



# Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 91 N° 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2025

## ÍNDICE / CONTENTS

### EDITORIAL / EDITORIAL

El hombre de Vitruvio, y los niños... ..... 148

*The Vitruvian Man and the children...*

JAVIER CHIARPENELLO

### TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

Función sexual humana: Nuevas Interpretaciones sobre el modelo de Helí Alzate ..... 155

*Human Sexual Function: New Interpretations of Helí Alzate's Model*

JAIRO JIMENO OROZCO.

Eficacia del cannabidiol en epilepsia refractaria: revisión de alcance sobre  
reducción de crisis frente a placebo y tratamiento farmacológico combinado ..... 164

*Efficacy of cannabidiol in drug-resistant epilepsy: a scoping review on seizure reduction  
compared to placebo and combined pharmacotherapy*

JACSON FRANCISMO ARCINIEGAS CHAMORRO, VALERIA SANCLEMENTE-CARDOZA,  
LIZETH DAYANA NOREÑA-BUITRÓN, JOSÉ LUIS ESTELA ZAPE

Evaluación del haz olivococlear medial a través de las otoemisiones acústicas ..... 179

*Assessment of the medial olivocochlear bundle using otoacoustic emissions*

GAETÁN SARA

Formación en cirugía bucal y maxilofacial a nivel global: análisis y perspectivas ..... 197

*Global oral and maxillofacial surgery training: analysis and perspectives*

LUIS ARTURO SANTIVAÑEZ-ISLA

\* (el índice continúa en página 146 y 147)

Indizada en EMBASE, LILACS, LATINDEX, SIIC Data Bases,  
MedicLatina, Biomedical Reference Collection y  
Emerging Sources Citation Index (ESCI)

SANTA FE 1798, S2000AUB ROSARIO, SANTA FE, ARGENTINA.



# Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 91, Nº 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2025

## COMITÉ EDITORIAL

### Director:

Dr. JAVIER CHIARPENELLO  
Jefe del Servicio de Endocrinología  
del Hospital Provincial del Centenario de Rosario  
Miembro de la Sociedad Latinoamericana  
de Endocrinología Pediátrica  
Integrante del Comité de Expertos en Osteoporosis  
y Osteopatías Médicas de la Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

### Subdirector:

Dra. ANA LAURA BAELEA  
Médica endocrinóloga del Servicio de Endocrinología  
del Hospital Provincial de Centenario.  
Instructora de la Concurrencia de Endocrinología  
del Hospital Provincial del Centenario

### Miembros:

Dr. OSCAR BOTTASSO  
Director del Instituto de Inmunología,  
Facultad de Ciencias Médicas,  
Universidad Nacional de Rosario

Dr. LUIS PABLO CARDONNET  
Profesor Adjunto de Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - UNR

Dr. GUILLERMO CARROLI  
Director Científico del Centro Rosarino  
de Estudios Perinatales  
(Centro Colaborador de la OMS)

Dr. ALEJANDRO GARCÍA  
Fellow del American College of Physicians (FACP)  
Miembro de Honor Extranjero de la Sociedad  
de Medicina Interna del Uruguay

Dr. EZEQUIEL M. PALMISANO  
Médico especialista en Cirugía General  
Co-Director Licenciatura en Instrumentación Quirúrgica, IUNIR

Dr. GUSTAVO PETRONI  
Director Médico  
Grupo Gamma, Rosario

Dra. MALÉN PIJOÁN  
Especialista Jerarquizada y Consultora Nacional en Urología  
(Sociedad Argentina de Urología)  
Especialista en Andrología

Dr. OSVALDO F. TEGLIA  
Prof. Adj. a Cargo. Enfermedades Infecciosas Facultad  
Ciencias Biomédicas. Universidad Austral Pilar. Bs. As.

### Secretario de Redacción:

Dr. ROBERTO PARODI  
Profesor Adjunto de Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - UNR

### Sede:

CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO  
Santa Fe 1798, (2000) Rosario, SF, Argentina  
Tel.: (0341) 421-0120 / Fax: (0341) 425-9089  
Correo electrónico: rmr@circulomedicorosario.org  
Web: www.circulomedicorosario.org

## JUNTA EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Dr. JORGE CANNATA ANDÍA  
Profesor de Medicina, Universidad de Oviedo  
Instituto Reina Sofía de Investigación  
Hospital Universitario Central de Asturias, España

HUGO BESEDOVSKY  
*The Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Philipps University,  
Marburg, Germany*

ADRIANA DUSSO  
*Associate Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism  
and Lipid Research; Washington University School of Medicine, St. Louis, EE. UU.*

INGRID M. LIBMAN, M.D., Ph.D.  
*Associate Professor, Pediatric Endocrinology and Diabetes  
Pittsburgh University;  
Investigadora, Children's Hospital,  
Pittsburgh (PA), USA*

Dr. JORGE LUIS A. MORALES-TORRES  
Jefe de la Clínica de Osteoporosis del Hospital Aranda de la Parra, México  
Miembro del Comité de Asesores Científicos de la International Osteoporosis  
Foundation

Dr. SANTIAGO PALACIOS  
Director del Instituto Palacios de Salud de la Mujer. Madrid, España

ADRIANA DEL REY  
*The Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Philipps University,  
Marburg, Germany*

Dr. EDUARDO RUIZ CASTAÑÉ  
Director del Servicio de Andrología de la Fundación Puigvert  
Miembro del Comité Ejecutivo de la Academia Europea de Andrología

Dr. JOSÉ R. ZANCHETTA  
Profesor Titular en la Maestría de Osteología y Metabolismo Mineral;  
Director de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral  
Universidad del Salvador; Buenos Aires, Argentina

Dr. RODOLFO REY  
Investigador Principal de CONICET y Director, Centro de Investigaciones  
Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET - FEI - División de  
Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Profesor Adjunto de Biología  
Celular, Histología, Embriología y Genética, Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires

[www.revistamedicaderosario.org](http://www.revistamedicaderosario.org)

La versión virtual de la Revista Médica de Rosario también  
es accesible desde el sitio del Círculo Médico de Rosario en Internet:

<<http://www.circulomedicorosario.org/>>

Están allí los contenidos desde el año 2008 hasta el presente.

Los artículos aparecen en formato pdf  
y pueden bajarse desde la página en forma gratuita.

El ISSN de la versión electrónica es 1851-2135

La Revista Médica de Rosario es el órgano científico del Círculo Médico de Rosario (Argentina) y de sus sociedades filiales; fue fundada en 1911. Aparecen 3 números por año. Es distribuida gratuitamente a los socios del CMR, y se envía además a instituciones médicas y bibliotecas nacionales y extranjeras; es también instrumento de canje de la Biblioteca del CMR. Aceptará para su publicación trabajos redactados en castellano, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la Medicina que puedan considerarse de utilidad e interés para la comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos uniformes para las publicaciones biomédicas y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Artículos originales, Artículos de revisión, Comunicaciones breves, Informes de casos, Editoriales, Cartas al Director, Comentarios bibliográficos, Miscelánea). Las Instrucciones para Autores aparecen en el 3er número de cada año, y pueden consultarse en el sitio de la revista en Internet.

Esta Revista es una publicación de acceso abierto (Open Access). Puede visitarse en su página en Internet, a través del sitio del Círculo Médico de Rosario ([www.circulomedicorosario.org](http://www.circulomedicorosario.org)) o directamente por medio de la dirección URL de la revista. No se requiere código de acceso. Los artículos están en formato PDF y pueden ser bajados gratuitamente. Pueden ser citados y reproducidos total o parcialmente, con el único requisito de que se cite la fuente (apellido e iniciales del autor principal, seguidos de et al. si hay más de un autor, luego el título del artículo, el nombre abreviado de la publicación (Rev Med Rosario), seguido del volumen, paginación inicial-final, y año.

## COMISIÓN DIRECTIVA CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO PERÍODO 2024-2025



### **Presidente**

Dr. GERMÁN GIACOSA

### **Vicepresidente**

Dr. HÉCTOR RUIZ

### **Secretario General**

Dr. SEBASTIÁN ANSALDI

### **Tesorero**

Dr. PABLO G. WEISS

### **Secretaria de Actas**

Dra. CHRISTIÁN LUPO

### **Pro Secretario**

Dr. JOSÉ LUIS FEDELE

### **Pro Tesorero**

Dr. JUAN B. GIGLI

### **Vocales Titulares**

Dr. JAVIER CRISCI

Dr. MARCELO FAY

Dr. SERGIO GORODISCHER

Dr. GUSTAVO STAFFIERI

Dra. DÉBORAH SYLVESTRE BEGNIS

### **Vocales Suplentes**

Dr. GABRIEL ARANALDE

Dr. GABRIEL BERCOVICH

Dr. DOMINGO CERA

Dra. GRACIELA ORTIIZ

### **Director de Publicaciones**

Dr. JAVIER CHIARPENELLO



## SOCIEDADES FILIALES DEL CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO

### SOCIEDADES

### PRESIDENTES

---

Sociedad de Cardiología	Dr. Ariel Quiroga
Asociación de Cirugía	Dr. Gustavo Marcucci
Asociación de Cirugía Plástica	Dr. Juan José Galli
Sociedad de Colonoproctología	Dr. Marcelo Pollastri
Asociación de Diag. x Imágenes	Dra. Rocio Aparicio
Sociedad de Endocrinología	Dra. María Susana Olguin
Asociación Rosarina de Endoscopía Digestiva	Dr. Matías Amateis
Sociedad de Flebología	Dr. Martín Mazzurco
Sociedad de Gastroenterología	Dr. Camilo Azum
Sociedad de Geriátría	Dr. José Alberto Trop
Asociación de Hematología	Dra. Mariana Siccardi
Sociedad de Hipertensión Arterial	Dra. Melina Casado
Sociedad de Infectología	Dra. Carolina Subirá
Asociación de Mastología	Dr. Javier Rodríguez Lucero
Asoc. Rosarina de Med. del Deporte y el Ejercicio	Dr. Marcelo Montrasi
Sociedad de Med. Física y Rehab.	Dr. Mauro Nicolás Guzzardo
Asociación de Medicina Interna	Dr. Domingo Cera
Sociedad de Medicina Legal de Rosario	Dr. Germán Sánchez Caranicolis
Asociación de Med. Transfusional	Dra. Alejandra Matteaccio
Asociación de Nefrología	Dra. María Laura Benitez
Sociedad de Neumonología	Dr. Ricardo A. Oyola
Sociedad de Neurología y Neurocirugía	Dra. Carolina Mainella
Asociación de Obst. y Ginecología	Dra. María Alejandra Di Gregorio
Sociedad de Oftalmología	Dr. Gustavo Schlaien
Sociedad de Oncología	Dra. Alejandra Bartoli
Asoc. Rosarina Ortop. y Traumatología	Dr. Santiago Harte
Sociedad de O.R.L.	Dr. Héctor Ruiz
Asociación de Patología y Citopatología	Dr. Martín Mondino
Asociación de Psiquiatría	Dra. Belén Gonella
Asociación de Reumatología	Dra. Silvina Conti
Asociación de Terapia Intensiva	Dra. Laura Bergallo
Asociación de Ultrasonografía	Dra. Soledad Palavecino



# Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 91, Nº 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2025

## ÍNDICE / CONTENTS

### EDITORIAL / EDITORIAL

**El hombre de Vitruvio, y los niños...** ..... 148

*The Vitruvian Man and the children...*

JAVIER CHIARPENELLO

### TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

**Función sexual humana: Nuevas Interpretaciones sobre el modelo de Helí Alzate** ..... 155

*Human Sexual Function: New Interpretations of Helí Alzate's Model*

JAIRO JIMENO OROZCO.

**Eficacia del cannabidiol en epilepsia refractaria: revisión de alcance sobre reducción de crisis frente a placebo y tratamiento farmacológico combinado** ..... 164

*Efficacy of cannabidiol in drug-resistant epilepsy: a scoping review on seizure reduction compared to placebo and combined pharmacotherapy*

JACSON FRANCISMO ARCINIEGAS CHAMORRO, VALERIA SANCLEMENTE-CARDOZA,  
LIZETH DAYANA NOREÑA-BUITRÓN, JOSÉ LUIS ESTELA ZAPE

**Evaluación del haz olivococlear medial a través de las otoemisiones acústicas** ..... 179

*Assessment of the medial olivocochlear bundle using otoacoustic emissions*

GAETÁN SARA

**Formación en cirugía bucal y maxilofacial a nivel global: análisis y perspectivas** ..... 197

*Global oral and maxillofacial surgery training: analysis and perspectives*

LUIS ARTURO SANTIVAÑEZ-ISLA

**Estudio exploratorio: biomarcadores para fibrosis hepática avanzada en pacientes con hepatitis autoinmune del Hospital Provincial del Centenario de Rosario** ..... 207

*Exploratory study: biomarkers for advanced liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis from Rosario*

ROCÍO STAMPONE, VALENTINA NALLI, ANTONELLA PACINI, MARÍA VIRGINIA REGGIARDO,  
FERNANDO BESSONE, FEDERICO TANNO, SILVINA R. VILLAR

<b>Resultados postoperatorios de la tiroidectomía total en Cusco, Perú: hallazgos desde una región de gran altitud .....</b>	<b>220</b>
<b><i>Postoperative outcomes of total thyroidectomy in Cusco, Peru: findings from a high-altitude region .....</i></b>	<b>229</b>
YURI ANDRÉ RAMIREZ PALIZA, YURI PATRICK RAMIREZ CHACÓN	

### **CASUÍSTICA / CASE REPORTS**

<b>Pielonefritis xantogranulomatosa. A propósito de un caso .....</b>	<b>237</b>
<b><i>Xanthogranulomatous pyelonephritis. A case report</i></b>	
MICAELA MONTALDI, JUAN IGNACIO RODRIGUEZ LIA, MICAELA SANDOVAL GUGGIA, LUCÍA ANTUNES, ANDRES TABORRO, LAURA BERGALLO, WALTER ANDALUZ, DANIELA GILL, OSVALDO TEGLIA	

### **MISCELÁNEA / MISCELLANY**

<b>De la enfermedad a la persona o de la persona a la enfermedad .....</b>	<b>242</b>
<b><i>From disease to person or from person to disease .....</i></b>	<b>245</b>
ALBERTO RUIZ CANTERO	

### **IMÁGENES EN MEDICINA / IMAGES IN MEDICINE**

<b>Osteogénesis imperfecta.....</b>	<b>248</b>
<b><i>Osteogenesis imperfecta</i></b>	
JAVIER CHIARPENELLO	



## EL HOMBRE DE VITRUVIO, Y LOS NIÑOS... THE VITRUVIAN MAN AND THE CHILDREN...

DR. JAVIER CHIARPENELLO<sup>(1)(2)</sup>

(1) *Jefe del Servicio de Endocrinología Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Argentina.*

(2) *Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica.*

Dentro del arte renacentista se destaca un dibujo realizado por Leonardo da Vinci en el que plasma exquisitamente las proporciones del cuerpo humano con mucha precisión y delicadeza. Dicha representación realizada con pluma y tinta sobre un papel de algo más de 30 cm. se conoce como "el hombre de Vitruvio de Leonardo da Vinci".

