de apnea. En la exploración física,

mostró macrocefalia y cierre incompleto de las fontanelas. Sin embargo, el paciente movilizó correctamente las 4 extremidades e incluso, toleró adecuadamente el sentado y mostró habla de ciertas palabras. Dichos hallazgos concuerdan con lo previsible de su edad. En las pruebas de imagen (figura 2) se apreciaron hallazgos de una hidrocefalia parcialmente compensada.

A priori, existió obstrucción de los forámenes de Magendie y de Luschka, probablemente debida a la desproporcionalidad entre el cerebelo y los demás elementos de la fosa posterior como de la propia fosa en sí. No existe evidencia de que exista malformación de Chiari 1 y/o estenosis del acueducto de Silvio. El estudio fue completado con pruebas de medición de la presión intracraneal que pusieron de manifiesto elevadas presiones basales respecto a individuos de su misma edad tanto en posición decúbite como sentado. Incluso, se observaron episodios con hipertensión intracraneal durante el sueño y la vigilia. En la medición nocturna, se recogieron ondas B de baja amplitud, típicamente patológicas. Consecutivamente, las pruebas de medición de la presión intracraneal junto con los datos radiológicos sugirieron una alta asociación entre la hipertensión intracraneal y la hidrocefalia en este paciente. Todo esto puso sobre la mesa considerar un tratamiento quirúrgico.

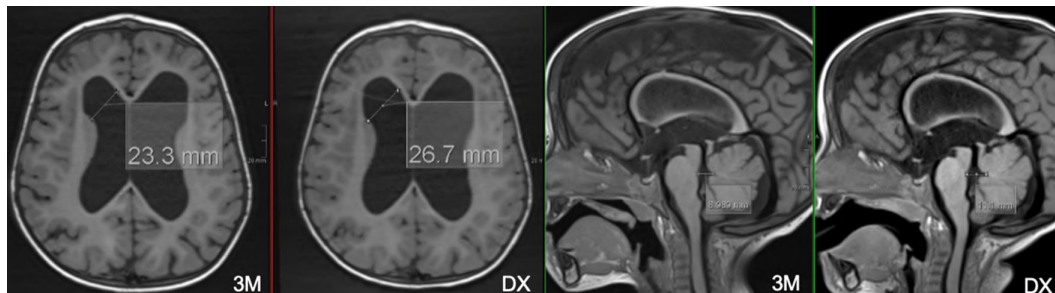


Figura 2. RM craneal. Hipertensión intracraneal e hidrocefalia.
Imagen cedida por el Dr. Viñuela-Prieto

2.2. Actitud terapéutica

Ante los hallazgos de alta presión intracraneal e hidrocefalia con un componente predominantemente obstructivo que, junto con la anatomía favorable del paciente, hizo que se plantearan dos opciones terapéuticas. Por un lado, la realización de un shunt ventriculoperitoneal (SVP) o de una ventriculostomía por vía endoscópica. Ambas técnicas comparten potenciales morbilidades tanto a medio y largo plazo, aunque su fin último es la evacuación del líquido acumulado en el tejido cerebral. De esta forma, conseguimos la estabilización clínica del paciente. El equipo quirúrgico se decantó por la ventriculostomía endoscópica ya que, de acuerdo con el estudio Liang Lu

et al. (7) la incidencia de complicaciones y mortalidad fue mayor en aquellos pacientes en los que se realizó SVP. Por tanto, se evidencia que existen mayores beneficios con la ventriculostomía endoscópica. Particularmente, debido a la extraña naturaleza del caso, no existen series estadísticas significativas de pacientes con DEEC e hidrocefalia. A propósito de esto, los resultados que se exponen a continuación, remarcan la importancia de ampliar el conocimiento en este campo. Todo esto, con el fin de que se pueda aplicar dicha técnica en más casos similares al expuesto.

3. Conclusiones

A pesar de las limitaciones del estudio, el paciente respondió adecuadamente al tratamiento quirúrgico propuesto. En la actualidad, responde favorablemente. La principal ventaja de la ventriculostomía endoscópica en este caso concreto es que, si este fuera exitoso, se le evitaría al paciente la realización de un shunt ventriculoperitoneal. Dicha técnica cuenta con una potencial morbilidad a medio y largo plazo. Contrariamente, se encuentran, entre las desventajas, la posibilidad de fracaso de la cirugía con la necesidad de una subsiguiente SVP que presenta una morbilidad ligeramente mayor a corto plazo. Otra desventaja es la ausencia de cambios ventriculares significativos en pruebas de imagen. Al planear la cirugía con el establecimiento de un reservorio ventricular de acceso de emergencia con desagüe lateral, en el caso de necesitar un SVP, podría ser conectado al sistema en una cirugía posterior. Finalmente, se manifiesta que la técnica quirúrgica realizada puede tener un potencial terapéutico que se irá estableciendo siempre y cuando se lleven a cabo series y estudios estadísticos más extensos. Por tanto, responde a los objetivos planteados en este estudio.

Declaraciones

Agradecimientos

El autor expresa su agradecimiento al doctor Viñuela-Prieto por su cesión del caso y del contenido ilustrativo del mismo para ser publicado en la revista AMU.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Declaración de responsabilidades éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki de 1975 y sus revisiones posteriores. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente implicado en el estudio.

Referencias

1. Nenna R, Turchetti A, Mastrogioorgio G, Midulla F. COL2A1 Gene Mutations: Mechanisms of Spondyloepiphyseal Dysplasia Congenita. *Appl Clin Genet*. 2019;12:235-238.
2. Zhou T, Yang X, Chen Z, Zhou Y, Cao X, Zhao C, et al. A novel COL2A1 mutation causing spondyloepiphyseal dysplasia congenita in a Chinese family. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2021; 35(4):e23728.
3. Terhal PA, van Dommelen P, Le Merrer M, Zankl A, Simon ME, Smithson SF, et al. Mutation-based growth charts for SEDC and other COL2A1 related dysplasias. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 2012;160C(3):205-216.
4. Liu L, Pang Q, Jiang Y, Li M, Wang O, Xia W. Novel COL2A1 mutations causing spondyloepiphyseal dysplasia congenita in three unrelated Chinese families. *Eur Spine J*. 2016;25(9):2967-74.
5. De Kinderen P, Rabaut L, Perik MHAM, Peeters S, Ponsaerts P, Loeys B, et al. iPSC reprogramming of two patients with spondyloepiphyseal dysplasia congenita (SEDC). *Stem cell research*, 2023;69:103080.
6. Rose PS, Ahn NU, Levy HP, Magid D, Davis J, Liberfarb RM, et al. The hip in Stickler syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2001;21:657-63.
7. Lu L, Chen H, Weng S, Xu Y. Endoscopic Third Ventriculostomy versus Ventriculoperitoneal Shunt in Patients with Obstructive Hydrocephalus: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *World neurosurgery*, 2019;129:334-340.