Antes de describir sus características y su perfeccionismo, vayamos más a tras en el tiempo y veamos quien era Vitruvio.

Marco Vitruvio Polión nació alrededor del año 80 a. c., sirvió al ejército romano de Julio Cesar donde se dedicó al diseño y construcción de máquinas de artillería. Ejerce como arquitecto en la ciudad italiana de Fano. Dentro de sus obras, la más importante es literaria: se trata de un libro de arquitectura que se conserva. The Architecture, conocido en la actualidad como Los diez libros de Arquitectura.

Durante la Edad Media sus obras fueron olvidadas hasta que en la década del 1400 Poggio Bracciolini descubre en un monasterio de Suiza una copia de la obra de Vitruvio y la envía en ese momento a Florencia. Obras que contribuyeron al Renacimiento.

Lo que despertaba el interés en Leonardo da Vinci de Vitruvio era la claridad en expresar la relación entre el microcosmos del hombre y el macrocosmos de la tierra. El mismo Leonardo escribió una frase famosa en su época: "el hombre fue llamado por los antiguos mundo menor, y la designación está bien puesta, desde luego, porque su cuerpo ( ) se asemeja al de la Tierra".

Vitruvio describió con precisión las medidas del cuerpo humano, decía entre ellas que:

- La distancia desde la barbilla hasta la parte superior de

la frente es la decima parte de la altura total del hombre

- El pie corresponde la sexta parte de la altura total
- El codo representa una cuarta parte
- El tórax también equivale a una cuarta parte de la altura total del cuerpo humano.
- Entre otras...

Luego ubica al cuerpo humano dentro de una imagen circular y un cuadrado determinando las proporciones ideales de un templo: "las diferentes partes de un templo deben tener proporciones de simetrías en cada una de sus partes y en su conjunto". El ombligo representa en centro del cuerpo humano y al dibujar un círculo con un compás este pasa por los extremos de las manos y los pies; y se puede dibujar un cuadrado que sus lados pasan por la planta de los pies y la coronilla, dicha medida sería la misma que va de un extremo al otro de los dedos teniendo los brazos extendidos. El círculo descansa en la parte inferior sobre la cara del cuadrado pero se extiende en la parte superior más arriba que el cuadrado, de esta manera se ubica al ombligo en el centro del círculo como se describió antes y a los genitales como el centro del cuadrado.

Estas medidas inspiraron a Leonardo a estudiar, como parte de la anatomía humana, con precisión y detalle las medidas de las diferentes partes del cuerpo humano. Tarea que inicia hacia el 1489.

Nos referiremos a las medidas estudiadas por Leonardo por la gran precisión y el refinamiento artístico, si bien dos amigos de su época también realizaron las suyas con algunas diferencias, ellos fueron Francesco di Giorgio (figuras 1 a 3) y Giacomo Andrea (figura 4).

\* Dirección de correo electrónico: [jchiarpenello@hotmail.com](mailto:jchiarpenello@hotmail.com)



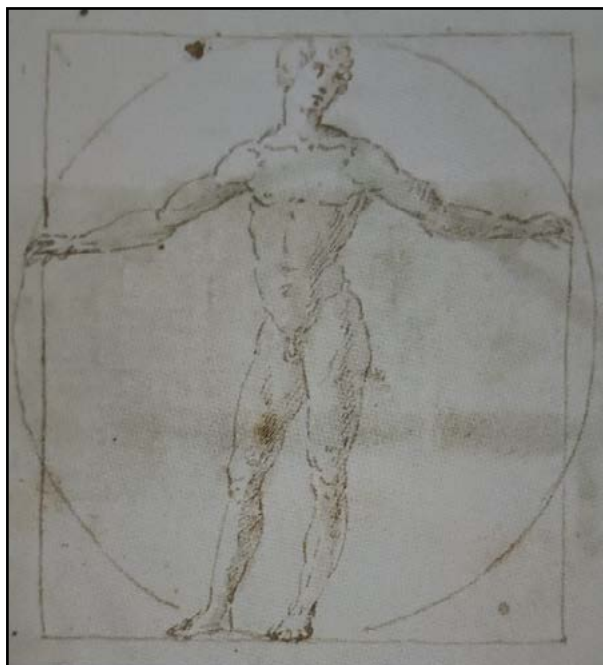


Figura 1.



Figura 2.

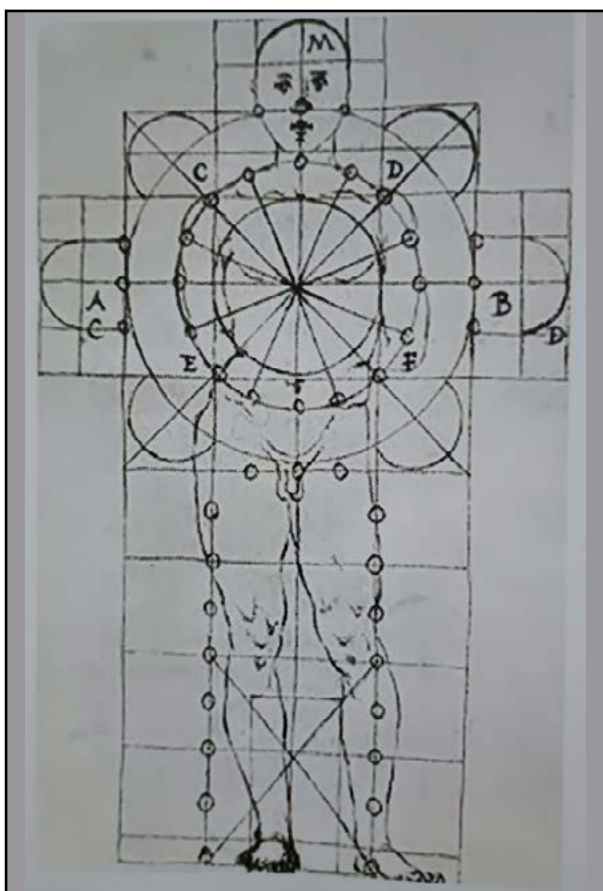


Figura 3.



Figura 4.



Entre las anotaciones realizadas por Leonardo describe por brillantez que si el cuerpo humano separa las piernas como para bajar su altura una decimocuarta parte de su talla total y levanta los brazos separados del cuerpo lo suficiente como para que los dedos queden a la misma altura que la parte superior de la cabeza, se puede apreciar que el centro de las extremidades extendidas es el ombligo y el espacio que queda abierto entre las piernas forma un triángulo equilátero.

Leonardo describe en sus anotaciones otras medidas que se las atribuyó a Vitruvio:

- La longitud de los brazos extendidos de un hombre es la misma que su altura
- La distancia entre el nacimiento del cabello y la punta de la barbilla representa la décima parte de la altura del hombre
- Desde la punta de la barbilla hasta la parte superior de la cabeza es una octava parte de la talla
- Desde la parte superior del pecho hasta el nacimiento del pelo es la séptima parte de la altura total
- La anchura mayor de los hombros representa la cuarta parte de la altura del hombre
- La distancia desde los pezones hasta la parte superior de la cabeza también equivale a la cuarta parte de la talla total
- La distancia desde el codo hasta la punta de la mano sería la quinta parte del hombre
- Desde el codo hasta el ángulo de la axila es la octava parte del hombre
- La medida de la mano completa sería la décima parte de la talla total
- El comienzo de los genitales marca la mitad del hombre
- El largo del pie es la séptima parte de la altura

Leonardo toma y desarrolla con precisión sus propias medidas, al punto tal que menos de la mitad de las 22 medidas que describe Leonardo son las que ofrece Vitruvio, encontrando en algunas de ellas diferencias. Por ejemplo, Leonardo describe que el largo del pie representa la séptima parte de la altura y para Vitruvio es la sexta parte.

El dibujo de Leonardo tiene una exquisita belleza y fino detalles al punto tal que parece estar en movimiento, acompañado con una mirada penetrante y cabello ondulado como le gustaba dibujar a las personas a Leonardo. (figura 5)

Valter Isaacson escribe en la biografía de Leonardo

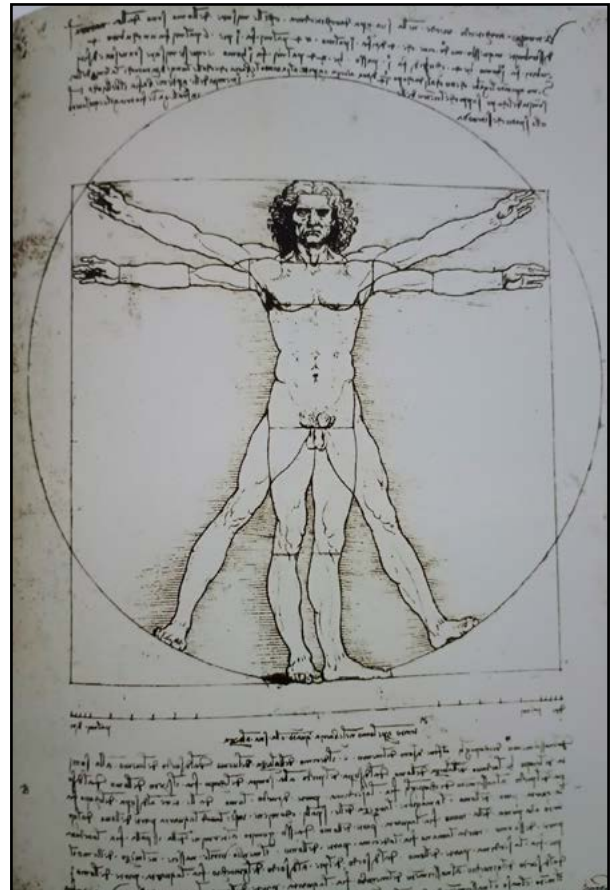


Figura 5.

Da Vinci "el hombre de Vitruvio representa un ideal humanístico que celebra la dignidad, el valor y la racionalidad de los humanos. También un momento en el que el arte y la ciencia se combinan. Dentro del cuadrado y el círculo podemos contemplar la esencia de Leonardo Da Vinci y la nuestra, de pie, desnudos en la intersección entre lo terrenal y lo cósmico".

### Y los niños...

En base a las diferentes mediciones realizadas por Vitruvio y Leonardo Da Vinci sobre el cuerpo humano para entender la perfección y el detalle fino de la máquina que representa nuestro cuerpo, surge la idea de evaluar algunas de las medidas del cuerpo humano adulto que utilizaron ellos y ver que sucede en el cuerpo de nuestros niños en crecimiento incluyendo de ambos sexos, sin patologías que solo asistían a la consulta para un control de crecimiento y también aquellos que consultaron y presentaron diferentes diagnósticos como baja estatura por deficiencia de hormona de

crecimiento, retardo de crecimiento intrauterino, hipotiroidismo, pubertad precoz, obesidad y se incluyó un grupo que no presentaron ninguna patología. Para realizar una evaluación de las diferencias (si es que las pudiera haber) entre ciertas proporciones corporales en relación a las patologías diagnosticadas para hacer una sospecha precoz de las mismas a través del examen físico. Haciendo el foco en una segunda parte en los niños con baja estatura.

El foco de las mediciones está puesto (por cuestiones de tiempo en la consulta) en las mediciones de las manos, pies y altura; y también la talla objetivo genética (TOG) de cada niño/a. Se analiza si las proporciones descritas por Vitruvio y Leonardo se respetan en la población infantil de diferentes edades.

De esto surge el nombre que le he puesto al análisis: "Los niños de Chiarpenello" parafraseando al Hombre de Vitruvio de Leonardo Da Vinci.

Se relevaron las medidas de 200 pacientes, 108 de sexo masculino y 92 femenino. La edad promedio fue 10 años 5 meses (2 a 17 años): con un promedio en los niños de 10 años 5 meses y en las niñas de 9 años 5 meses.

El promedio de talla de los 200 niños y adolescentes fue de 137,7 cm., de la mano 15,3 cm. (11,17% de la talla) y el pie 21,3 cm. (15,50% de la talla). La TOG promedio fue 167,4 cm. (148,2 a 189,7 cm.).

Como primer análisis general si incluimos a todos y siguiendo las medidas de Leonardo que dice que la medida de 10 manos hacen una talla y la de 7 pies hacen una talla, ya encontramos que esta norma no se ve reflejada en la población de análisis ya que 10

manos representan 153 cm. (medida mucho mayor que el promedio de tallas real, lo mismo sucede con el pie ya que dicha medida por 7 da 149,2 cm. también mayor que las tallas. Partiendo de esta premisa es que se procede a analizar las proporciones de la mano y pie para la talla y discriminarlo de acuerdo a las patologías tratando de analizar si las proporciones se respetaban de acuerdo a cada una de ellas o no; en este último caso pudiendo ser un indicador indirecto de la misma utilizado para la evaluación inicial del consultorio y sospecha clínica de la misma.

En el cuadro N°1 se describen las medidas correspondientes de acuerdo a los diferentes diagnósticos. El mismo incluye el desarrollo de dos índices: el talla/mano y el talla/pie para poder apreciar la proporción de la mano y el pie con respecto a la talla; es decir, la cantidad de manos que forman una talla, y lo mismo para el pie.

Cuanto menor es el índice, mayor es el tamaño de la mano o el pie en relación a la talla.

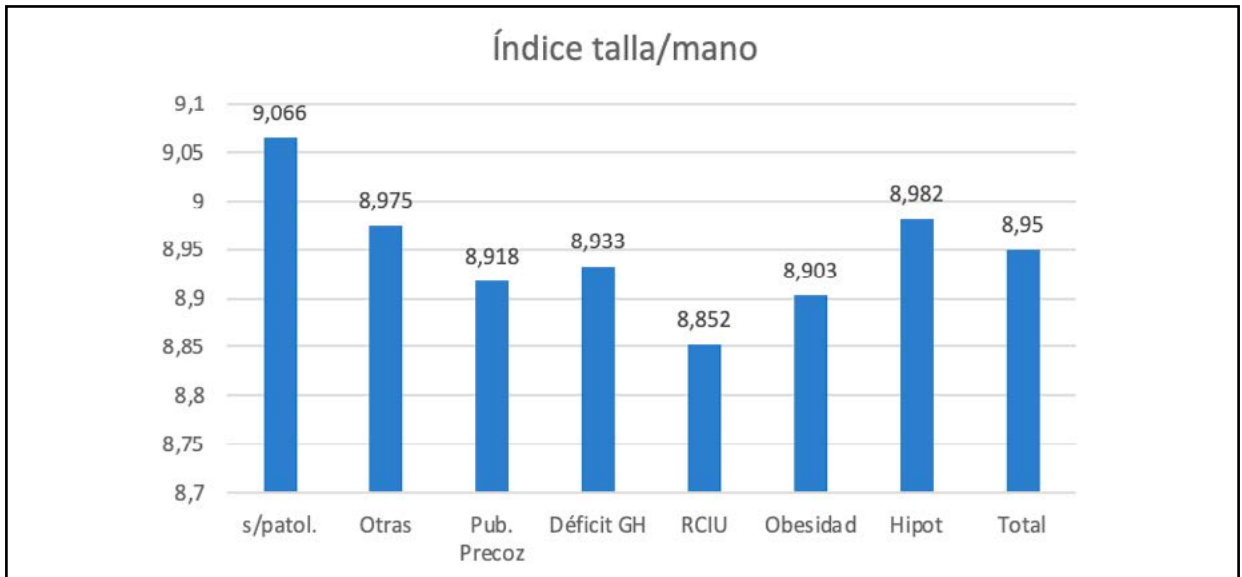
Los gráficos 1 y 2 muestran gráficamente el comparativo del índice talla/mano y talla/pie de acuerdo a la patología.

Los RCIU tienen manos más grandes en relación al resto, y los niños que no presentaron ninguna patología presentaban manos más pequeñas en relación a la talla.

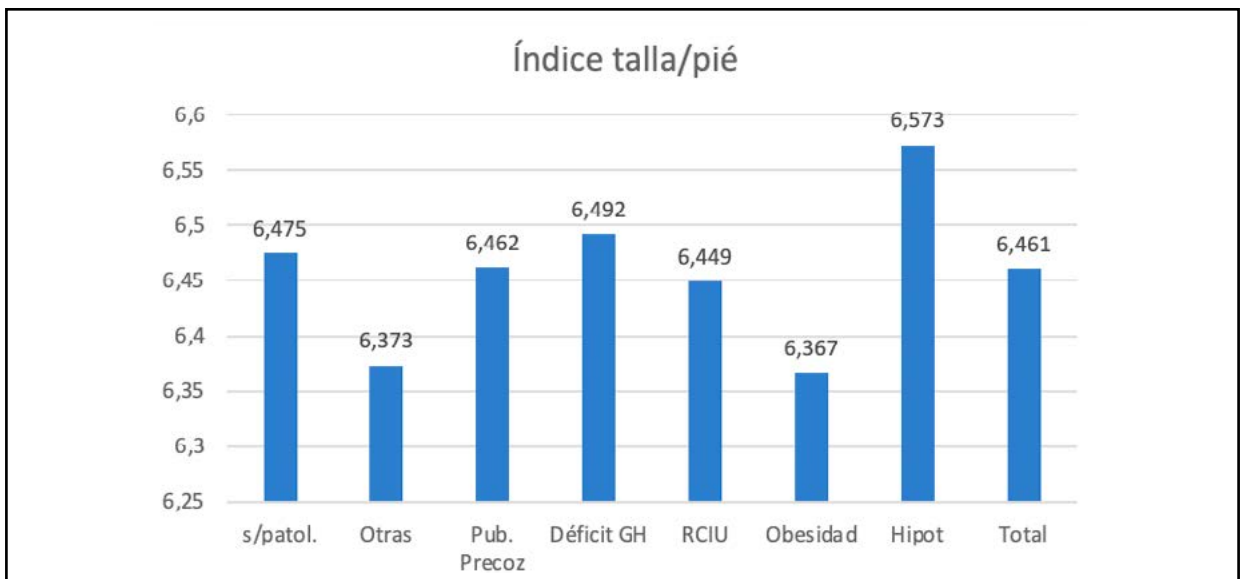
A partir de ahora pondremos el foco en los pacientes con baja talla (los déficit de GH y los RCIU) para compararlos entre si y en relación a los niños que consultaron para control y no presentaron patología alguna.

**Cuadro N°1.** Valores de acuerdo a las diferentes patologías. GH: hormona de crecimiento, RCIU: retardo de crecimiento intrauterino.

Diagnóstico	TALLA (cm)	MANO (cm)	Pie(cm)	Índice talla/mano	Índice talla/pie	T.O.G.
Sin patología	144,3	15,9	22,2	9,06	6,47	174,6
Otras	137,4	15,3	21,5	8,97	6,37	167,8
Pubertad Precoz	138,5	15,5	21,4	8,91	6,46	162,4
Déficit GH	138,2	15,4	21,3	8,93	6,49	170,4
RCIU	126,1	14,2	19,5	8,85	6,44	166,5
Obesidad	143,2	16,0	22,5	8,90	6,36	166,1
Hipotiroidismo	134,8	15,0	20,5	8,98	6,57	164,5



**Gráfico N°1.** s/patol.: sin patología, Pub. Precoz: pubertad precoz, déficit GH: déficit de hormona de crecimiento, RCIU: retardo de crecimiento intrauterino, Hipot: hipotiroidismo.

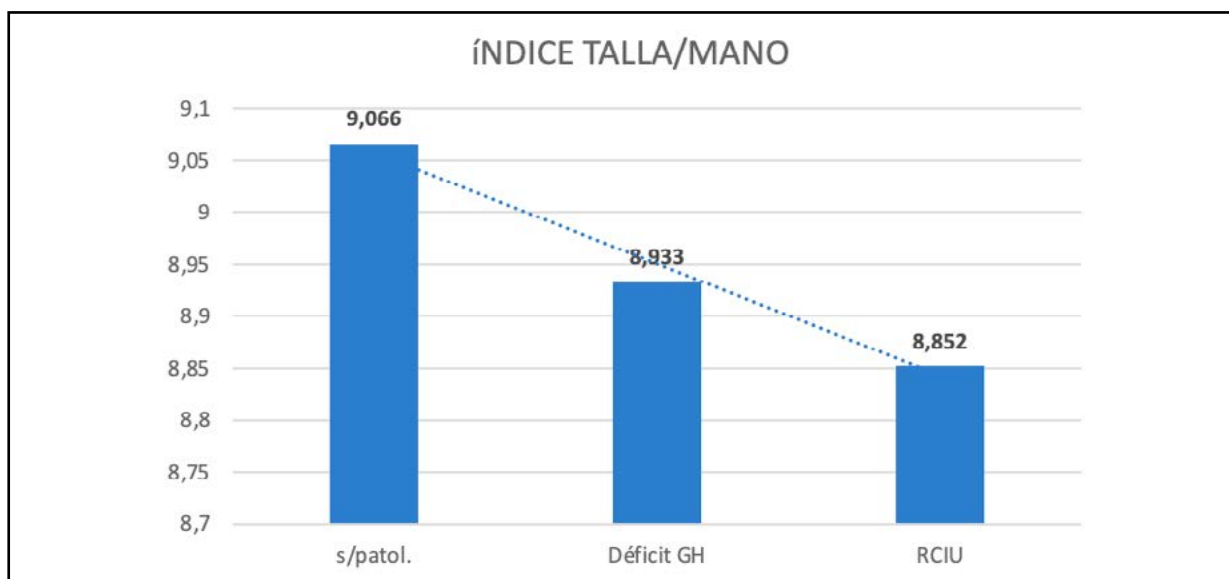


**Gráfico N°2.** índice talla/pie. Los niños con obesidad tienen pies más grandes y los hipotiroideos más chicos.

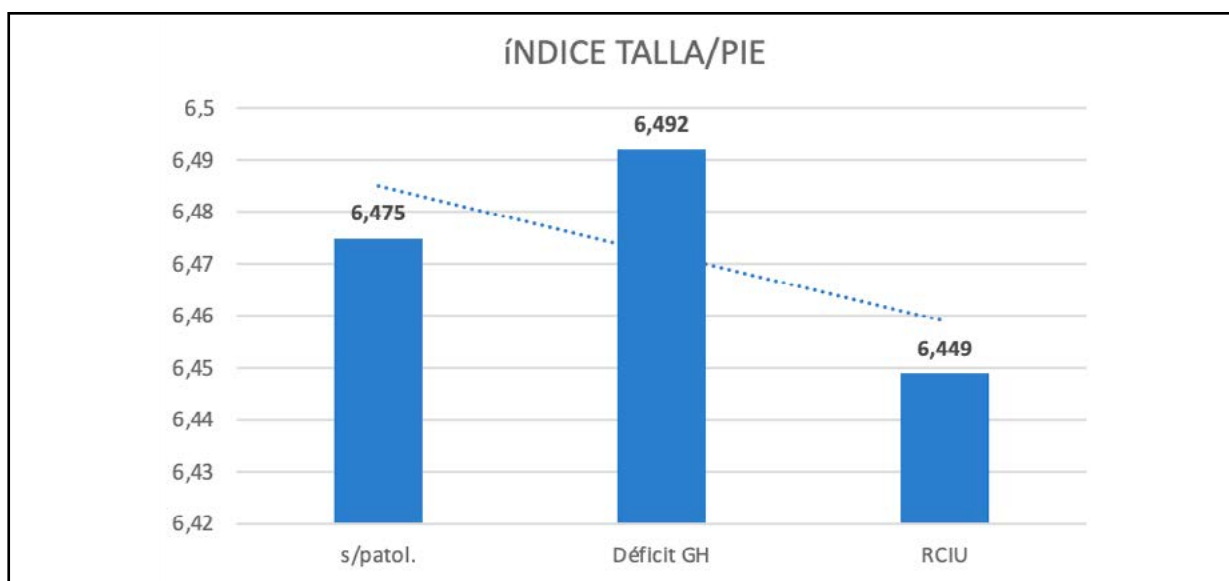
Los gráficos N°3 y 4 reflejan los resultados de dichas comparaciones.

Como se puede apreciar los niños con RCIU son los que presentan los menores valores de ambos índices,

lo que refleja que son los que presentan mayor tamaño de mano y pie en relación a la altura, o dicho de otra manera, su menor tamaño impacta más en la talla que en el tamaño de la mano y pie. Proporcionalmente pre-



**Gráfico N°3.** Comparación del índice talla/mano en niños sin patología, déficit de GH y RCIU.



**Gráfico N°4.** Comparación del índice talla/pie en niños sin patología, déficit de GH y RCIU.

sentan manos y pies más grandes en relación a su altura.

**Es decir, en los niños con RCIU su afección en el crecimiento tiene más impacto en la talla que en el tamaño de sus manos y pies.**

Como parte de este análisis resuelvo analizar los datos de los niños sin patologías, los déficit de GH y los RCIU pero comparándolos a los tres dentro del mismo rango etario. El cuadro N°2 muestra los resultados.

**Cuadro N°2.** cuadro comparativo de las mediciones a mismo grupo etario en las diferentes patologías.

Número de pacientes	Diagnóstico	Promedio de EDAD (años)	Promedio de talla	Promedio de mano (cm)	% mano de la talla	Promedio de pie (cm)	% pie de la talla	Índice talla/mano	Índice talla/pie
n: 27	Sin patol	11	147,5	16,2	11,02	22,7	15,43	9,1	6,49
n: 34	Déficit GH	10	134,2	15	11,2	20,8	15,51	8,94	6,45
n: 22	RCIU	10	133,3	15	11,27	20,4	15,3	8,88	6,53

Los niños con déficit de hormona de crecimiento presentaron en comparación con los sin patologías:

- 13 cm. menos de talla
- 1,2 cm. menos del tamaño de la mano, pero similar porcentaje de la mano en relación a la talla
- 1,9 cm menos del tamaño del pie, pero similar porcentaje del pie en relación con la talla
- Los déficit de GH tienen afección (reducción) de la talla respecto a los sin patología pero no de la mano y el pie en relación a la talla. Es decir, tienen mano y pie más grandes que los sin patologías en relación a la talla
- Los déficit de GH presentan valores de los dos índices menores que los sin patologías

En relación a los niños con RCIU:

- De los tres grupos los RCIU fueron los que presentaron menor talla
- Presentaron mayor porcentaje de mano en relación a la talla
- Son los que presentaron mayor índice talla/pie, pero menor índice talla/mano

Los déficit de GH y los RCIU presentan mano más

grande en relación a la talla que los sin patologías (para los sin patologías 9,10 manos forman una talla; 8,94 para los déficit de GH y 8,88 para los RCIU).

**Podemos sugerir: Si la mano representa más del 11% de la talla, eso representa que la talla se está desacelerando (es más baja).**

#### CONCLUSIÓN

Comparando las medidas de Leonardo da Vinci elaboradas en el hombre de Vitruvio con las de los niños de este trabajo podemos concluir que:

- 8,95 manos (para redondear: 9 manos) hacen una talla, para Leonardo son 10 manos.
- 6,48 pies hacen una talla, cuando para Leonardo son 7 pies.

**Entonces, en comparación con las proporciones del adulto (descriptas por Leonardo da Vinci), los niños presentan manos y pies más grandes en relación a su talla.**

#### REFERENCIAS

- Walter Isaacson. Leonardo Da Vinci. La biografía. Penguin Random House. Grupo editorial.

# FUNCIÓN SEXUAL HUMANA: NUEVAS INTERPRETACIONES SOBRE EL MODELO DE HELÍ ALZATE

JAIRO ALBERTO JIMENO OROZCO<sup>(1)\*</sup>, MARIANA BELTRÁN MONTOYA<sup>(2)</sup>, DIANA CAROLINA OCAMPO MUÑOZ<sup>(3)</sup>, ADRIANA ARCILA RIVERA<sup>(4)</sup>

(1) Médico (Universidad de Cartagena), Magíster en Salud Sexual y Reproductiva (Universidad El Bosque), Especialista en Sexología Clínica (Universidad de Caldas).

(2) Médica (Universidad CES), Especialista en Sexología Clínica (Universidad de Caldas).

(3) Médica (Universidad de Caldas), Especialista en Sexología Clínica (Universidad de Caldas), Especialista en Terapia Sexual y de Pareja (INESSPA), Docente de Medicina de la Universidad de Caldas, Docente de la Especialización en Sexología Clínica de la Universidad de Caldas.

(4) Médica, Especialista en Educación Sexual, Máster en Terapia Sexual y de Pareja, Magíster en Filosofía, Docente Asociada de la Universidad de Caldas.

## Resumen

El modelo de función sexual de Helí Alzate (1987) sigue vigente por su capacidad explicativa sobre la sexualidad humana y las disfunciones sexuales. Propone tres planos: psíquico, somático y comportamental (o externo). Además, describe cinco fases: apetitiva o de deseo, relacional, estimulatoria, excitatoria y orgásmica.

La fase apetitiva está relacionada con el deseo y la motivación sexual. La fase relacional implica la interacción con el otro, con uno mismo y la construcción del vínculo sexual. En la fase estimulatoria, se activan los estímulos sensoriales y psíquicos que favorecen la excitación. La fase excitatoria intensifica la respuesta fisiológica y emocional, y la fase orgásmica culmina con el orgasmo y la resolución.