CASO CLÍNICO

Ependimoma bulbomedular: abordaje y técnica quirúrgica. A propósito de un caso

Katati Ordoñez, Rafael Majed^{1,*}; Jiménez Laguna, Lucía¹; Arráez Sánchez, Miguel Ángel²

¹Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

²Jefe de Servicio de Neurocirugía, Hospital Regional Universitario de Málaga

*Autor de correspondencia: rmkatati@hotmail.com

Fecha de recepción: 01/04/2024

Fecha de revisión: 05/04/2024

Fecha de aceptación: 29/04/2024

Resumen

Las lesiones ocupantes de espacio de la unión bulbomedular son un conjunto de tumores que implican cierta complejidad. Aunque son un grupo pequeño de lesiones, han sido bien definidas a lo largo de la historia. En este manuscrito se presenta el caso de una paciente con un ependimoma en dicha localización. El caso muestra la importancia de un equipo quirúrgico experto en la materia con amplio conocimiento del abordaje óptimo y las técnicas correctas para el buen desarrollo de la intervención. Durante la redacción de este manuscrito se resaltaron los aspectos más importantes que rodean a la intervención quirúrgica desde el punto de vista anestésico, de monitorización neurofisiológica y del abordaje y la técnica llevada a cabo por los neurocirujanos.

Palabras clave: ependimoma, bulbomedular, abordaje quirúrgico, monitorización neurofisiológica intraoperatoria.

Abstract

Space-occupying lesions of the bulbomedullary junction are a group of tumors involving some complexity. Although they are a small group of lesions, they have been well defined throughout history. In this manuscript we present the case of a patient with an ependymoma in that location. The case shows the importance of an expert surgical team with extensive knowledge of the optimal approach and the correct techniques for the successful performance of the intervention. During the writing of this manuscript, the most important aspects surrounding the surgical intervention were highlighted from the point of view of anesthesia, neurophysiological monitoring and the approach and technique carried out by the neurosurgeons.

Keywords: ependymoma, bulbomedullary, surgical approach, intraoperative neurophysiological monitoring.

1. Introducción

Los tumores bulbomedulares son muy particulares desde el punto de vista anatómico, clínico, histológico, evolutivo y de posibilidad quirúrgica. Además, estos representan el 0,6% de la totalidad de tumores del sistema nervioso central (1), y suelen ser de larga evolución al diagnóstico y lenta progresión de la enfermedad.

En las cirugías de fosa posterior debemos prestar atención a la vía de abordaje, a la lesión, a la colocación óptima del paciente, a las medidas anestésicas específicas y a la posible necesidad de monitorización neurofisiológica intraoperatoria (MNIO).

Dada la complejidad de la situación, durante la cirugía se pueden producir complicaciones. Estas se pueden clasificar en intraoperatoria o postquirúrgica y estas últimas a su vez en subagudas, agudas y crónicas (2). Una de las más temibles por la posición quirúrgica es el embolismo aéreo venoso (EAV). Por ello, un posicionamiento óptimo

es esencial para prevenir la mortalidad y mejorar los resultados (3). Las posiciones que se emplean para el acceso a la fosa posterior o ángulo pontocerebeloso son: semisentado, decúbito prono y decúbito lateral (Figura 1). La más polémica es la semisentado, pues el riesgo de EAV alcanza en esta posición entre 40-45%, mientras que en pronolateral se reduce este riesgo hasta 10-15% (4, 5). Sin embargo, los defensores de esta posición argumentan que disminuye el sangrado intraoperatorio y se observan beneficios en el drenaje quirúrgico y del líquido cefalorraquídeo (6). La posición de decúbito prono se considera la menos arriesgada en relación con el EAV, además ofrece excelente abordaje a las lesiones de la línea media y los hemisferios cerebelosos (3). Esta decisión debe ser siempre compartida por el equipo quirúrgico (7). Otras complicaciones son hidrocefalia, edema postcirugía, lesión vascular, hemorragia postoperatoria, meningitis o fístula de líquido cefalorraquídeo (2). Aunque sean muy graves, se pueden prevenir en cierto modo siempre que el equipo quirúrgico tenga experiencia en este tipo de cirugías.

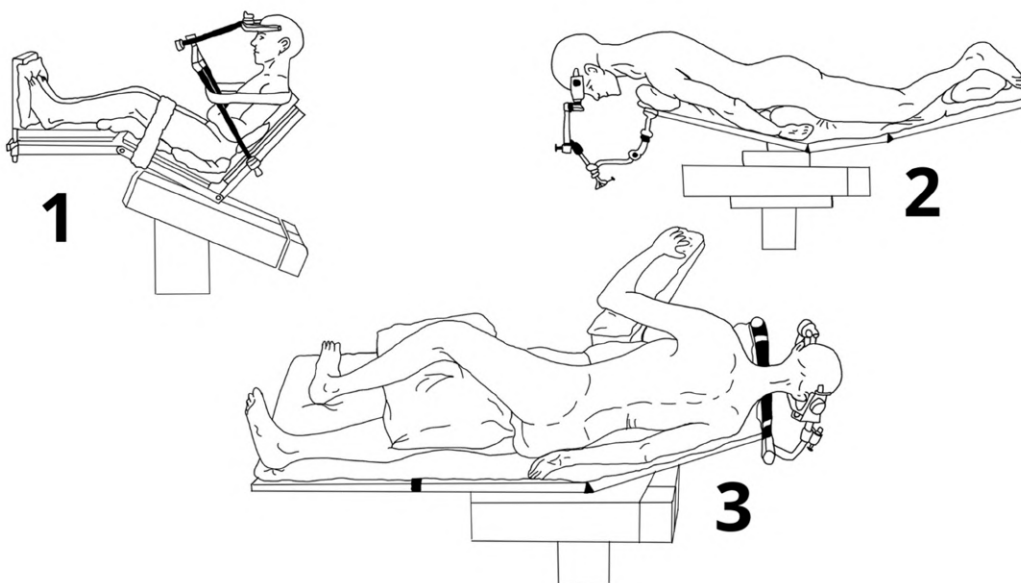


Figura 1: Posicionamiento quirúrgico del paciente. 1: posición semisentado. 2: posición de decúbito prono 3: posición de decúbito lateral. Imagen adaptada (3,9)

Además, el anestesiista debe prestar especial atención a los cambios súbitos del ritmo cardiaco y a la hipo/hipertensión arterial, que son reflejos cardiovasculares frecuentes durante la manipulación quirúrgica del tronco cerebral (8).

En relación con las vías de abordajes a la fosa posterior, las más habituales son el abordaje a través de la línea media

(para lesiones en la línea media) y el retromastoideo (para lesiones del ángulo pontocerebeloso) (9) (Figura 2). En relación con la craneotomía suboccipital bilateral lo más reseñable es la resección del arco posterior de C1 para prevenir complicaciones catastróficas como es el edema postquirúrgico y por tanto la herniación amigdalina (9).