El plano psíquico es esencial, ya que sin su activación no puede darse la función sexual consciente. El plano somático abarca respuestas fisiológicas como la excitación genital, mientras que el plano comportamental se centra en la interacción física con la pareja o con uno mismo.

Este modelo permite diferenciar disfunciones sexuales reales de aquellas que no lo son, facilitando el diagnóstico y tratamiento. Su revisión reafirma su valor en la comprensión de la sexualidad y su aplicabilidad en la práctica clínica, mejorando la atención en salud sexual.

**Palabras claves:** Función sexual, deseo sexual, excitación, orgasmo, modelo sexual

## HUMAN SEXUAL FUNCTION: NEW INTERPRETATIONS OF HELÍ ALZATE'S MODEL

### Summary

The sexual function model by Helí Alzate (1987) remains relevant due to its explanatory capacity regarding human sexuality and sexual dysfunctions. It proposes three planes: psychic, somatic, and behavioral (or external). Additionally, it describes five phases: appetitive (or desire), relational, stimulatory, excitatory, and orgasmic.

The appetitive phase is related to sexual desire and motivation. The relational phase involves interaction with others, with oneself, and the construction of a sexual bond. In the stimulatory phase, sensory and psychic stimuli are activated, enhancing arousal. The excitatory phase intensifies physiological and emotional responses, and the orgasmic phase culminates in orgasm and resolution.

\* Dirección de correo electrónico: jairo.jimeno03@gmail.com



*The psychic plane is essential, as conscious sexual function cannot occur without its activation. The somatic plane includes physiological responses such as genital arousal, while the behavioral plane focuses on physical interaction with a partner or oneself.*

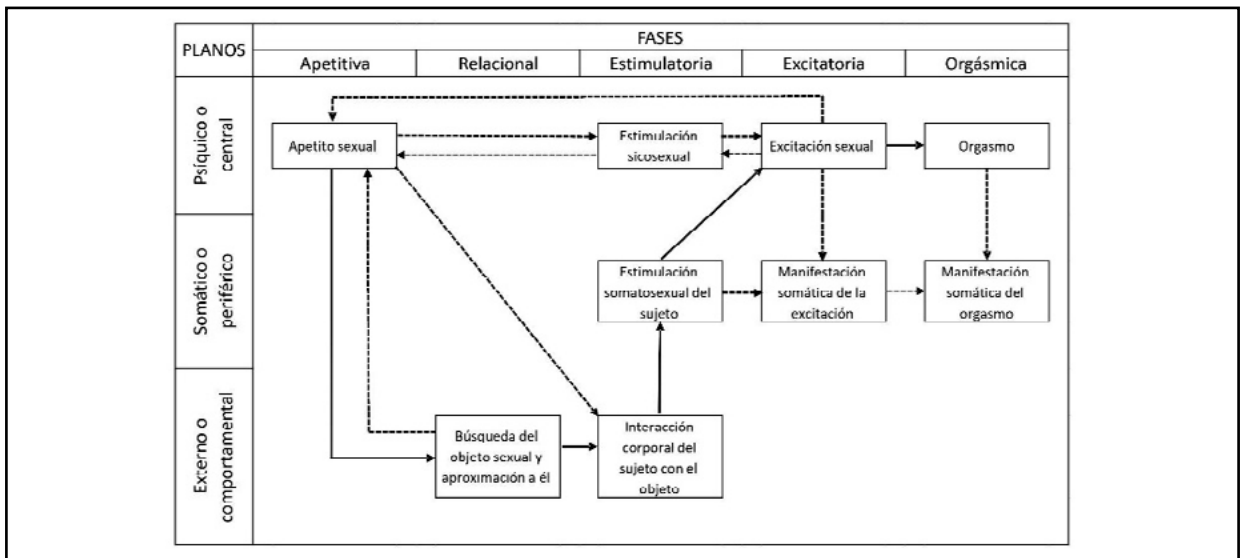
*This model helps differentiate real sexual dysfunctions from those that are not, facilitating diagnosis and treatment. Its review reaffirms its value in understanding sexuality and its applicability in clinical practice, contributing to improved sexual health care.*

**Key words:** Sexual function, sexual desire, arousal, orgasm, sexual model

**INTRODUCCIÓN**

El modelo de Alzate (1987) (figura 1) presentado en su libro sexualidad humana hace ya casi 50 años sigue vigente, entre otros porque ha demostrado ser ampliamente explicativo de la complejidad del funcionamiento sexual de las personas, y una ayuda útil a la comprensión de las disfunciones sexuales, permitiendo incluso que se puedan identificar algunas disfunciones sexuales que no son verdaderas.

Señaló tres planos, y cinco fases, en donde el plano psíquico es esencial, teniendo en cuenta que los eventos del plano somático periférico, son contingentes, es decir pueden o no estar presentes, para que se dé el funcionamiento sexual. No así la ausencia de eventos en la fase psíquica, como el caso de las erecciones nocturnas, o matutinas de los hombres, o ante una situación de pánico que pueden tener una erección como respuesta refleja, pero estos casos no hacen parte de un ejercicio



**Figura 1.**<sup>2</sup> El modelo representa la secuencia funcional de la sexualidad humana a través de cinco fases: apetitiva, relacional, estimuladora, excitatoria y orgásmica. Las líneas continuas con flechas indican el curso esperado del proceso sexual, que inicia con el deseo o apetito sexual y progresa hacia la fase relacional, la estimulación, la activación de la excitación y finalmente el orgasmo. Por su parte, las líneas punteadas representan conexiones indirectas entre las fases, que permiten retroalimentaciones no lineales dentro del ciclo. Estas interacciones laterales fortalecen la fase en la que se encuentra la persona, sin seguir necesariamente el orden secuencial del proceso, y reflejan la complejidad e integración dinámica entre los planos psíquico, somático y comportamental implicados en la vivencia sexual.

consciente de la función erótica. Menciona también en las mujeres la ocurrencia de episodios nocturnos de aumento de la presión vaginal del pulso y del flujo sanguíneo vaginal, coincidentes con los períodos de movimientos oculares rápidos del sueño, tal como ocurre en los varones en estas erecciones nocturnas.

En su libro *Sexualidad Humana*, ofrece explicaciones al detalle de los fenómenos fisiológicos que ocurren en cada fase del funcionamiento sexual, facilitando la identificación del proceso fisiológico afectado, y así establecer una terapéutica más eficaz. Se oponía a que sus discípulos hablaran de respuesta sexual, e insistía en la denominación de función sexual, teniendo en cuenta que en ella intervienen procesos que involucra el plano psíquico, eventos periféricos, y un componente externo comportamental.

### **Fase Apetitiva: plano psíquico o central**

El deseo sexual, llamado por Álzate como fase apetitiva, se refiere al interés y la motivación consciente para participar en alguna forma de actividad sexual.<sup>1</sup> Constituye la primera etapa de la función erótica y se manifiesta en el plano psíquico o central. Esta fase motiva a la búsqueda del objeto de deseo y aproximación hacia éste y facilita la transición hacia la interacción corporal o la estimulación somatosexual, que puede incluir tanto relaciones compartidas como prácticas autoeróticas.<sup>2</sup> Se trata de un proceso dinámico que es constantemente retroalimentado, principalmente por la estimulación psicosexual y la excitación sexual central.<sup>2</sup>

El deseo sexual involucra al menos tres componentes principales, según Levin: impulso (biológico), motivación (psicológico) y anhelo (cultural).<sup>3</sup> Aunque el apetito sexual tiene un fundamento biológico, también está influenciado por factores socioculturales y presenta una gran variabilidad individual y circunstancial.<sup>1</sup> Este fenómeno puede expresarse como un interés en la sexualidad compartida o en la sexualidad en solitario, e incluye pensamientos, sueños y fantasías, que pueden ser desencadenados por señales internas y externas específicas para cada individuo.<sup>2,4</sup> Además, abarca múltiples aspectos de la sexualidad, desde el contacto físico directo hasta formas influenciadas por medios de comunicación o la imaginación.<sup>5,6</sup>

Tradicionalmente, el deseo sexual se conceptualiza en dos dimensiones: el deseo sexual diádico, asociado al interés en actividades sexuales con otra persona y al deseo de intimidad y conexión, y el deseo sexual solita-

rio, relacionado con actividades individuales sin implicar intimidad ni compartir con otros.<sup>7</sup> Recientemente, este modelo se amplió al dividir el deseo sexual diádico en dos subcomponentes: el deseo enfocado en la pareja y el deseo hacia una persona atractiva en general. Esta ampliación, validada por su relación con pensamientos sexuales exploratorios, íntimos y con la satisfacción sexual, da lugar a un modelo de tres dimensiones: deseo sexual diádico enfocado en la pareja, deseo sexual diádico hacia una persona atractiva y deseo sexual solitario.<sup>7</sup>

El modelo clásico lineal de la respuesta sexual postula que el deseo sexual precede a la excitación, motivando la búsqueda de estímulos que culminan en la excitación y el orgasmo. Álzate, expuso que en el funcionamiento sexual ocurren eventos de retroalimentación positiva o negativa entre las fases del funcionamiento, y la ilustró en su modelo con líneas discontinuas, como por ejemplo la excitación refuerza el deseo. Posteriores investigaciones revelaron que algunas personas, especialmente mujeres, no se identificaban con modelos lineales. Dado esto, el tanto el modelo del doctor Helí Álzate, como el modelo de motivación por incentivos sugiere que el deseo sexual puede ser responsivo, emergiendo ante estímulos sexuales y la experiencia de excitación. Este enfoque resalta factores biopsicosociales, como la percepción de la respuesta genital, los estímulos preferidos, la calidad de la relación y la capacidad de respuesta a los estímulos, como moduladores esenciales entre la excitación y el deseo sexual.<sup>8</sup>

Desde una perspectiva neurobiológica, el deseo sexual se basa en un equilibrio complejo entre el sistema de recompensa, representado principalmente por las neuronas dopaminérgicas, y el sistema inhibitorio.<sup>4</sup> Este equilibrio permite que el deseo sea tanto un fenómeno innato como condicionado, influenciado por contextos sociales, culturales y emocionales, y que varía significativamente entre individuos y situaciones.<sup>2</sup>

A nivel del sistema nervioso central, el sistema de recompensa facilita el incremento del deseo y es retroalimentado por la excitación sexual;<sup>2</sup> por su parte, el sistema inhibitorio, regulado por vías opioides y endocannabinoides, modula estas respuestas, promoviendo un equilibrio entre excitación y control.<sup>9</sup> Este proceso involucra la acción de neurotransmisores y hormonas, y puede activarse tanto por mecanismos de excitación directa como por la supresión de inhibiciones, reflejando una dinámica adaptativa que puede ser diferente para cada individuo.<sup>5</sup>

Cualquier condición, evento externo o fármaco que altere el equilibrio entre los mecanismos de excitación e inhibición puede impactar negativamente el deseo sexual. En este contexto, trastornos que afectan neurotransmisores u hormonas, como el hipotiroidismo, el hipogonadismo o la hiperprolactinemia, así como la reducción en la producción de hormonas sexuales durante la menopausia, están directamente vinculados con una disminución del deseo sexual.<sup>10</sup>

Adicionalmente, se ha planteado que niveles elevados de dopamina pueden predisponer a comportamientos impulsivos y compulsivos, como la hipersexualidad. Esta tendencia es particularmente evidente en personas con enfermedad de Parkinson que reciben terapia de reemplazo de dopamina, lo que resalta la influencia de los neurotransmisores en la regulación del deseo sexual y en la aparición de conductas relacionadas.<sup>11</sup>

### **Fase relacional: plano externo**

La fase relacional se compone de la motivación sexual y el comportamiento asociado de búsqueda y aproximación hacia un objeto sexual; se da en el plano externo o comportamental según el modelo de función erótica<sup>2</sup> y se desarrolla a través de un proceso multifásico. Este proceso inicia con la exposición a un estímulo sexualmente relevante (ya sea externo o interno), seguido por procesos cognitivos que interpretan dicho estímulo como sexual y lo integran en el plano psíquico o central. Esto desencadena una activación tanto fisiológica como psicológica, generando un estado motivacional que impulsa a la persona a buscar e interactuar con un objetivo sexual. Finalmente, intervienen procesos cognitivos adicionales que evalúan la idoneidad del objetivo sexual y los comportamientos de acercamiento, considerando su eficacia para lograr los resultados deseados.<sup>12</sup> La motivación para involucrarse en actividades sexuales depende de cómo el estímulo se representa a nivel central, lo cual incluye las recompensas y los significados que la persona ha asociado previamente con dicho incentivo.<sup>12</sup>

La fase relacional, en conjunto con la fase apetitiva, impulsan el desarrollo de la fase estimuladora en el plano externo mediante la interacción corporal entre el sujeto y el objeto.<sup>2</sup> Por ejemplo, en el contexto de una pareja, esto puede manifestarse con caricias, abrazos o besos, que refuerzan el vínculo emocional y culminan en la estimulación somatosexual. Este proceso genera sensaciones placenteras en el cuerpo del sujeto, como la activación de zonas erógenas, el aumento de la exci-

tación y otras respuestas físicas que enriquecen la experiencia sexual.<sup>13</sup>

Cuando las personas aprenden que ciertos resultados siguen a un comportamiento, este patrón forma una predicción sobre lo que es probable que ocurra en el futuro. La frecuencia con que el comportamiento y el resultado ocurren juntos determina la fuerza de la expectativa: cuanto más frecuente, mayor la expectativa.<sup>14</sup> Por ejemplo, si una persona experimenta un orgasmo en cada encuentro sexual, su expectativa de alcanzarlo en futuros encuentros será alta, lo que influirá en su enfoque de relacionarse con el fin de llegar a la actividad sexual. Así, el desarrollo de expectativas es un proceso cognitivo clave que conecta experiencias pasadas con comportamientos futuros y motivaciones, como el deseo sexual.<sup>14</sup>

La motivación para participar en actividades sexuales está influida por los significados aprendidos sobre el incentivo y las recompensas esperadas.<sup>12</sup> La aparición de la motivación sexual y el consecuente comportamiento de acercamiento sexual implica un proceso de múltiples etapas que incluye: la exposición a un estímulo relevante sexualmente (externo o interno), procesos cognitivos que interpretan dicho estímulo como sexual e incitan la activación fisiológica y psicológica, el surgimiento de un estado motivacional que impulsa a la persona a buscar un objeto sexual, y procesos cognitivos que evalúan la idoneidad de los objetivos sexuales y los comportamientos de acercamiento sexual, considerándolos probablemente eficaces para alcanzar los resultados deseados.<sup>12</sup>