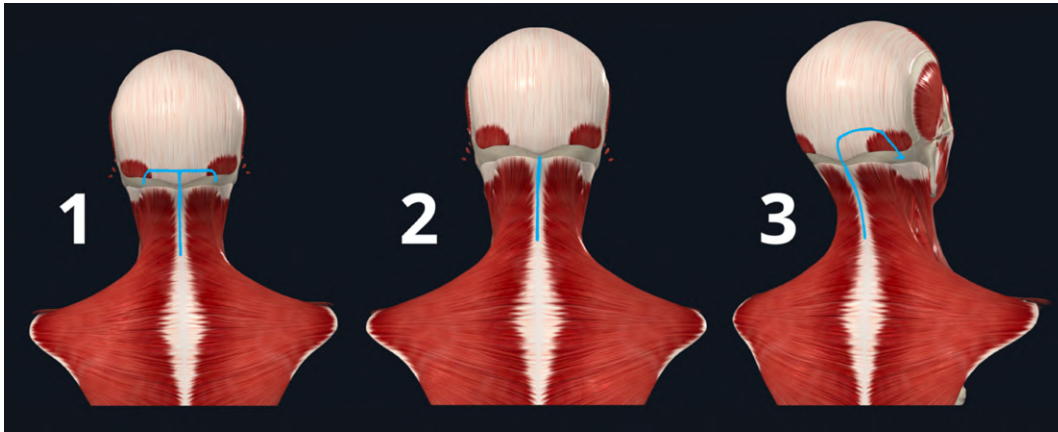


Figura 2: Diferentes abordajes cutáneos para tumores de fosa posterior. 1: abordaje con incisión en T bilateral, necesaria para tumores más extensos, bilaterales o que requieren diferentes vías de abordajes. 2: abordaje con incisión recta. Este permite una craneotomía suboccipital bilateral y resección del arco posterior de la vértebra C1. 3: abordaje con incisión que se extiende hasta borde lateral de la línea nucal superior. Se utilizará para realizar una craneotomía suboccipital retrosigmoidea la cual se emplea más para bordajes de tumores del ángulo pontocerebeloso. Imagen adaptada (9).

Una parte muy importante de la cirugía en su planificación es el empleo de la neuro-navegación. La utilización de este tipo de tecnología es de gran utilidad. Permite una mejor localización de la lesión, así como de estructuras adyacentes. Además es de gran importancia a la hora de realizar la craneotomía para evitar complicaciones graves como es en nuestro caso la rotura intraoperatoria de los senos venosos (2). En este tipo de intervenciones, la MNIO es crucial y de gran ayuda para mejorar los resultados. Nos permite reconocer de forma precoz y de manera objetiva las funciones de determinadas estructuras nerviosas que pueden estar en riesgo de ser dañadas y nos ayuda a evitar secuelas funcionales graves (10). Además, la MNIO lleva implantada en el Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM) desde 2002, por lo que se ha adquirido considerable experiencia en este campo.

En cuanto a nuestro caso, será de gran importancia la monitorización de los pares craneales bajos (IX, X, XI y XII) así como de las vías sensitivas mediante potenciales evocados somatosensitivos. Esto último se realiza en miembros superiores y miembros inferiores (MMII) mediante estimulación eléctrica transcutánea de nervios sensitivos y se registra la respuesta a nivel del área sensitiva cortical. En cuanto a la monitorización de pares craneales, se realiza mediante electromiografía y colocación de electrodos de aguja en los músculos dependientes de la parte motora del par craneal a monitorizar (9). El neurofisiólogo es una figura importante dentro de la intervención ya que alertará al neurocirujano de cambios en las respuestas de los diferentes potenciales y, por tanto, del potencial riesgo inminente de producir un daño que puede ser irreversible. En ese caso, el

cirujano para de realizar las maniobras quirúrgicas para evitar este daño y podrá continuar cuando el neurofisiólogo compruebe que el paciente se encuentra de nuevo en rangos de normalidad.

2. Caso clínico

Mujer de 48 años en seguimiento en consultas externas de Neurocirugía en Hospital Torrecárdenas por lesión en la unión bulbomedular, sugerente de endimoma.

Debutó en 2019 mediante un hallazgo en resonancia magnética realizada en un contexto de sensación de acorchamiento y hormigueo en MMII. Ingresó recientemente en enero del año 2024 por mayor dificultad para la deglución, imposibilidad para manejo de secreciones y como consecuencia de ello, una pérdida de peso importante. La paciente acude al servicio de Neurocirugía del HRUM para su valoración de posibilidad quirúrgica en marzo de 2024.

La valoración neurológica de la paciente pone de manifiesto nistagmo horizontal, así como voz gangosa lo que puede indicar afectación de pares craneales bajo sin otros hallazgos de interés. La valoración de la vía piramidal muestra no déficit motor siendo la fuerza simétrica 5/5 (en la escala de valoración motora) en miembros superiores y MMII. Destacamos en la exploración de la sensibilidad hipostesias en MMII desde la rodilla. La paciente no presenta alteración de la marcha siendo el Romberg negativo. En estudios previos recientes el servicio de Otorrinolaringología realiza una videolaringoscopia observando retención salivar generalizada en faringe e

hipofaringe, reflejo nauseoso y sensibilidad disminuida de forma generalizada en endolaringe más acusada en lado izquierdo. No se aprecia alteración en cuerdas vocales. Por otra parte, el servicio de Neurofisiología realiza una electro-neurografía y electromiografía en MMII, donde no se apreciaron alteraciones.

Los estudios de imagen mediante resonancia magnética

craneal (Figura 3) muestran los siguientes hallazgos: tumoración bulbar predominantemente quística, con mínimo crecimiento respecto a estudios de 2019. La lesión presenta restos de hemosiderina con realce mayoritariamente periférico pero menor que en 2019. El resto se observa dentro de la normalidad. Llama la atención la presencia de edema medular central que se extiende desde la lesión hasta los niveles medulares C2 y C3.

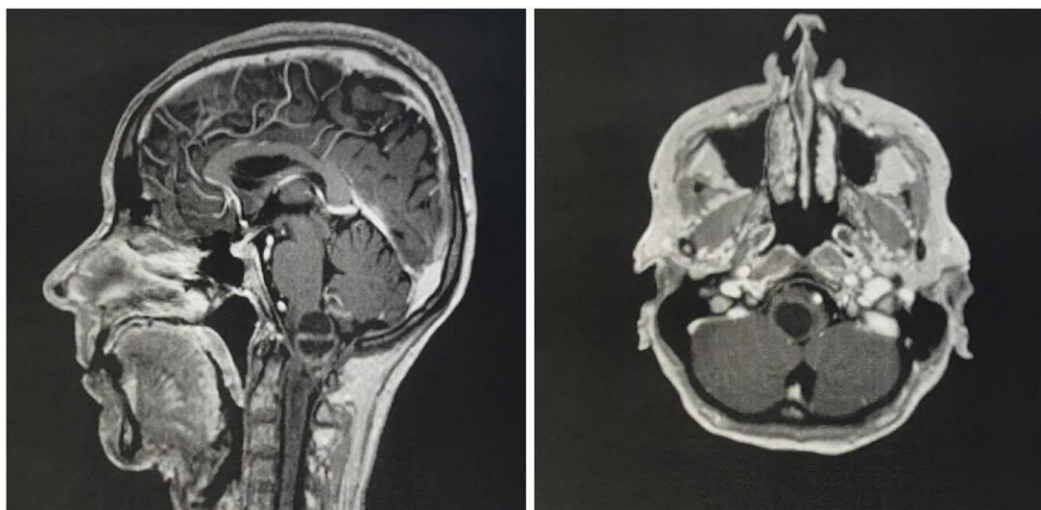


Figura 3: Imágenes de resonancia magnética craneal sin contraste intravenoso. En ellas se observa la lesión ocupante de espacio (ependimoma) en la zona de unión bulbomedular. Imagen derecha: corte transversal. Imagen izquierda: corte sagital.

Se programa la intervención quirúrgica de la paciente para el día 20 de marzo de 2024. Se coloca a la paciente en posición de decúbito prono y se realiza MNIO de pares craneales bajos y potenciales evocados somatosensitivos y motores. El abordaje quirúrgico a la lesión se realiza mediante craneotomía de fosa posterior realizando incisión lineal desde el inion hasta la segunda vértebra cervical (C2). Se procede a una apertura por planos con exposición de hueso occipital, vértebras cervicales C1 y C2. Posteriormente se realiza craneotomía de fosa posterior mediante motor eléctrico desde los senos transversos hasta foramen magno en línea media. Se procede a resección del arco posterior de C1. A continuación, bajo microscopio quirúrgico se realiza la apertura de la duramadre en línea media y en forma de “Y”, y se colocan puntos de tracción dural para mantener la apertura del campo quirúrgico. Tras esta maniobra se produce un sangrado venoso profuso a nivel cerebeloso que se controla mediante hemoclips y puntos de seda. A continuación, se exponen las amígdalas cerebelosas y se realiza mielotomía media con bisturí de ojos y disector de aracnoides. Con esto se expone una lesión quística que se observa en la región más craneal

que se abre con salida de contenido amarillento, también se observa un nódulo violáceo en región media y caudal de la lesión y se lleva a cabo su disección mediante disector de aracnoides con mal plano de clivaje a nivel lateral y caudal, siendo macroscópicamente completa. Durante la resección se observó una caída de potenciales motores bilateral con recuperación completa del lado derecho. Así mismo se observó bajada de potenciales somestésicos con preservación e irritación de pares bajos que se mantienen conservados hasta el final de la cirugía. Finalmente se realiza hemostasia con Floseal y Surgicel (material hemostático). Se procede al cierre de la duramadre de manera hermética mediante plastia de ligamento nuchal. Para la reposición ósea se utilizan dos miniplacas de Jeil y finalmente se realiza cierre por planos. No se colocaron drenajes.

El análisis anatomopatológico de la lesión extraída ha sido de Ependimoma grado II de la OMS. Tras la cirugía y traslado de la paciente a la Unidad de Cuidados Críticos de Anestesia, donde se recupera con buena evolución clínica, persiste la disfagia previa a la cirugía. A los 3 días de la

intervención, presenta una neumonía por broncoaspiración y se realiza interconsulta con Neumología para tratamiento. Después de este episodio se contacta con Rehabilitación para tratar la disfagia.

3. Conclusiones

Se concluye por tanto que es necesario un equipo quirúrgico que tenga amplios conocimientos y experiencia sobre el correcto manejo de este tipo de tumores. Así se evitará la aparición de complicaciones y mejorará los resultados de la intervención quirúrgica, así como la calidad de vida de los pacientes afectados.

Declaraciones

Agradecimientos

Los autores agradecen al Servicio de Neurocirugía del HRUM, bajo la dirección del Dr. Prof. Miguel Ángel Arráez, por su colaboración en este manuscrito y su labor docente.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la realización de esta publicación.

Declaración de responsabilidades éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki de 1975 y sus revisiones posteriores. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente implicado en el estudio.

Referencias

1. Cuccia V, Monges J. Tumores Bulbomedulares. Revista Argentina de Neurocirugía. 1996;10(3):135-138.
2. Tejada S, Díez Valle R. Complicaciones en la cirugía de la fosa posterior. En: Grupo de Neurooncología de la Sociedad Española de Neurocirugía. Tumores de la Fosa Posterior. 1ª ed. Barcelona: P. Permanyer; 2008. p.59-64.
3. Marchant Kemp J, López Ferrada E, Hermosilla Flores F. Posiciones en neurocirugía. Rev Chil Anest. 2021;50(2):330-348.
4. Engelhardt M, Folkers W, Brenke C, Scholz M, Harders A, Fidorra H, et al. Neurosurgical operations with the patient in sitting position: analysis of risk factors using transcranial Doppler sonography. Br J Anaesth. 2006;96(4):467-72.
5. Porter JM, Pidgeon C, Cunningham AJ. The sitting position in neurosurgery: a critical appraisal. Br J Anaesth. 1999;82(1):117-28.
6. Iruela Serrano J, Ramírez Varea A, Planells Taberner M. La posición sentada en neurocirugía. Plan de cuidados intraquirúrgicos. Enf Global. 2008;7(1).
7. Rozet I, Vavilala MS. Risks and Benefits of Patient Positioning During Neurosurgical Care. Anesthesiol Clin. 2007;25(3):631-x.
8. Edgcombe H, Carter K, Yarrow S. Anaesthesia in the prone position. Br J Anaesth. 2008;100(2):165-83.
9. Sahuquillo Barris J, Poca Pastor M.A, Romero Rosich M, Rodríguez Tesouro A. Principios anatómicos y fundamentos técnicos en el abordaje de los tumores de la fosa posterior. En: Grupo de Neurooncología de la Sociedad Española de Neurocirugía. Tumores de la Fosa Posterior. 1ª ed. Barcelona: P. Permanyer; 2008. p.37-49.
10. Fernández Sánchez V.E. Monitorización neurofisiológica en la cirugía de la fosa posterior. En: Grupo de Neurooncología de la Sociedad Española de Neurocirugía. Tumores de la Fosa Posterior. 1ª ed. Barcelona: P. Permanyer; 2008. p.51-58.

INSTRUCCIONES PARA AUTORES

Archivos de Medicina Universitaria es una publicación científica de ámbito nacional, sin ánimo de lucro, creada y gestionada por y para estudiantes de medicina y ciencias afines. Asimismo, acepta manuscritos en inglés y español, tales como: artículos originales de investigación, artículos de revisión, artículos de opinión, cartas al editor, esquemas, pósteres y dibujos relacionados con la Medicina y ciencias afines, y comentarios en relación a la propia estructura de la revista y a la docencia en el ámbito de la Medicina en el territorio español. Para publicar en AMU solamente se deben cumplir 2 requisitos: ser estudiante y seguir las instrucciones para autores, las cuales han sido establecidas en los siguientes apartados, en concordancia con las directrices y recomendaciones del documento “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”, redactado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). La versión original completa de dicho documento puede encontrarse en la dirección www.icmje.org.

PRINCIPIOS GENERALES

Los Editores y Revisores dedican muchas horas a leer los manuscritos enviados por los Autores, es por ello que agradecen recibir manuscritos fáciles de leer y de entender, de tal manera que la lectura y edición de los mismos sea lo más sencilla y rápida posible. Gran parte de la información que se encuentra en las “Instrucciones para Autores” de cada revista biomédica está diseñada para cumplir los objetivos que cada publicación en particular necesita. Sin embargo, como el objetivo de esta publicación es ayudar al alumno pregraduado a aprender los principios básicos de la publicación científica, los requisitos y normas de Archivos de Medicina Universitaria para la confección de los manuscritos, están en concordancia con los de cualquier revista del ámbito biomédico. El texto de cualquier manuscrito elaborado a partir de experimentos u observaciones (un artículo original de investigación, los resultados de una encuesta realizada, o cualquier otro conjunto de datos obtenidos por el autor, etc.), suele tener el formato que ha sido definido como “IMRAD”, es decir: Introducción, Métodos, Resultados, y Discusión, sin olvidar las Referencias empleadas al final. Otras muchas secciones pueden ser incluidas en el manuscrito, tales como “Agradecimientos”, “Conclusiones”, “Perspectivas de futuro”, etc. Cada manuscrito, independientemente del tipo de artículo seleccionado, deberá estar confeccionado siguiendo unos parámetros que faciliten su proceso editorial. De forma general los manuscritos irán escritos utilizando la plantilla que os hemos facilitado al inicio de este apartado. Los artículos podrán remitirse en español o inglés, ambos idiomas oficiales de la revista. Durante la elaboración del manuscrito podrán emplearse abreviaturas, siempre y cuando hayan sido especificadas y aclaradas junto con la primera mención de las mismas en el