Las experiencias positivas que un individuo viva durante su fase relacional fomentarán la búsqueda de nuevas experiencias sexuales placenteras. Por el contrario, si estas experiencias son percibidas como negativas, la motivación se verá afectada, generando el efecto opuesto.<sup>15</sup> En las relaciones diádicas, esto puede extrapolarse a las dinámicas de pareja marcadas por violencia y en las relaciones con el sujeto mismo, o una educación sexual erotófoba que influye de manera negativa en los comportamientos sexuales de cada individuo con su propio cuerpo.<sup>16</sup>

Es relevante considerar que las personas que han experimentado abuso sexual tienden a utilizar la evitación como un mecanismo de afrontamiento, derivado de la angustia emocional asociada con un trastorno de estrés postraumático no tratado.<sup>17</sup> Además, la posibilidad de un encuentro sexual en pareja, especialmente cuando no existe una conexión emocional significativa, puede actuar como un factor disuasorio para el deseo sexual.<sup>12</sup>

La seguridad social, que incluye conexión confiable, pertenencia, inclusión, reconocimiento y protección social, constituye un principio organizador fundamental del comportamiento humano y favorece el desarrollo de relaciones interpersonales.<sup>18</sup>

Es crucial señalar que, en términos de deseo diádico, hay varios tipos potenciales de parejas sexuales, cada contexto interpersonal tiene el potencial de provocar diferencias en los significados y resultados del sexo con esa persona.<sup>12</sup> Especialmente para las mujeres, la búsqueda de intimidad con su pareja durante la fase relacional puede ser lo que desencadena el deseo sexual.<sup>12</sup>

En el contexto relacional de la función erótica, la atracción sexual se ha entendido históricamente de manera rígida, aunque investigaciones como las de Kinsey hace más de 60 años evidenciaron una gradación en los comportamientos sexuales.<sup>2</sup> Existe una confusión frecuente entre orientación y comportamiento sexuales, este último, influido por factores como la atracción, la disponibilidad, las fantasías y el acto en sí.<sup>19</sup> Tradicionalmente, la orientación sexual se ha categorizado en términos binarios entre heterosexualidad y homosexualidad, con la bisexualidad como punto intermedio. Sin embargo, las clasificaciones actuales se inclinan hacia modelos no binarios que reflejan mayor diversidad en los comportamientos sexuales.<sup>19</sup>

Al hablar de función sexual en el contexto relacional, es importante considerar también los psicológicos y sociales que influyen en ella. En este contexto, el estigma sexual interiorizado puede convertirse en un obstáculo importante, ya que afecta la forma en que las personas se relacionan consigo mismas y con otros, dificultando el desarrollo de vínculos eróticos saludables.<sup>20</sup> Este estigma, originado en la socialización en contextos heterosexistas con actitudes negativas hacia la diversidad sexual, se traduce en autodesprecio y vergüenza hacia la propia orientación, incorporados en el sistema de creencias personal.<sup>20</sup> Sus manifestaciones incluyen actitudes negativas globales hacia la diversidad sexual, incomodidad al revelar la orientación sexual, desconexión de comunidades LGB y rechazo hacia la actividad sexual con personas del mismo sexo.<sup>20</sup>

Estas dinámicas generan un impacto profundo en la identidad, la autoestima y las relaciones objetales, dificultando la búsqueda y el acercamiento al objeto sexual deseado.<sup>21</sup> Comprender estas barreras es esencial para abordar las limitaciones que el estigma sexual interiorizado impone en la función erótica relacional y para fo-

mentar una experiencia sexual y afectiva más auténtica y satisfactoria.<sup>21</sup>

### **Fase estimuladora: Plano psíquico, somático y comportamental**

La fase estimuladora se desarrolla en tres planos interconectados. En el plano psíquico existe una retroalimentación bidireccional con la excitación sexual, donde los pensamientos, emociones y expectativas influyen y son influenciados por la respuesta erótica. En el plano somático, la estimulación sensorial del cuerpo genera una activación fisiológica de la excitación. Finalmente, en el plano comportamental, la interacción con el objeto de deseo ya sea otra persona o el propio cuerpo, fomenta la estimulación somatosexual, potenciando así las respuestas físicas de excitación.<sup>2</sup>

El tacto es un poderoso mecanismo para inducir la excitación sexual, tanto a través de caricias de la pareja como mediante la autoestimulación. La estimulación sexual impulsa el comportamiento erótico a través de mecanismos fisiológicos periféricos y centrales, así como de factores emocionales y motivacionales. Aunque los estímulos visuales y auditivos pueden desempeñar un papel, la estimulación táctil es un desencadenante fundamental de la respuesta erótica.<sup>22</sup> La piel en su totalidad actúa como un órgano somatosensorial en la experiencia sexual tanto en hombres como en mujeres, especialmente durante la actividad sexual con una pareja.

Durante la masturbación, la superficie corporal involucrada en la respuesta erótica suele ser menor en comparación con la interacción sexual en pareja, lo que subraya la importancia del contacto táctil con zonas extragenitales en la modulación de la excitación. Se ha observado que aproximadamente el 24% del total de la superficie corporal puede generar excitación sexual cuando es estimulada por una pareja.<sup>23</sup>

En este contexto, el cuerpo humano en su conjunto responde a la estimulación somatosensorial para desencadenar excitación sexual. Existe una organización topográfica clara entre las zonas erógenas primarias y secundarias, con capacidades diferenciales para inducir excitación. Mientras que las zonas primarias responden tanto a la autoestimulación como al contacto externo, las zonas secundarias son particularmente sensibles a la estimulación producida por otra persona.<sup>23</sup> Esta selectividad sugiere que las zonas erógenas secundarias desempeñan un papel clave en el establecimiento y mantenimiento del vínculo de pareja, resaltando la relevancia

del sistema somatosensorial en la interacción social y el comportamiento sexual humano.<sup>22</sup>

Las personas que priorizan la interacción a través del tacto muestran una mejor regulación de las vías neuroendocrinas relacionadas con el estrés y las hormonas sexuales, facilitando la liberación de oxitocina, vinculada al apego, y manteniendo un adecuado equilibrio en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, esencial para una función erótica saludable.<sup>22</sup>

Menciona Álzate que “cualquier tipo de estímulo (síquico o somático), siempre que sea adecuado, puede hacer entrar al sujeto en la fase excitatoria. Sin embargo, son los estímulos táctiles los que usualmente permiten a la persona excitarse hasta el orgasmo; la intensidad y la duración de estos estímulos eficaces varían individualmente”.<sup>2</sup>

Cualquier condición que altere la sensibilidad o la transmisión de señales somatosensoriales puede comprometer la fase estimulatoria, afectando la experiencia erótica. Su abordaje dependerá de la causa específica y requerirá estrategias adaptadas a cada caso.

#### **Fase excitatoria: plano psíquico y somático**

La excitación sexual se define como un estado emocional o motivacional que surge a partir de estímulos internos o externos y que implica una combinación de mecanismos fisiológicos, psicológicos y conductuales, manifestándose a través de respuestas centrales, periféricas y comportamentales.<sup>24,25</sup>

La fase excitatoria del modelo de función sexual de Alzate, se experimenta en dos dimensiones: el plano psíquico y el plano somático, interactuando dinámicamente entre sí.<sup>2</sup> La excitación sexual producida en el plano psíquico, también conocida como excitación subjetiva, se define como un estado de compromiso mental positivo, que se encuentra enfocado en respuestas a estímulos sexuales.<sup>26</sup> Alzate la definió como la percepción subjetiva del continuo de sensaciones placenteras inducidas por la estimulación sexual.<sup>2</sup>

La excitación psíquica recibe señales de la fase estimulatoria, los cuales provienen tanto del plano psíquico, a través de la activación psicosexual, como del plano somático, mediante la estimulación somatosexual (corporal) del sujeto.<sup>2</sup> Esta interacción genera una retroalimentación positiva con la fase apetitiva o fase de deseo sexual, lo cual incrementa progresivamente el nivel de excitación psíquica.<sup>2</sup> Este proceso intensifica los estímulos provocadores, como los recuerdos de sensaciones

previas, los sueños y las fantasías.<sup>27</sup> De este modo, se establece un circuito continuo que sostiene y potencia la excitación sexual psíquica mientras persista una estimulación sexualmente positiva.

La excitación psíquica depende de la atención a estímulos eróticos y de su valoración positiva.<sup>28</sup> Aunque la respuesta genital es mayormente automática, la excitación psíquica varía según la percepción de las señales sexuales y otros factores, como la relación la pareja, las propias sensaciones genitales, las creencias y actitudes sobre la sexualidad, así como antecedentes de abuso sexual y experiencias sexuales negativas.<sup>26</sup>

En el plano somático, la excitación sexual es desencadenada por estímulos provenientes del plano psíquico, generando cambios y respuestas físicas.<sup>2</sup> Esta respuesta física se ve reforzada por los estímulos sensoriales externos y los estímulos internos experimentados durante la actividad sexual, lo que potencia aún más la experiencia y las manifestaciones somáticas de la excitación.<sup>4</sup> Entre los cambios somáticos compartidos en ambos sexos se encuentran el aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión arterial, sudoración, dilatación pupilar, enrojecimiento de la piel y la vasocongestión genital.<sup>26,29</sup>

Sin embargo, también se observan diferencias específicas entre los hombres y las mujeres. En los hombres, la vasocongestión provoca la relajación del músculo cavernoso del pene y la vasodilatación de la arteria cavernosa, resultando en la erección.<sup>30</sup> En las mujeres, ocurre vasodilatación de los capilares vaginales produciendo una vasocongestión que genera lubricación vaginal y vasocongestión vulvar, resultando en la tumescencia clitorídea, pues este no alcanza la erección, por ausencia de la túnica albugínea que sí presente en el hombre.<sup>4,31</sup> Además, en ambos sexos, se registra un aumento de la temperatura genital, reflejando la activación fisiológica característica de esta fase.<sup>29</sup>

Los cambios observados en el plano somático se consideran una respuesta contingente a la excitación psíquica.<sup>32</sup> Por ejemplo, una mujer puede experimentar excitación psíquica sin manifestar una respuesta somática, como la lubricación vaginal. Esto no necesariamente se debe a la falta de estímulo psíquico, sino a condiciones como el hipoestrogenismo o la diabetes mellitus, que afecta la respuesta genital femenina.<sup>33,34</sup> De manera similar, un hombre puede experimentar excitación psíquica, pero debido a una diabetes mellitus descompensada, no logra traducir esa excitación en una respuesta somática, como la erección.<sup>35</sup>

El modelo acá presentado permite identificar que, en ausencia de excitación psíquica, la falta de erección corresponde una “falsa” disfunción, puesto que, en ausencia de la excitación sexual, fisiológicamente se espera la ausencia de erección. Pero cuando un hombre tiene la percepción subjetiva de estar excitado sexualmente, y no logra la erección se estaría en presencia de una “verdadera” disfunción erectiva. Así, para que haya una verdadera disfunción excitatoria (en el plano síquico) se requiere que el apetito sexual esté presente y la pareja sea eróticamente atractiva para el varón.

### **Fase orgásmica: plano psíquico y somático**

El orgasmo es una experiencia subjetiva, variable de placer intenso que produce un estado alterado de conciencia y se puede acompañar de aumento de la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca y la presión arterial.<sup>36</sup> El orgasmo también se ha descrito como la percepción subjetiva de haber llegado a un clímax sensorial claramente identificado durante la actividad sexual.<sup>36</sup>

La fase orgásmica, la última etapa en el modelo de función sexual de Alzate, se manifiesta en dos dimensiones: el plano psíquico y el plano somático. En el plano psíquico se encuentra el orgasmo psíquico, que abarca las experiencias evaluativas y afectivas vinculadas al orgasmo.<sup>37</sup> Por su parte, en el plano somático se presentan manifestaciones somáticas del orgasmo las cuales incluyen sensaciones fisiológicas asociadas a esta fase.<sup>38</sup>

El orgasmo psíquico hace referencia a la evaluación subjetiva de las sensaciones del orgasmo.<sup>37</sup> Surge como resultado de los estímulos provenientes de la excitación psíquica, siendo esta fase su principal origen. Es en este plano donde se integran dichas estimulaciones, culminando en las manifestaciones somáticas del orgasmo.<sup>2</sup>

El orgasmo psíquico se relaciona estrechamente con el deseo sexual diádico centrado en la pareja, mientras que su conexión con el deseo sexual diádico hacia personas atractivas o el deseo sexual en solitario suele describirse como menos significativo.<sup>37,39</sup> Sin embargo, las mujeres suelen reportar una mayor percepción del orgasmo subjetivo que los hombres, incluso en contextos dominados por el deseo sexual en solitario.<sup>40</sup>

La expresión orgásmica en el plano somático o periférico se manifiesta a través de diversas respuestas corporales.<sup>2</sup> Aunque los mecanismos para alcanzar el orgasmo son similares en hombres y mujeres, se analizan de manera separada debido a las diferencias en los sistemas genital, nervioso y hormonal entre ambos sexos.<sup>41</sup> En general, el orgasmo se caracteriza por contracciones rítmicas de los músculos del suelo pélvico en ambos sexos, aunque en los hombres suele estar acompañado por la eyacuación en la mayoría de las veces.<sup>42</sup>

En el plano somático, el orgasmo en las mujeres se caracteriza por contracciones involuntarias y rítmicas de los músculos estriados pélvicos circunvaginales. En algunos casos, también puede incluir contracciones uterinas y anales, junto con miotonía, lo que contribuye a aliviar la vasocongestión provocada por la excitación sexual.<sup>43</sup> Inicia mediante la activación de los receptores del complejo clitoriano y vulvar,<sup>44</sup> y culmina con la activación de las fibras simpáticas ubicadas entre T12 y L1.<sup>45</sup> Este reflejo organiza de siete a ocho contracciones rítmicas de músculos esqueléticos, como los perineales, bulbocavernosos y pubocoxígeos (elevadores del ano), junto con una liberación súbita de neurotransmisores y hormonas como dopamina, opioides, serotonina, prolactina y oxitocina.<sup>45</sup>

Durante el orgasmo, algunas mujeres pueden liberar fluidos desde la región genital, un fenómeno conocido como orgasmo eyaculatorio.<sup>46</sup> La prevalencia del orgasmo eyaculatorio varía de un 10 a 54%.<sup>47</sup> Dentro de este proceso se identifican dos mecanismos principales: la eyacuación femenina y el *squirting*.<sup>48</sup> Los estudios disponibles, aunque limitados, confirman que ambos son fenómenos distintos con orígenes anatómicos y secreciones diferentes.<sup>49,50</sup> La escasez de información clara sobre la eyacuación femenina y el *squirting* a menudo genera confusión y malentendidos, lo que puede llevar a algunas mujeres que no los experimentan a sentir una falsa sensación de imperfección sexual.<sup>51</sup> Además, esta desinformación contribuye a expectativas poco realistas de placer sexual tanto en hombres como en mujeres.<sup>51,52</sup>



## REFERENCIAS

1. Van Anders SM, Herbenick D, Brotto LA, Harris EA, Chadwick SB. The Heteronormativity Theory of Low Sexual Desire in Women Partnered with Men. *Arch Sex Behav* 51:391–415, 2022.
2. Alzate H. La función sexual humana. In: *Sexualidad Humana*. Editorial Temis; editor. Bogotá: 65–90, 1987.
3. Gómez Zapiain J. Configuración del deseo erótico. In: *Psicología de la sexualidad*. Gómez Zapiain J, editor. Madrid: 115-150. 2014.
4. Cabello Santamaría F. Manual de sexología y terapia sexual. Cabello Santamaría F, editor. Málaga: 10–438. 2010.
5. Rowen TS, Simon JA. Sexual Desire and Pharmacologic Management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 51:259–71, 2024.
6. Harris EA, Hornsey MJ, Hofmann W, Jern P, Murphy SC, Hedenborg F, et al. Does Sexual Desire Fluctuate More Among Women than Men? *Arch Sex Behav* 52:1461–78, 2023.
7. Arcos-Romero AI, Expósito-Guerra D, Sierra JC. Sexual desire and its relationship with subjective orgasm experience. *Int J Impot Res* 34:93–9, 2022.
8. Velten J, Dawson SJ, Suschinsky K, Brotto LA, Chivers ML. Development and Validation of a Measure of Responsive Sexual Desire. *J Sex Marital Ther* 46:122–40, 2020.
9. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med* 6:1506–33, 2009
10. Pettigrew JA, Novick AM. Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women: Physiology, Assessment, Diagnosis, and Treatment. *J Midwifery Womens Health* 66:740–8, 2021.
11. Hammes J, Theis H, Giehl K, Hoenig MC, Greuel A, Tittgemeyer M, et al. Dopamine metabolism of the nucleus accumbens and fronto-striatal connectivity modulate impulse control. *Brain* 142:733–43, 2019.
12. Blumenstock SM, Suschinsky K, Brotto LA, Chivers ML. Sexual Desire Emerges from Subjective Sexual Arousal, but the Connection Depends on Desire Type and Relationship Satisfaction. *J Sex Marital Ther* 50:252–71, 2024.
13. Trejo Pérez F, Díaz Loving R. Elaboración de una definición integral del placer sexual. *Psicología Iberoamericana* 25:8–16, 2017.
14. Blumenstock SM. Expectations and Sexual Desire in Romantic Relationships: An Experimental Investigation of Pleasure and Emotional Closeness Expectancies among Young Adults. *J Sex Marital Ther* 59:283–302, 2022.
15. Dugal C, Brochu ÈM, Kusion PY, Doucet É, Binette C, Péloquin K, et al. Cumulative childhood trauma, sex motives and sexual satisfaction among emerging adults. *Child Abuse Negl* 143:106326, 2023.
16. Cervilla O, Vallejo-Medina P, Gómez-Berrocal C, Sierra JC. Development of the Spanish short version of Negative Attitudes Toward Masturbation Inventory. *Int J Clin Health Psychol* 21:100222, 2021.
17. Batchelder AW, Safren SA, Coleman JN, Boroughs MS, Thiim A, Ironson GH, et al. Indirect Effects from Childhood Sexual Abuse Severity to PTSD: The Role of Avoidance Coping. *J Interpers Violence* 36:9–10, 2018.
18. Diamond LM, Alley J. Rethinking minority stress: A social safety perspective on the health effects of stigma in sexually-diverse and gender-diverse populations. *Neurosci Biobehav Rev* 138:104720, 2022.
19. Ventriglio A, Bhugra D. Sexuality in the 21st Century: Sexual Fluidity. *East Asian Arch Psychiatry* 29:30–4, 2019.
20. Nguyen J, Anderson J, Pepping CA. A systematic review and research agenda of internalized sexual stigma in sexual minority individuals: Evidence from longitudinal and intervention studies. *Clin Psychol Rev* 108:102376, 2024.
21. Friedman RC, Downey J. Internalized Homophobia and the Negative Therapeutic Reaction. *Psychodyn Psychiatry* 50:88–99, 2022.
22. Maister L, Fotopoulou A, Turnbull O, Tsakiris M. The Erogenous Mirror: Intersubjective and Multisensory Maps of Sexual Arousal in Men and Women. *Arch Sex Behav* 49:2919–33, 2020.
23. Nummenmaa L, Suvilehto JT, Glerean E, Santtila P, Hietanen JK. Topography of Human Erogenous Zones. *Arch Sex Behav* 45:1207–16, 2016.
24. Álvarez-Muelas A, Sierra JC, Gómez-Berrocal C, Arcos-Romero AI, Calvillo C, Granados R. Study of Sexual Concordance in Men and Women with Different Typologies of Adherence to the Sexual Double Standard. *Int J Clin Health Psychol* 22:100297, 2022.
25. Sierra JC, López-Herrera F, Álvarez-Muelas A, Arcos-Romero AI, Calvillo C, Sierra JC, et al. La autoestima sexual: su relación con la excitación sexual. *Suma Psicológica* 25:146–52, 2018.
26. Meston CM, Stanton AM. Understanding sexual arousal and subjective-genital arousal desynchrony in women. *Nat Rev Urol* 16:107–20, 2019.

27. Skorska MN, Yule MA, Bogaert AF, Brotto LA. Patterns of Genital and Subjective Sexual Arousal in Cisgender Asexual Men. *J Sex Res* 60:253–70, 2023.
28. Granados MR, Sierra JC. Excitación sexual: una revisión sobre su relación con las conductas sexuales de riesgo. *Ter Psicol* 34:59–70, 2016.
29. Huberman JS, Dawson SJ, Chivers ML. Examining the time course of genital and subjective sexual responses in women and men with concurrent plethysmography and thermography. *Biol Psychol* 129:359–69, 2017.
30. MacDonald SM, Burnett AL. Physiology of Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol Clin North Am* 48:513–25, 2021.
31. Hamilton LD, Kaufmann JG. More Research on Context and Moderators Is Needed to Understand Reflexive Vaginal Arousal Responses. *Arch Sex Behav* 51:757–61, 2022.
32. Velásquez Sepúlveda AM. Función erótica, solo una porción de la sexualidad humana. In: *Introducción a la sexología clínica y estudio de casos*. Escobar JI, editor. Manizales; 35–44, 2023.
33. Winkley K, Kristensen C, Fosbury J. Sexual health and function in women with diabetes. *Diabet Med* 38:e14644, 2021.
34. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, Zacharakis D, Athanasiou S. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus* 12:e7586, 2020.
35. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 18:117–24, 2020.
36. Arcos-Romero AI, Moyano N, Sierra JC. Psychometric Properties of the Orgasm Rating Scale in Context of Sexual Relationship in a Spanish Sample. *J Sex Med* 15:741–9, 2018.
37. Muñoz-García LE, Gómez-Berrocal C, Sierra JC. Evaluating the Subjective Orgasm Experience Through Sexual Context, Gender, and Sexual Orientation. *Arch Sex Behav* 52:1479–91, 2022.
38. Bitzer J, Kirana PS. Female Sexual Dysfunction. In: *Psychiatry and Sexual Medicine*. Lew-Starowicz M, Giraldi A, Krüger THC, editors. Cham; 109–34, 2021.
39. Cervilla O, Jiménez-Antón E, Álvarez-Muelas A, Mangas P, Granados R, Sierra JC. Solitary Sexual Desire: Its Relation to Subjective Orgasm Experience and Sexual Arousal in the Masturbation Context within a Spanish Population. *Healthcare* 11:805, 2023.
40. Arcos-Romero AI, Sierra JC. Factors Associated with Subjective Orgasm Experience in Heterosexual Relationships. *J Sex Marital Ther* 46:314–29, 2020.
41. Calabrò RS, Cacciola A, Bruschetta D, Milardi D, Quattrini F, Sciarrone F, et al. Neuroanatomy and function of human sexual behavior: A neglected or unknown issue? *Brain Behav* 9:1–7, 2019.
42. Rivera Palacio AA. Fisiología de la respuesta sexual. In: *Introducción a la sexología clínica y estudio de casos*. Escobar JI, editor. Manizales: 45–60, 2023.
43. Jannini EA, Rubio-Casillas A, Whipple B, Buisson O, Komisaruk BR, Brody S. Female Orgasm(s): One, Two, Several. *J Sex Med* 9:956–65, 2012.
44. Wei L, Jiang H, Jiang T. The relationship between clitourethrovaginal complex and female orgasm. *Arch Gynecol Obstet* 308:1697–702, 2023.
45. Yeung J, Pauls RN. Anatomy of the Vulva and the Female Sexual Response. *Obstet Gynecol Clin North Am* 43:27–44, 2016.
46. Hensel DJ, von Hippel CD, Lapage CC, Perkins RH. Vaginal Squirting: Experiences, Discoveries, and Strategies in a U.S. Probability Sample of Women Ages 18–93. *J Sex Res* 61:529–39, 2024.
47. Pastor Z, Chmel R. Differential diagnostics of female “sexual” fluids: a narrative review. *Int Urogynecol J* 29:621–9, 2018.
48. Espitia FJ. Prevalencia y caracterización de la eyaculación femenina. Estudio de corte transversal en mujeres colombianas del Quindío. 2012 a 2016. *Biociencias* 14:45–54, 2019.
49. Pastor Z. Female Ejaculation Orgasm vs. Coital Incontinence: A Systematic Review. *J Sex Med* 10:1682–91, 2013.
50. Pâfs J, Wahlberg A, Fugl-Meyer KS, Ziaei S. Women’s experiences of female ejaculation and/or squirting: a Swedish cross-sectional study. *Sex Med* 12:qfae074, 2024.
51. Pastor Z, Chmel R. Female ejaculation and squirting as similar but completely different phenomena: A narrative review of current research. *Clin Anat* 35:616–25, 2022.
52. Cutillas-Blasco S, Ruiz-Gonzalez C, Rueda-Ruzafa L, Ropero-Padilla C, Roman P, Rodriguez-Arrastia M. Experiences of young women in the practice of squirting: a descriptive qualitative study. *J Sex Med* 21:691–9, 2024.

# EFICACIA DEL CANNABIDIOL EN EPILEPSIA REFRACTARIA: REVISIÓN DE ALCANCE SOBRE REDUCCIÓN DE CRISIS FRENTE A PLACEBO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COMBINADO

JACSON FRANCISMO ARCINIEGAS CHAMORRO<sup>1</sup>, VALERIA SANCLEMENTE-CARDOZA<sup>2</sup>, LIZETH DAYANA NOREÑA-BUITRÓN<sup>3</sup>, JOSE LUIS ESTELA ZAPE<sup>4\*</sup>

1. Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria María Cano, Cali- Colombia.
2. Facultad de Salud, Escuela de Salud Pública, Universidad del Valle, Cali- Colombia.
3. Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria María Cano, Cali- Colombia.
4. Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Cali- Colombia. Facultad de Salud, Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle, Cali- Colombia. Docente Asociada de la Universidad de Caldas.

## Resumen

**Introducción:** La epilepsia refractaria constituye un reto clínico debido a la resistencia a múltiples fármacos antiepilépticos, impactando negativamente el control convulsivo y la calidad de vida. En este contexto, el cannabidiol (CBD) surge como opción terapéutica adyuvante.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia del CBD en la reducción de convulsiones en epilepsia refractaria, comparando su efecto frente a placebo y tratamientos farmacológicos combinados.

**Métodos:** Se realizó una revisión en PubMed, ScienceDirect, Scopus y Web of Science, empleando términos específicos como “Cannabinoids” y “Drug-Resistant Epilepsy”. La selección incluyó filtrado independiente y aplicación de criterios de inclusión antes de lectura crítica, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo.

**Resultados:** De 2,909 artículos identificados, se incluyeron 26 estudios con seguimiento de 10 semanas a 3 años. Las dosis de CBD variaron según la población; la crisis tónico-clónica generalizada fue la más frecuente (66%). Todos los pacientes recibían terapia antiepiléptica concomitante. La adición de CBD redujo la frecuencia convulsiva entre 28% a 14 semanas y hasta 75% a 7 meses. En síndrome de Lennox-Gastaut, la reducción media mensual fue 36.5%. En síndrome de Dravet, el CBD moduló el calcio intracelular vía receptores GPR55 y canales VDAC1, disminuyendo la excitabilidad neuronal. Los efectos adversos reportados incluyeron somnolencia, anorexia y diarrea en 5% de pacientes.

**Conclusiones:** El CBD demostró eficacia en epilepsia refractaria, especialmente en dosis de 25-50 mg/kg/día, con perfil de seguridad favorable, constituyendo una alternativa terapéutica en casos resistentes a tratamientos convencionales.

**Palabras clave:** Cannabidiol; Epilepsia; Anticonvulsivantes; Agonistas de Receptores de GABA-A; Epilepsia Refractaria.

*EFFICACY OF CANNABIDIOL IN DRUG-RESISTANT EPILEPSY: A SCOPING REVIEW ON SEIZURE REDUCTION COMPARED TO PLACEBO AND COMBINED PHARMACOTHERAPY*

## Abstract

**Introduction:** Refractory epilepsy poses a clinical challenge due to resistance to multiple antiepileptic drugs, adversely affecting seizure control and quality of life. In this context, cannabidiol (CBD) has emerged as an adjunct therapeutic option.

---

\* Dirección de correo electrónico: jose.estela55@gmail.com

**Objective:** To evaluate the efficacy of CBD in reducing seizures in refractory epilepsy patients, comparing its effect against placebo and combined pharmacological treatments.

**Methods:** A systematic review was conducted in PubMed, ScienceDirect, Scopus, and Web of Science using specific keywords such as “Cannabinoids” and “Drug-Resistant Epilepsy.” Study selection involved independent screening and application of inclusion criteria prior to critical appraisal, data extraction, and risk of bias assessment.

**Results:** From 2,909 identified articles, 26 studies were included with follow-up ranging from 10 weeks to 3 years. CBD dosages varied across populations; generalized tonic-clonic seizures were the most prevalent (66%). All patients received concomitant antiepileptic therapy. Adjunctive CBD reduced seizure frequency by 28% at 14 weeks and up to 75% at 7 months. In Lennox-Gastaut syndrome, the mean monthly seizure reduction was 36.5%. In Dravet syndrome, CBD modulated intracellular calcium via GPR55 receptors and VDAC1 channels, decreasing neuronal excitability. Reported adverse effects included somnolence, anorexia, and diarrhea in 5% of patients.

**Conclusions:** CBD demonstrated efficacy in refractory epilepsy, particularly at doses of 25–50 mg/kg/day, with a favorable safety profile, representing a therapeutic alternative in cases resistant to conventional treatments.