Texto. Se recomienda el uso de abreviaturas comunes y de aceptación general en la comunidad científica. No se permite el uso de abreviaturas en el Título ni en el Resumen, únicamente en el cuerpo del Texto. Se deberá prestar especial atención a la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida. Los autores han de numerar las páginas del manuscrito consecutivamente, para facilitar el proceso editorial. A continuación, facilitamos unas reglas básicas que serán la norma editorial para la confección de cada uno de los apartados del artículo:

RESUMEN/ABSTRACT

Los Resúmenes estructurados según el formato “IMRAD” son preferibles para artículos originales de investigación y revisiones sistemáticas. Dicho resumen debe servir para contextualizar el estudio, y ha de contener información sintetizada acerca del propósito, procedimientos básicos, principales descubrimientos, y conclusiones generales. Debería asimismo enfatizar lo novedoso y los aspectos más importantes del estudio realizado. Hay que tener en cuenta que, en ocasiones, el Resumen es la única porción sustantiva de los manuscritos que es indexada en muchas bases de datos electrónicas, así como la carta de presentación del manuscrito para captar la atención del lector. Es por ello, que los autores han de ser precisos para reflejar correctamente el contenido del artículo mediante un resumen conciso y veraz.

INTRODUCCIÓN

La introducción aporta un contexto al estudio, es decir, la explicación de la naturaleza del problema y su significado. En esta parte del manuscrito, queda definido y justificado el propósito específico, el objetivo de la investigación o la hipótesis del estudio observacional (dependiendo del tipo de artículo). Del mismo modo, los objetivos secundarios deben quedar clarificados. Algo realmente importante en la Introducción, más si cabe que en el resto del manuscrito, es la capacidad del Autor para proveer al lector de las referencias bibliográficas suficientes y pertinentes, que le permitan disponer de aquel conocimiento teórico necesario para comprender la importancia de la investigación llevada a cabo. Los datos, resultados y conclusiones no han de ser incluidos en la Introducción.

MATERIAL Y MÉTODOS

La sección de Material y Métodos debe incluir únicamente aquella información que describa los procedimientos, protocolos y técnicas que se han empleado para llevar a cabo el estudio (ya sea experimental, observacional o de revisión de la literatura), y que sean necesarios para reproducir fielmente dicho estudio. Los datos obtenidos como consecuencia del empleo de estos procedimientos y técnicas, pertenece a la sección de Resultados. La selección y descripción de los

participantes en el estudio (con los criterios de inclusión y exclusión justificados), la información técnica (identificar los métodos, aparatos, y procedimientos de tal manera que pueda ser reproducida por otros investigadores) y describir los métodos estadísticos llevados a cabo, son algunos de los datos más relevantes que han de ser incluidos en los Material y Métodos.

RESULTADOS

El objetivo de esta sección es presentar los resultados en una secuencia lógica, por medio del texto, de tablas y/o de figuras, aportando en primer lugar el resultado principal (o los más importantes). No se deben repetir los datos que ya están explicados en las Tablas o Figuras, a lo sumo podrán resumirse en el pie de Tabla o de Figura correspondiente. No ofrecer únicamente los resultados derivados (por ejemplo: porcentajes, media, varianza, p-valor, etc.), sino también los resultados absolutos. Se recomienda utilizar Gráficos como alternativa a las Tablas, igualmente sin duplicar la información. En el caso de las revisiones de la literatura elaboradas siguiendo el formato “IMRAD”, la sección de Resultados será la que resuma la información extraída de manera sistemática de los trabajos consultados. En estos casos, la confección de tablas resumen donde se consignen las principales características de los trabajos seleccionados para la revisión es recomendable.

DISCUSIÓN

En la Discusión el Autor debe poner énfasis en los aspectos más relevantes y novedosos del estudio realizado, así como en comparar su estudio con otros similares disponibles en la literatura. Para los estudios experimentales, es útil comenzar la Discusión resumiendo brevemente los principales hallazgos, para posteriormente proponer los posibles mecanismos o explicaciones de los mismos, comparar y contrastar los resultados con otros estudios relevantes, exponer las limitaciones del estudio y explorar las implicaciones de los resultados para posibles investigaciones futuras o aplicaciones clínicas o de otra índole.

CONCLUSIONES

Las conclusiones no deben limitarse a ser una mera repetición de los datos o de otra información anteriormente dada en la Introducción o Resultados. Es recomendable que las conclusiones se asocien a los objetivos del estudio. Las afirmaciones y conclusiones que no estén claramente apoyadas en los resultados y en datos contrastados han de ser evitadas.

DECLARACIONES

Agradecimientos. En esta sección se podrán realizar los agradecimientos pertinentes a las personas o instituciones que hayan colaborado con el estudio sin ser autores del mismo. Consideraciones Éticas. Se deberá incluir la aceptación del Comité de Ética correspondiente o bien explicitar por qué no ha sido necesaria. Contribuciones de autoría. Se

recomienda incluir una sección explicando brevemente la contribución concreta de cada autor al trabajo.

TABLAS Y FIGURAS

Las Tablas contienen información concisa y la agrupan eficientemente, aportando información y el nivel deseado de detalle y precisión. Incluir datos en Tablas en lugar de en el Texto frecuentemente hace posible reducir la longitud del mismo. Las Figuras pueden ser tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas hechos con los procedimientos informáticos deseados. Las palabras, números y símbolos que aparezcan en dichas Figuras han de quedar claras y ser coherentes. Toda figura debe tener una leyenda que explique el sentido y la relevancia de la misma. Las Figuras deben ser lo más “auto-explicativas” posibles, ya que muchas de ellas pueden ser usadas en presentaciones y otros eventos. Las microfotografías deben añadir marcas internas de la escala en la que han sido tomadas. Tanto las tablas como las Figuras han de ser numeradas consecutivamente y el Autor debe asegurarse de que dichas tablas quedan citadas en el texto, para facilitar al lector la correcta lectura y entendimiento de las mismas. El uso de datos, Tablas o Figuras directamente de otros artículos ya publicados, libros, Internet, o cualquier otra fuente, exige la obtención del permiso correspondiente por parte del propietario de los derechos de autor y copyright. La obtención de este tipo de permisos por parte de estudiantes es compleja y escapa al objetivo de esta publicación. En su lugar, el Autor puede adaptar o reinterpretar las Tablas, las Figuras o los datos de otros artículos dándoles su interpretación personal e identificando su modelo original adecuadamente en el pie de figura (Por ejemplo: Tomado/Adaptado/Modificado de Kierszenbaum, A.: *Histology and Cell Biology*. Mosby, 2002).