**Keywords:** Cannabidiol; Epilepsy; Anticonvulsants; GABA-A Receptor Agonists; Drug Resistant Epilepsy.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia refractaria (ERF) se define por la persistencia de convulsiones tras al menos dos intentos terapéuticos fallidos. Esta condición afecta aproximadamente al 30% de los pacientes con epilepsia<sup>1-3</sup> y se relaciona con alteraciones moleculares y genéticas, como modificaciones en los receptores GABA-A, responsables de mediar la neurotransmisión inhibitoria, y disfunciones en el plegamiento de subunidades que disminuyen la inhibición sináptica. Estas alteraciones incrementan la excitabilidad neuronal, favoreciendo la generación de crisis epilépticas.<sup>4,5</sup>

El mal plegamiento proteico también puede afectar el funcionamiento de canales iónicos y neurotransmisores, perpetuando la actividad epiléptica. Por ejemplo, el síndrome de Dravet se asocia a mutaciones en el gen SCN1A que alteran el plegamiento de las proteínas de los canales de sodio.<sup>6,7</sup> Además, la ERF puede originarse por malformaciones congénitas, infecciones cerebrales u otros trastornos, como el síndrome de Angelman, caracterizado por defectos en subunidades que contribuyen a la refractariedad.<sup>8,9</sup>

El cannabidiol (CBD) ha sido evaluado como tratamiento complementario en epilepsias refractarias, especialmente en pacientes con resistencia a fármacos convencionales. Estudios<sup>7,10</sup> sugieren que el CBD puede reducir la frecuencia de convulsiones en ciertas poblaciones. Por ejemplo, en un estudio con 54 pacientes,<sup>11</sup>

la adición de CBD disminuyó la frecuencia de crisis en un 42%, con efectos secundarios frecuentes como somnolencia y diarrea, pero con buena tolerabilidad general.

En síndromes altamente refractarios como Dravet y Lennox-Gastaut (LGS), algunos estudios<sup>3</sup> indican que la adición de CBD al tratamiento estándar reduce la frecuencia de crisis. En un ensayo con pacientes con síndrome de Dravet,<sup>12</sup> el grupo tratado con CBD mostró una reducción del 49% en la frecuencia de convulsiones, frente a un 39% en el grupo con tratamiento convencional. De forma similar, en pacientes con LGS,<sup>13</sup> se reportó una disminución del 44% en la incidencia de crisis comparado con un 37% en el grupo control.

No obstante, la variabilidad en la respuesta al CBD y entre pacientes subraya la necesidad de investigaciones adicionales para identificar los factores determinantes de eficacia.<sup>14-16</sup> Investigaciones previas<sup>17-20</sup> indican que el CBD modula el sistema endocannabinoide, así como receptores de serotonina y canales TRPV1, afectando la excitabilidad neuronal y mostrando propiedades neuroprotectoras. Sin embargo, la interacción del CBD con los receptores GABA-A y su posible influencia en el plegamiento proteico requieren mayor estudio. El mecanismo de acción completo del CBD permanece parcialmente desconocido, con vacíos relevantes en la comprensión de su interacción con mecanismos moleculares asociados a la refractariedad.<sup>21,22</sup>

Aunque algunos estudios<sup>23,24</sup> sugieren eficacia po-

tencial del CBD en otras formas de epilepsia refractaria, como esclerosis tuberosa (TSC) y espasmos infantiles, los datos siguen siendo preliminares. Se observan reducciones iniciales en la frecuencia de crisis, pero se necesita evidencia más sólida para confirmar estos hallazgos.

A pesar de estos avances, persiste incertidumbre sobre la heterogeneidad en la respuesta terapéutica, complicando la aplicación clínica. La evidencia disponible señala eficacia potencial del CBD en diversas epilepsias refractarias, pero requiere validación mediante estudios controlados de mayor escala que permitan optimizar su uso y comprender mejor su interacción con mecanismos moleculares.<sup>4,22,25</sup> Esta variabilidad resalta la necesidad de enfoques personalizados, orientados a identificar subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficio.

En consecuencia, esta revisión tiene como objetivo analizar el impacto del CBD en la reducción de convulsiones en epilepsia refractaria, comparando su eficacia frente a placebo y tratamientos farmacológicos combinados.

**METODOLOGÍA**

La presente revisión de alcance se realizó conforme a las directrices estipuladas por la declaración PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews).<sup>26</sup>

**Estrategia de búsqueda**

**- Fuentes de búsqueda**

La recopilación de los datos se efectuó en las bases de datos: PubMed, ScienceDirect, Web of Science y Scopus.

**- Pregunta de investigación**

La presente investigación se centra en la siguiente pregunta: ¿El tratamiento con CBD produce una reducción significativa en la frecuencia de las convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria, en comparación con placebo o tratamientos farmacológicos convencionales (monoterapia o politerapia)? Esta pregunta se formuló utilizando el marco de la estrategia PICO:

- P (Población): Pacientes con epilepsia refractaria, definida como aquella que no responde a al menos dos fármacos antiepilépticos previos.
- I (Intervención): Tratamiento con CBD.
- C (Comparación): Placebo o tratamientos farmacológicos convencionales (monoterapia o politerapia).
- O (Resultado): Reducción en la frecuencia de las convulsiones, efectos adversos y mejora en la calidad de vida.

**- Términos de búsqueda**

Con la intención de orientar la búsqueda conforme a la pregunta de investigación, se diseñó una estrategia de búsqueda que incorporó términos normalizados DeCS/MeSH, utilizando los operadores booleanos “OR” y “AND”. La formulación de búsqueda se estructuró de la siguiente manera: (((Cannabinoids) OR (Cannabidiol)) OR (Cannabinoid Receptor Agonists)) AND (Epilepsy)) AND (Drug Resistant Epilepsy). A continuación, se detallan las estrategias de búsqueda empleadas en las distintas bases de datos (ver Tabla I).

**Tabla I.** Estrategias de búsqueda utilizadas para las diferentes bases de datos

Base de datos	Campos	Ecuación de búsqueda	Artículos encontrados
PubMed	Todos los campos	(((Cannabinoids) OR (Cannabidiol)) OR (Cannabinoid Receptor Agonists)) AND (Epilepsy)) AND (Drug Resistant Epilepsy)	305
ScienceDirect	Todos los campos	(((Cannabinoids) OR (Cannabidiol)) OR (Cannabinoid Receptor Agonists)) AND (Epilepsy)) AND (Drug Resistant Epilepsy)	1,747
Web of Science	Todos los campos	(((Cannabinoids) OR (Cannabidiol)) OR (Cannabinoid Receptor Agonists)) AND (Epilepsy)) AND (Drug Resistant Epilepsy)	309
Scopus	Título, resumen, palabras clave	(((Cannabinoids) OR (Cannabidiol)) OR (Cannabinoid Receptor Agonists)) AND (Epilepsy)) AND (Drug Resistant Epilepsy)	548

### - Criterios de elegibilidad y exclusión

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, así como estudios observacionales, de cohorte o investigaciones clínicas que evaluaron el efecto del CBD como complemento de tratamientos anticonvulsivantes en pacientes de cualquier edad diagnosticados con epilepsia refractaria a medicamentos. Se consideraron estudios que compararon la adición de CBD con un grupo control que recibió tratamiento anticonvulsivante estándar o placebo. Se incluyeron investigaciones publicadas en idiomas español, inglés, chino, francés, portugués y alemán, disponibles en las bases de datos seleccionadas.

Se excluyeron estudios transversales, preclínicos, informes de casos, series de casos, así como revisiones o metaanálisis. También se rechazaron estudios con diseño inapropiado, datos incompletos o faltantes, y publicaciones no disponibles en su totalidad en formato de texto completo.

### Selección de estudios

Se realizó una evaluación sistemática de los títulos y resúmenes de los estudios recuperados, excluyendo aquellos que no cumplían con los objetivos predefinidos para la revisión. Los resúmenes que cumplían con los criterios de inclusión fueron evaluados en detalle, y los estudios que no cumplían los criterios fueron descartados. Las discrepancias surgidas durante el proceso de selección fueron resueltas mediante consenso entre los autores.

### Extracción y síntesis de datos

Los estudios seleccionados fueron revisados de manera independiente, extrayendo datos relevantes sobre el diseño, la metodología, los resultados y las conclusiones de cada uno. Se realizó una síntesis narrativa de los datos extraídos. Adicionalmente, se elaboró un diagrama de flujo con el propósito de representar visualmente los estudios incluidos en la revisión. A partir de los datos sintetizados, se evaluó el impacto del CBD en la reducción de convulsiones en epilepsia refractaria, comparando la eficacia frente a placebo y tratamientos farmacológicos combinados.

### Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo

La evaluación de la calidad de los estudios se llevó a cabo de manera ciega e independiente, utilizando las escalas PEDro<sup>27</sup> y MINORS.<sup>28</sup> La escala PEDro<sup>27</sup> se empleó para evaluar la calidad de los ensayos clínicos con-

trolados, con énfasis en aspectos como la aleatorización de los participantes, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento en las evaluaciones y el uso de métodos estandarizados para la medición de los resultados. Por otro lado, la escala MINORS<sup>28</sup> se aplicó a los estudios no aleatorizados, valorando aspectos como la inclusión prospectiva de los pacientes, el cálculo del tamaño de la muestra y el cegamiento del evaluador.

### RESULTADOS

En la búsqueda inicial a través de las bases de datos, se identificaron un total de 2.909 resultados. Tras la eliminación de duplicados, se procedió al análisis de 2.891 artículos. Posteriormente, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión a los documentos completos, se seleccionaron 26 estudios (Figura I) que cumplieran con los objetivos establecidos en esta investigación.

### Calidad metodológica

Los estudios incluidos presentaron un enfoque metodológico diverso. El 20 % (n = 6) correspondió a ensayos clínicos, cuya calidad metodológica se evaluó mediante la escala PEDro,<sup>27</sup> obteniendo puntuaciones entre 5 y 9 puntos (ver Figura II). El 80 % restante (n = 20) consistió en estudios observacionales de tipo cohortes y casos y controles, evaluados con la escala MINORS,<sup>28</sup> con puntuaciones que oscilaron entre 5 y 9 puntos (ver Figura III).

### Características de los estudios incluidos

Se analizaron 26 estudios que evaluaron la adición de cannabidiol (CBD) a esquemas anticonvulsivantes en pacientes con epilepsia farmacorresistente, con el objetivo de determinar el efecto sobre la reducción de la frecuencia de convulsiones. El 23 % (n = 7) de los estudios se centró en el síndrome de Dravet, otro 23 % (n = 7) en el síndrome de Lennox-Gastaut y el 54 % restante (n = 12) incluyó poblaciones con epilepsias de diversas etiologías. La Tabla II presenta un resumen estructurado de las características metodológicas y los resultados clínicos de los estudios incluidos.

### Características de los participantes

Las edades generales comprendidas en los artículos incluidos fueron de 0 a 75 años, de los cuales el 20% n= (6) incluyeron solo pacientes adultos, 33% n= (8) trabajaron solo pacientes pediátricos entre 1 y 18 años y el 53% restante n= (12) decidieron estudiar ambas poblaciones.



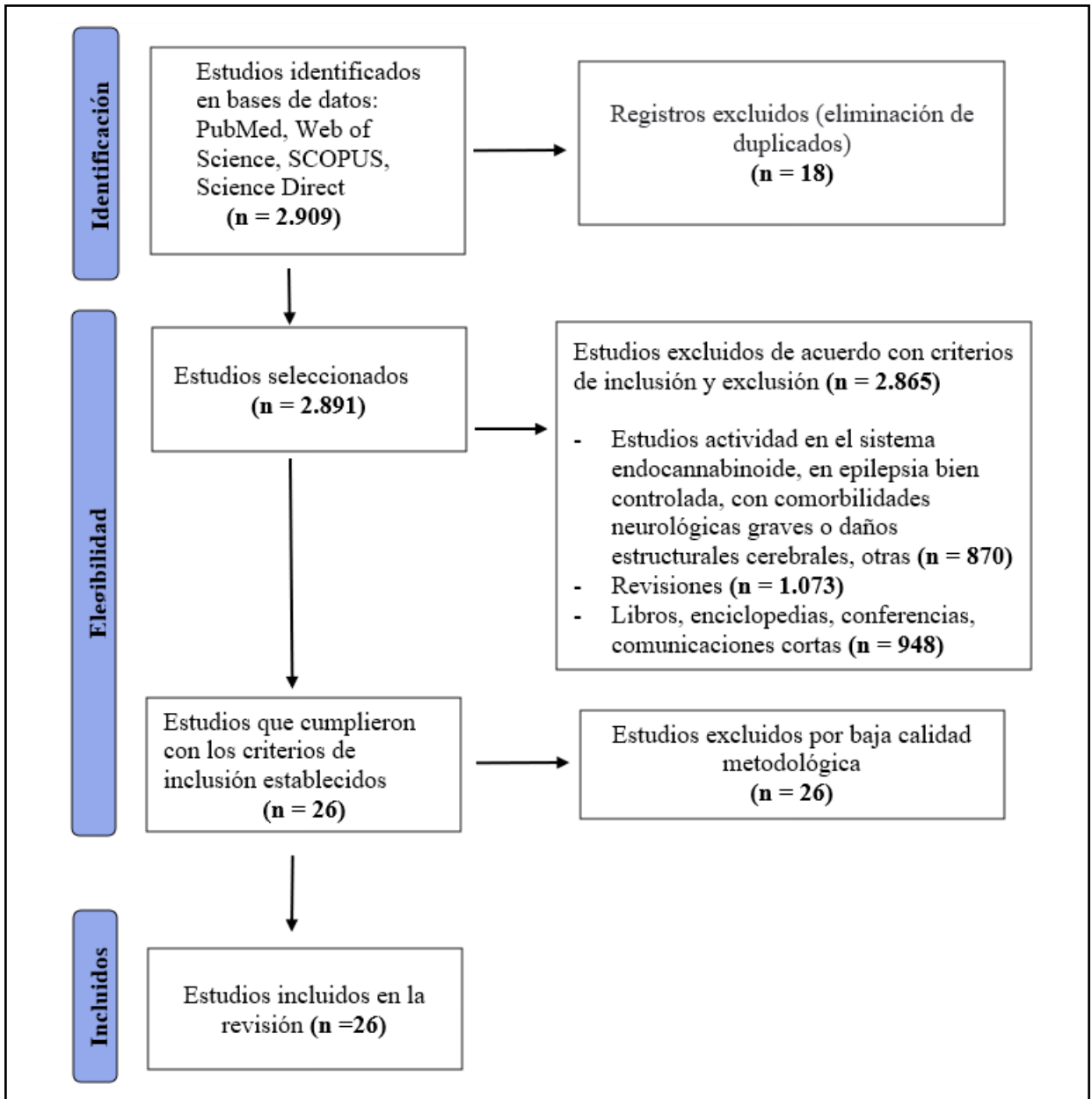


Figura I. Flujograma del proceso de selección de los estudios.