REFERENCIAS

Los lectores han de poder acceder a Referencias directas de todos los artículos originales y/o de todas aquellas fuentes de información de las que el Autor se haya valido para confeccionar su manuscrito. Para la búsqueda y recopilación de Referencias se recomienda recurrir al uso de las bases de datos electrónicas más relevantes de las que el Autor disponga. En el caso de la Medicina y de las ciencias afines, esta base de datos corresponde a la de la Librería Nacional de Medicina de los Estados Unidos accesible a través del portal PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). No existe un número fijo de Referencias ideal para un manuscrito. No obstante, para cada tipo de manuscrito existe un número aproximado de Referencias que podría considerarse como recomendable. En el caso de los artículos originales de investigación experimental u observacional, un número pequeño de Referencias, precisas y relevantes, es más recomendable que una lista extensa y exhaustiva. Sin embargo, un número excesivamente reducido de las mismas puede restarle el adecuado sustrato y fundamento al mismo, privando al lector de fuentes alternativas de ampliación

de la información. Por otro lado, las revisiones de la literatura basan parte de su calidad y su valor en una exhaustiva recopilación de Referencias, que permitan configurar el punto de vista más completo posible acerca de un determinado tema. Los Autores son responsables de comprobar que las afirmaciones vertidas en su manuscrito acerca de los trabajos citados como Referencias son veraces y no interpretaciones incorrectas o subjetivas. El formato de las Referencias de AMU está basado en el propuesto por el Instituto Nacional Americano de Estandarización, adaptado por la Librería Nacional de Medicina (NLM) para sus bases de datos (popularmente conocido como Estilo Vancouver). Se enumeran a continuación diferentes ejemplos para facilitar la labor de los Autores. En caso de que su tipo de cita no aparezca entre los ejemplos le rogamos que revise la página web: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html (se puede encontrar una adaptación al español de esta página en: http://es.wikipedia.org/wiki/Estilo_Vancouver): Artículos: Deberán incluirse todos los autores hasta un máximo de seis. Ejemplo: Nisengard R, Bascones A. Invasión bacteriana en la enfermedad periodontal. *Av odontostomatol.* 1987; 3: 119-33. En los casos en los que aparezcan más de seis autores, se pondrán los seis primeros y se añadirá “et al.”: Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6. Libros: Carranza FA Jr. Glickman’s clinical periodontology. Saunders: Philadelphia; 1984. Capítulo de un libro: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113. Suplemento de un volumen: Shen HM, Zhang KF. Risk assesment of nickel carcinogenicity and occupational lung cáncer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Supl 1: 275-82. Artículo científico en versión impresa: Deberá referenciarse igual que un artículo, pero añadiendo en la medida de lo posible el DOI (“Digital Object Identifier”, en español “identificador digital de objeto”) del artículo. Este código numérico permite localizar las publicaciones científicas a través de Internet. Ejemplo: Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, Arrabal-Martin M. What is the value of bone remodeling markers in patients with calcium stones? *Urol Res.* DOI: 10.1007/s00240-012-0511-1. Artículo en prensa: Espiño I. ¿Le va mejor al paciente que participa en un ensayo clínico?. *El Mundo.* Sábado 31 de enero de 2004. Salud: S6 (Oncología). Material audiovisual: Borrel F. La entrevista clínica. Escuchar y preguntar. [Vídeo] Barcelona: Doyma; 1997. Comunicaciones orales o Pósters presentados en congresos: Castro Beiras A, Escudero Pereira J. El Área del Corazón del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). En: Libro de Ponencias: V Jornadas de Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios. Bilbao; Ministerio de Sanidad y Con-

sumo, Gobierno Vasco; 2000.p. 12-22. Documentos legales (leyes, decretos, órdenes, etc.): Estatuto Marco del personal estatutario de los servicios de salud. Ley 55/2003 de 16 de diciembre. Boletín Oficial del Estado, nº 301, (17-12-2003). Monografía de Internet: Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [acceso 9 de Julio de 2002]. Disponible en: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>. Página web: Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [actualizado el 16 de mayo de 2002; acceso 9 de julio 2002]. Disponible en: <http://www.cancer-pain.org/>. Las Referencias han de ser numeradas consecutivamente en el orden en que son primeramente mencionadas en el texto. Es necesario identificarlas en el Texto, en las Tablas o en las leyendas de Figuras con números arábigos entre paréntesis, concordantes con los números que tengan las mismas en la sección de Referencias del manuscrito (Ej: Algunos autores sugieren que las córneas artificiales lamelares humanas hechas con fibrina-agarosa son biocompatibles (1)). En el caso de las Referencias que aparezcan solo en las Tablas, Figuras o en sus respectivas leyendas, éstas ocuparán el orden de acuerdo a la secuencia numérica establecida, en la posición de la primera alusión a la Tabla o Figura que aparezca en el Texto.

TIPO DE MANUSCRITO

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Para este tipo de artículos la extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán quedar divididas en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Asimismo, también deberá incluir un Resumen con una extensión máxima de 300 palabras y que quede estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados y Conclusiones. Se acompañará de 3 a 6 palabras clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline, disponible en: <http://ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos, y para una correcta definición de los términos que sean empleados en los mismos, así como para ampliar los conocimientos de los autores a la hora de redactar dichos términos, es recomendable utilizar el Diccionario de Términos Médicos editado por la Real Academia Nacional de Medicina. En total serán admitidas hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo las normas Vancouver (ver apartado “Referencias”). El número máximo de Tablas y Figuras permitidas será de 6. Una Figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias. El texto, las tablas y las figuras deben enviarse en un único formato Word (.doc o .docx). Cada tabla deberá colocarse en una página separada, tras las referencias, incluyendo un título informativo de la misma. Se podrá incluir una leyenda para explicar conceptos clave de cada tabla. Tras las tablas, se ubicarán las figuras, también en páginas separadas. Habrá de incluir-

se un título, igualmente, y una posible leyenda para cada una de las figuras. Una vez aceptado el manuscrito, el Comité Editorial podrá solicitar a los autores el envío de las figuras en alta calidad (mínimo 300 ppp).

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Se considerarán Artículos de Revisión aquellos que de forma sistemática intenten mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico (u otro tema que pueda tener interés para el objetivo de esta revista), ya sea meramente informativo (reunión de datos de diferentes fuentes acerca de un tema) o comparativo (comparación de diferentes técnicas o tratamientos), siempre que el Autor aporte sus conclusiones al respecto. Los Artículos de Revisión tendrán una extensión máxima de 3500 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán utilizarse los apartados y subapartados que se estimen oportunos), Conclusiones y Referencias. El resumen no tiene que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras. Se añadirán de 3 a 6 palabras clave. Se permitirán hasta 50 Referencias y hasta 10 Tablas o Ilustraciones. El texto, las tablas y las figuras deben enviarse en un único formato Word (.doc o .docx). Cada tabla deberá colocarse en una página separada, tras las referencias, incluyendo un título informativo de la misma. Se podrá incluir una leyenda para explicar conceptos clave de cada tabla. Tras las tablas, se ubicarán las figuras, también en páginas separadas. Habrá de incluirse un título, igualmente, y una posible leyenda para cada una de las figuras. Una vez aceptado el manuscrito, el Comité Editorial podrá solicitar a los autores el envío de las figuras en alta calidad (mínimo 300 ppp).

CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de Casos Clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. Archivos de Medicina Universitaria también contempla la posibilidad de recibir Casos Clínicos habituales de la práctica médica que, aunque puedan carecer del suficiente interés para la comunidad científica, sí lo tengan para el estudiante pregraduado. Dichos Casos Clínicos deberán quedar claramente explicados, con la información necesaria y suficiente para que un estudiante con los conocimientos básicos del caso sea capaz de entender la totalidad del mismo. Asimismo, únicamente en este tipo de artículo queda permitida la colaboración por parte de titulados universitarios, profesores o médicos, que ayuden al Autor a la hora de diseñar un formato pedagógico siempre orientado a la lectura de estudiantes de Medicina y ciencias afines. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas. El número máximo de referencias bibliográficas será de 10. Aquellos estudiantes que envíen a la revista Casos Clínicos correspondientes al ejercicio de alguna asignatura, perte-

necientes a un profesor de la facultad, o relativos a algún examen, práctica o seminario relacionado con la Universidad, deberán previamente pedir permiso al profesor correspondiente y hacerlo saber al Comité Editorial de la revista (archivosmedicinauniversitaria@gmail.com) para que éste pueda verificar que dicho consentimiento ha sido aceptado. La revista no se responsabiliza de la omisión de dicha conducta por parte de los Autores, si bien pedimos fervientemente la actitud responsable de los estudiantes para con su revista, pues ésta ha de convertirse en un medio para la difusión de conocimientos, jamás en una plataforma que genere malentendidos u ofensas hacia otra persona, y menos aún que perjudique la práctica normal de la docencia médica. El texto, las tablas y las figuras deben enviarse en un único formato Word (.doc o .docx). Cada tabla deberá colocarse en una página separada, tras las referencias, incluyendo un título informativo de la misma. Se podrá incluir una leyenda para explicar conceptos clave de cada tabla. Tras las tablas, se ubicarán las figuras, también en páginas separadas. Habrá de incluirse un título, igualmente, y una posible leyenda para cada una de las figuras. Una vez aceptado el manuscrito, el Comité Editorial podrá solicitar a los autores el envío de las figuras en alta calidad (mínimo 300 ppp).

CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico, docente, relativo a la actualidad o a la Universidad, o cualquier otro tipo de artículo que pueda suscitar el interés del colectivo estudiantil. Asimismo, se aceptan en esta sección críticas o comentarios a artículos anteriormente publicados por esta revista, y sugerencias y opiniones relativas a Archivos de Medicina Universitaria. La extensión máxima del texto será de 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir una figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas. La libertad de opinión será siempre respetada, con la única condición de que el artículo no ofenda ni tenga carácter peyorativo o poco respetuoso con alguna persona o institución. El texto, las tablas y las figuras deben enviarse en un único formato Word (.doc o .docx). Cada tabla deberá colocarse en una página separada, tras las referencias, incluyendo un título informativo de la misma. Se podrá incluir una leyenda para explicar conceptos clave de cada tabla. Tras las tablas, se ubicarán las figuras, también en páginas separadas. Habrá de incluirse un título, igualmente, y una posible leyenda para cada una de las figuras. Una vez aceptado el manuscrito, el Comité Editorial podrá solicitar a los autores el envío de las figuras en alta calidad (mínimo 300 ppp).

ENVÍO DE MANUSCRITOS

El envío de manuscritos a través de la plataforma habilitada en esta página web es totalmente gratuito y sin ningún tipo de coste. Para ello, en primer lugar, el autor de corres-

pondencia (corresponding author) del manuscrito a enviar deberá registrarse a través del enlace Acceder de la parte superior derecha de la web. Una vez registrado, aparecerá la sección Envío de Manuscritos. En ella, deberá seleccionar el tipo de manuscrito que quiere que sea considerado para su publicación en Archivos de Medicina Universitaria. Se aceptará un máximo de 10 autores por documento (según manuscrito, este número podrá ser inferior a criterio del Comité Editorial). Si, por cuestiones particulares justificadas, el documento acredita un número mayor de autores, deberá especificar los 10 primeros en la plataforma y enviar un correo a editor@archivosmedicinauniversitaria.es justificando dichas causas. Los documentos relativos al envío (manuscrito, tablas, figuras...) deberán estar contenidos en un ÚNICO documento, que deberá tener el formato WORD (.doc, .docx). Una vez aceptado el manuscrito, los editores podrán contactar con el autor para solicitar las imágenes con mayor calidad en otro formato. Una vez realizado el envío, el estado de su manuscrito sufrirá modificaciones, que serán informadas por correo electrónico al autor de correspondencia y que se podrán consultar en el Área Personal tras su registro (Envíos). Para solicitar cualquier información o sugerencia, contacte con info@archivosmedicinauniversitaria.es

PROCESO DE REVISIÓN **COMITÉS**

Comité editorial: Es el responsable de todo el contenido de la publicación, y tendrá plena autoridad sobre el mismo, sin que influencias externas restrinjan la libertad editorial. Aunque la potestad de seleccionar los artículos y trabajos a publicar en cada número de Archivos de Medicina Universitaria pertenece únicamente al Comité Editorial, la evaluación crítica, anónima y objetiva de cada trabajo por parte del Comité Científico y/o los Revisores Externos será de gran importancia en el proceso de aceptación. De esta manera se pretende garantizar los principios de la denominada Revisión por iguales ("Peer Review"), así como ayudar a los Autores y Editores a mejorar la calidad de los trabajos publicados. Comité Editorial Asociado: Formarán parte de este Comité aquellos Graduados y Doctores, con amplia formación y experiencia científica e investigadora, que tengan a bien ofrecer su colaboración desinteresada. Su cometido será el de asesorar al Comité Editorial y contribuir al mantenimiento de una adecuada política editorial. Comité Científico: Será el encargado de la revisión de los artículos y trabajos enviados. Los resultados de cada revisión, así como las correcciones propuestas por cada miembro del Comité Científico, se plasmarán en un Informe de Revisión, el cual será enviado al Comité Editorial. Además de los miembros del Comité Científico, en el proceso de revisión podrán participar Revisores Externos cuyo Informe de Revisión, a requerimiento del Comité Editorial, sea de especial interés para la evaluación de un trabajo en particular. Estos Revisores Externos serán elegidos por su dominio o experiencia

contrastada en algún aspecto concreto del que trate el manuscrito en cuestión. Comité Científico Asociado: Podrán formar parte de este Comité aquellos Graduados y Doctores que ofrezcan su colaboración desinteresada a Archivos de Medicina Universitaria. Su labor será la de ofrecer asistencia y asesoramiento al Comité Científico en la revisión de manuscritos en los que su experiencia o sus conocimientos sean requeridos para obtener una Revisión correcta y adecuada.

ANONIMATO Y CONFIDENCIALIDAD

Para garantizar la objetividad e imparcialidad el proceso de revisión será anónimo, AMU realiza una revisión por pares doble ciego, de manera que en la versión del manuscrito que reciben los miembros del Comité Científico o los Revisores Externos no aparecerán datos referentes a la autoría o al centro de procedencia del mismo. Asimismo, el Autor o Autores tampoco podrán conocer la identidad del revisor o revisores de su trabajo. El Comité Editorial es el encargado de salvaguardar la confidencialidad de Autores y Revisores durante todo el proceso, no pudiendo revelar datos sobre el manuscrito (incluyendo su recepción, contenido, etapa del proceso de revisión, críticas de los revisores o aceptación para publicar) o sobre el Informe de Revisión a terceros. Puesto que todo manuscrito enviado para revisión constituye un documento con información privilegiada y es propiedad de su Autor, tanto el Comité Editorial como el Comité Científico y los Revisores Externos se comprometen a no hacer públicos datos contenidos en el mismo, a no apropiarse de información o ideas, y a respetar los derechos del Autor sobre su manuscrito hasta el momento de su publicación. Así mismo, los Revisores no están autorizados a hacer copia y archivo de los manuscritos que revisen, y estarán obligados a devolver o destruir todas las copias del manuscrito que posean tras haber enviado su Informe de Revisión. El Comité Editorial, a su vez, no estará autorizado a conservar copias de los manuscritos rechazados. El contenido del Informe de Revisión emitido por cada Revisor será también confidencial, siendo sólo accesible para el Comité Editorial, el Autor, y otros Revisores que participen en la evaluación del mismo manuscrito. Toda decisión referente a la aceptación, rechazo o revisión de cada manuscrito por parte del Comité Editorial será también confidencial, y sólo serán informados al respecto el Autor y los Revisores implicados en cada manuscrito.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Enviar un manuscrito a Archivos de Medicina Universitaria supone que dicho manuscrito NO está siendo considerado para su publicación en ningún otro medio. Para publicar en Archivos de Medicina Universitaria se exige originalidad, pero si parte del contenido que envía para su publicación ya ha sido publicado como parte de otro estudio, deberá explicitarlo en el manuscrito (preferentemente en los Métodos). No se permite parafrasear, traducir literalmente o co-

piar párrafos enteros de otros documentos publicados. En caso de ser necesario, dichos párrafos se pondrán en cursiva, con su posterior referencia de origen. Todos los documentos recibidos pasarán por el programa de detección de plagio Turnitin, y en caso de detectarse el mismo, el documento quedará automáticamente rechazado para su publicación. No se deben realizar afirmaciones basadas en otros estudios sin referenciarlos en el documento. El autor declara que es el titular de los derechos de propiedad intelectual, objeto de la presente cesión, que ésta es una obra original, y que ostenta la condición de autor de esta obra. En caso de ser coautor, colaborador de tales derechos, el autor declara que cuenta con el consentimiento de todos los coautores, colaboradores para hacer la presente cesión, y que los nombres de todos los coautores, colaboradores aparecen mencionados en la obra. En caso de previa cesión a terceros de derechos de explotación de la obra, el autor declara que tiene la oportuna reserva o autorización de dichos titulares de derechos a los fines de esta cesión. El autor garantiza que el compromiso que aquí adquiere no infringe ningún derecho de propiedad industrial, intelectual, derecho al honor, intimidad, o imagen, o cualquier otro derecho de terceros. El autor asume toda reclamación que pudiera ejercitarse contra la Universidad de Granada por terceros que vieran infringidos sus derechos a causa de la cesión. El autor renuncia a cualquier reclamación frente a la Universidad de Granada por las formas no ajustadas a la legislación vigente en que los usuarios hagan uso de las obras. El autor será convenientemente notificado de cualquier reclamación que puedan formular terceras personas en relación con la obra.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los manuscritos deberán incluir un apartado de Consideraciones Éticas donde deberán reflejar la aceptación del Comité de Ética correspondiente, en el caso de trabajar con datos sensibles. En caso de no requerir dicho consentimiento, sus causas deberán ser explicitadas en dicha sección.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Se considerará que existen conflictos de interés cuando un Autor (o su Centro de procedencia), un Revisor o un Editor tengan relaciones económicas, profesionales, personales, o de cualquier otra índole con la industria farmacéutica o con otras entidades empresariales, que pudieran influenciar sus acciones e interferir con su juicio científico. Todos los implicados en el proceso de confección, revisión y publicación del manuscrito deben consignar todas las relaciones susceptibles de constituir un posible conflicto de interés. Esta información podrá ser utilizada por el Comité Editorial para la toma de decisiones sobre la publicación del manuscrito, y podrá ser publicada junto con el manuscrito si dicho Comité lo considera necesario para la correcta valoración del trabajo por parte de los lectores. Los Autores deberán exponer explícitamente en su manuscrito si existen o no re-

laciones susceptibles de constituir un conflicto de interés al enviar su manuscrito. Esta información estará recogida en un apartado específico que el Autor debe añadir al final del texto de su manuscrito y previo a la bibliografía o referencias empleadas. Los Revisores deben informar desde el principio al Comité Editorial de cualquier condición o relación que pudiera dar lugar a un conflicto de interés e interferir con la revisión de ciertos manuscritos. En este sentido, será responsabilidad del Comité Editorial evitar la elección, para cada proceso de revisión, de aquellos Revisores con potenciales conflictos de interés con el Autor/es o con su institución o centro de procedencia (por ejemplo, en el caso en que Autor y Revisor pertenezcan al mismo departamento o trabajen en el mismo proyecto). Los Editores también deben informar desde un principio de aquellas condiciones que pudieran generar un conflicto de interés. Los Editores que tomen la decisión final acerca de la aceptación, rechazo o revisión de un manuscrito no deben tener ninguna clase de conflicto de interés que pueda alterar el juicio imparcial, honesto y científico de cada trabajo.

AUTORÍA

Todos los autores deberán haber leído y aprobado la versión final del manuscrito. Asimismo, todos los autores deberán cumplir con las condiciones de autoría según la declaración ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors), que se puede consultar en su web. El resto de personas que hayan contribuido al artículo pero no cumplan con los requerimientos de autoría podrán ser incluidos en los agradecimientos. En la plataforma de envío de manuscritos será necesario marcar la casilla: “Yo, el autor de correspondencia, declaro que todos los autores del manuscrito cumplen con las condiciones de autoría de acuerdo con la declaración ICMJE, y que todos han leído y aprobado la versión final del mismo”. No obstante, se recomienda incluir en el manuscrito, junto a los agradecimientos, una sección de “Contribuciones de autoría”, resumiendo las principales contribuciones realizadas por cada autor.

ACCESO ABIERTO Y COPYRIGHT

AMU es una revista sin ánimo de lucro y de acceso abierto que se ajusta a la definición de DOAJ con el fin de dar la máxima difusión a esta obra a través de internet. Los autores conservan el Copyright de sus trabajos, por lo que el autor cede a la Universidad de Granada, de forma gratuita y no exclusiva, por el máximo plazo legal y con ámbito universal, para que pueda ser utilizada inmediatamente tras su publicación de forma libre y gratuita por todos los usuarios de internet (siempre que se cite su autoría, que no se obtenga beneficio comercial, y que no se realicen obras derivadas) los derechos de reproducción, de distribución, de comunicación pública, incluido el derecho de puesta a disposición electrónica. Se entienden autorizados todos los actos necesarios para el registro de la obra, su seguridad y su conservación. De esta manera se permite a cualquier

usuario leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o vincular a los textos completos de los artículos, rastrearlos para indexarlos, pasarlos como datos al software o usarlos para cualquier otro propósito legal. Las versiones publica-

das de los trabajos serán depositadas en el repositorio de la UGR (Digibug) para su preservación digital, aunque si el autor lo desea, pueden depositarse las versiones enviadas o revisadas.

ISSN: 2341-0361