**Análisis de los estudios incluidos**

Los estudios incluidos reportaron un tiempo de seguimiento que osciló entre 10 semanas y 3 años, con dosis de cannabidiol (CBD) variables según la población estudiada. El tipo de crisis más frecuente fue la convulsión tónico-clónica generalizada, presente en el 66 % de los pacientes (n = 20). Todos los participantes recibían tratamiento concomitante con fármacos antiepilépticos, siendo los más utilizados el clonaz-

epam, el valproato (en sus distintas formulaciones) y la carbamazepina. En términos generales, los estudios describieron que la adición de CBD al tratamiento estándar se asoció con una reducción de la frecuencia de las convulsiones. No obstante, Devinsky et al. (2017)<sup>29</sup> reportaron que aproximadamente el 5 % de los pacientes presentó efectos adversos relacionados con el uso de CBD, destacándose somnolencia, disminución del apetito y diarrea.

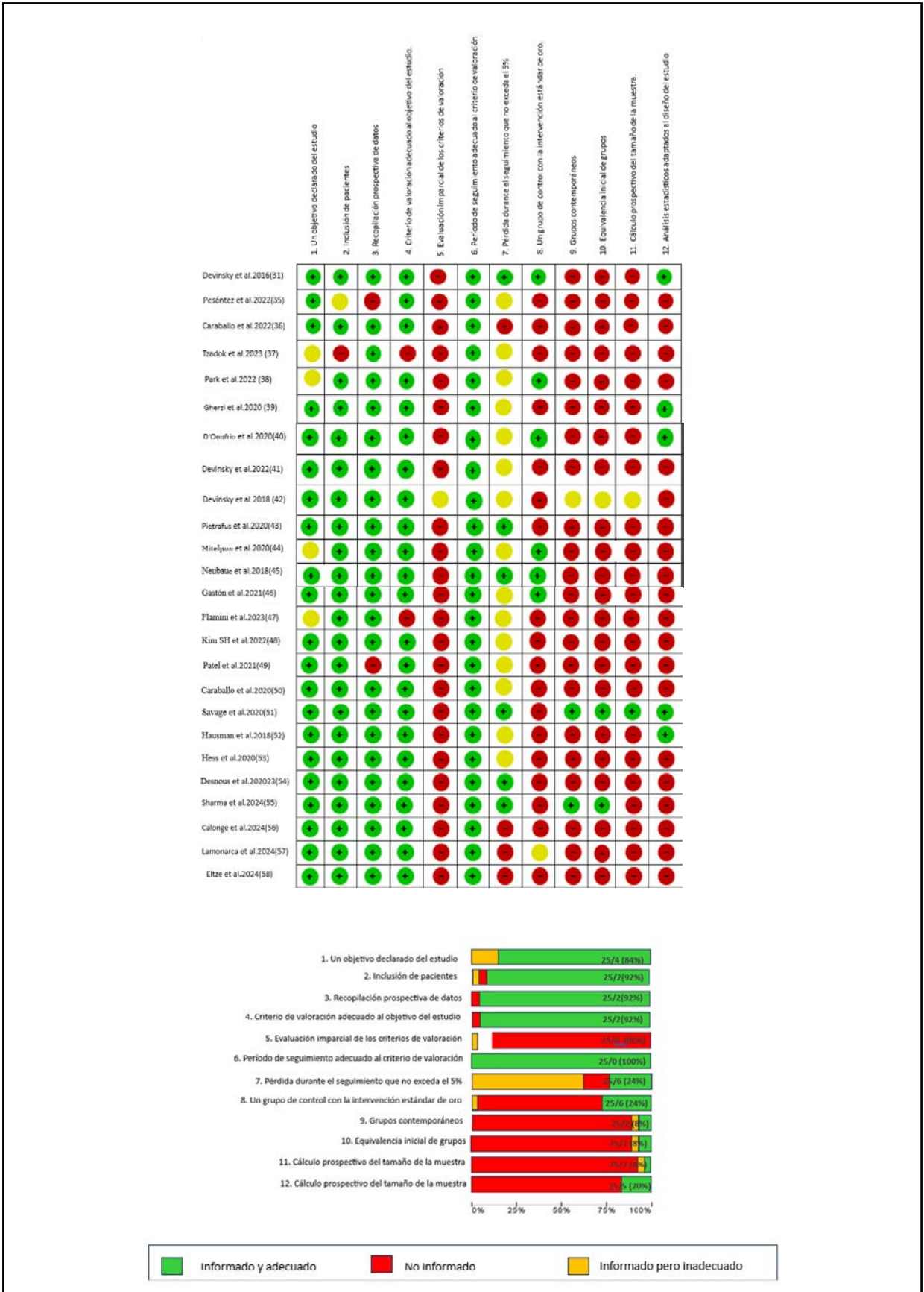


Figura II. Escala MINORS para estudios comparativos (Cohortes y Casos y controles)



Figura III. Escala PEDro para ensayos clínicos.

El síndrome de Dravet se describe como una encefalopatía epiléptica grave causada por mutaciones con pérdida de función en el gen SCN1A, que codifica la subunidad  $\alpha 1$  de los canales de sodio dependientes de voltaje, caracterizándose por crisis prolongadas y refractarias.<sup>37,42</sup> La evidencia indica que el CBD modula el calcio intracelular a través de los receptores acoplados a proteína G (GPR55) y la proteína VDAC1, un canal aniónico dependiente de voltaje, contribuyendo a disminuir la excitabilidad neuronal.<sup>40,54</sup> Clínicamente, se reportaron reducciones en la frecuencia mensual de convulsiones de hasta un 28 % tras 14 semanas de trata-

miento<sup>29</sup> y del 75 % tras 7 meses,<sup>40</sup> respaldando la eficacia del CBD en este contexto.

Por otro lado, el síndrome de Lennox-Gastaut se define como una encefalopatía epiléptica caracterizada por deterioro cognitivo severo, múltiples tipos de crisis y patrones electroencefalográficos anormales.<sup>37</sup> Según los hallazgos de Thiele et al. (2018),<sup>32</sup> la administración de CBD produjo una reducción significativa en la frecuencia de las crisis epilépticas observada ya a los seis días de iniciado el tratamiento,<sup>48</sup> con una reducción media del 36,5 % en la frecuencia mensual de convulsiones.<sup>58</sup>

**Tabla II.** Características metodológicas y resultados clínicos de estudios sobre CBD en epilepsia farmacorresistente.

Autor/ año	Diseño de estudio	Sexo (H/M)	Edad (años)	Condición patológica	Tiempo de seguimiento	Grupo (n)	Medicamentos concomitantes	Efectos adversos	Frecuencia convulsiones basal (%)	Reducción convulsiones (%)	Deserción
Devinsky et al. (2017) (29)	ECA doble ciego controlado con placebo	48% / 52%	2,3-18,4	Síndrome de Dravet	14 semanas	CBD (61) / Placebo (59)	Clobazam, Valproato, Estiripentol, Levetiracetam, Topiramato	Diarrea, vómitos, fatiga, pirexia, somnolencia / -	12,4 / 14,9	5,9 / 14,1	9 / 3
Devinsky et al. (2018) (30)	ECA doble ciego, controlado con placebo	57,3% / 42,7%	2-55	Síndrome de Lennox-Gastaut	14 semanas	CBD 10 mg (73) / CBD 20 mg (76) / Placebo (76)	Clobazam, Valproato, Levetiracetam, Lamotrigina	Somnolencia, disminución del apetito, diarrea / -	36,4 / 38,4 / 18,5	11 / 25 / 3	1 / 2 / 1
Devinsky et al. (2016) (31)	Ensayo prospectivo, abierto y de acceso ampliado	51% / 49%	1-30	Epilepsia resistente (varios síndromes)	12 semanas	CBD (162)	Clobazam, Valproato	Dolor oral, mareos, diarrea, náuseas, trastornos de la mucosa oral, mal sabor, sequedad de boca, fatiga,	50	42,70	25
Thiele et al. (2018) (32)	Ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	52% / 48%	2-55	Síndrome de Lennox-Gastaut	14 semanas	CBD 20 mg (86) / Placebo (85)	Valproato, Lamotrigina, Levetiracetam, Rufinamida	Diarrea, somnolencia, pirexia, disminución del apetito, vómitos	71,4 / 74,7	44 / 20	2 / 3
O'Brien et al. (2022) (33)	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	45,2% / 54,8%	18-70	Epilepsia focal resistente a medicamentos	12 semanas	CBD 195 mg (63) / CBD 390 mg (62) / Placebo (63)	ASM (hasta 3 sin Clobazam), Etosuximida, Felbamato, Vigabatrina	No reportados	2,71 / 2,41 / 2,44	11 / 25 / 3	5 / 4 / 0
Ebadi et al. (2018) (34)	Ensayo experimental triple ciego, aleatorizado	33,3% / 66,6%	24-32	Epilepsia refractaria del lóbulo frontal	12 semanas	CBD 20 mg (27) / Placebo (15)	Ácido Valproico, Acetazolamida, Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam, Rufinamida, Clonazepam, Fenitoína, Lacosamida, Oxcarbazepina	Somnolencia, cefalea, ansiedad, náuseas, estreñimiento, mareos, temblores, irritabilidad, alteraciones cardiovasculares, problemas dérmicos y urinarios, visión borrosa, alteraciones del apetito, fatiga, boca seca, hipotensión - hipertensión, disfagia / -	No reportado	67 / 20	2 / 3
Pesántez et al. (2022) (35)	Descriptivo observacional retrospectivo	55,9% / 44,1%	01-40	Epilepsia focal resistente a fármacos	12 meses	CBD (34)	Carbamazepina, Clobazam, Gabapentina, Lacosamida, Levetiracetam, Lamotrigina, Oxcarbazepina, Topiramato, Ácido Valproico	No reporta efectos adversos significativos	52,94	47,06	25
Caraballo et al. (2022) (36)	Cohorte prospectiva	No reportado	2-17	Encefalopatía epiléptica	20 meses	CBD/THC (59)	Extracto vegetal estandarizado de cannabis (Rideau <sup>+</sup> solución oral)	Somnolencia, vómitos, alteraciones del apetito, irritabilidad, diarrea, aumento de convulsiones, pérdida de peso, cambios de humor, insomnio, visión borrosa, sequedad bucal, fiebre	305 convulsiones/mes (IQR: 20-745)	50	17

Tzadok et al. (2023) (37)	Retrospectivo multicéntrico	54.7 % / 44.6%	2,3-29,2	Epilepsia refractaria (Lennox-Gastaut, Dravet, Esclerosis tuberosa)	9 meses	Experimental (139)	Clobazam, Ácido valproico, Dieta cetogénica, Everolimus	Diarrea, vómitos, fatiga, piroxia, somnolencia	7,2	44,0	0
Park et al. (2022) (38)	Acceso ampliado, multicéntrico	57 % / 43%	1-18	Epilepsia resistente a fármacos	36 meses	Experimental (47)	Clobazam, Levetiracetam, Lamotrigina, Topiramato, Zonisamida, Rufinamida, Oxcarbazepina, Fenitoína, Lacosamida, Vigabatrina, Etosuximida, Perampnel, Ácido valproico	Infecciones respiratorias, trastornos gastrointestinales, piroxia, erupción cutánea, somnolencia, irritabilidad, cefalea, fracturas óseas, infecciones urinarias, neumonía, dificultad respiratoria	No reportado	54-72	0
Gherzi et al. (2020) (39)	Ensayo abierto prospectivo	60 % / 40%	2,5-23,2	Epilepsia refractaria, trastornos neuromusculares con espasticidad/distonia y dolor, enfermedades neurológicas degenerativas con dolor crónico	6 meses	Experimental (10)	Varios (no especificados)	Estreñimiento, retraso en vaciamiento gástrico (50%), náuseas/vómitos, somnolencia/insomnio, alteraciones conductuales	No reportado	50	0
D'Onofrio et al. (2020) (40)	Multicéntrico, prospectivo y abierto	47.2 % / 52.8 %	6-14	Epilepsia (Lennox-Gastaut, Dravet, Esclerosis tuberosa y otras 10 etiologías)	7 meses	Experimental (99)	Clobazam	No reportado	30,5	150	2
Devinsky et al. (2022) (41)	Observacional prospectivo	41.4 % / 58.6 %	3-34	Síndrome de Lennox-Gastaut	6 meses	Experimental (29)	Clobazam, Brivaracetam, Carbamazepina, Clonazepam, Diazepam, Eslicarbazepina, Felbamato, Gabapentina, Lacosamida, Lamotrigina, Levetiracetam, Lorazepam, Misolina, Oxcarbazepina, Perampnel, Fenobarbital, Rufinamida, Topiramato, Valproato, Zonisamida, Estimulación del nervio vag	Emesis, sangrado encías/nariz, infecciones respiratorias, disnea, fatiga, mareos, estado epiléptico	16,1	50	19
Devinsky et al. (2018) (42)	Ensayo de extensión abierto	50% / 50%	2-18	Síndrome de Dravet	48 semanas	Experimental (27) GWPCARE 1 PART A (32) GWPCARE 1 PART B (108) GWPCARE 1 PART C (138)	Clobazam, Ácido Valproico, Estiripentol, Levetiracetam, Topiramato	Diarrea, piroxia, disminución del apetito, somnolencia, nasofaringitis, convulsión, vómitos, infección del tracto respiratorio superior, estado epiléptico, fatiga	33-44	< 40	42
Pietrafusa et al. (2020) (43)	Prospectivo, abierto, unicéntrico	41.4% / 58.6%	1-18	Epilepsia refractaria (Lennox-Gastaut, Dravet, Esclerosis tuberosa)	11,2 meses	Experimental (29)	Clobazam, Ácido Valproico	Disminución del apetito, diarrea	No reportado	≥ 50	0
Mitelpun et al. (2020) (44)	Fase II, abierto, unicéntrico	31% - 69%	2-15	Epilepsia intratable pediátrica	10 semanas	Experimental (16)	No reportado	Aumento de la intensidad de ataques de caída, agresión, inquietud, insomnio, dificultad para comer	No reportado	50	1

Neubaue et al. (2018) (45)	Retrospectivo	55% - 45%	0.5-23	Epilepsias infantiles refractarias	6 meses	Experimental (66)	Parampanel, Tiagabine, Pimidone, Felbamate, Sultiam, Zonisamide, Clonazepam, Phenytoin, Esteroides, Gabapentina, Carbamazepina, Lacosamida, Ethosuximida, Vitaminas, Nitrazepam, Oxcarbazepina, Rufinamida, Topiramato, Levetiracetam, Fenobarbital, Lamotrigina, Clobazam, Ácido Valproico	No reportado	No reportado	>50	1
Gastón et al. (2021) (46)	Prospectivo, abierto	57% - 43%	0-75	Epilepsia refractaria	2 años	Experimentales infantes(89) / Experimental adultos (80) 5 mg/kg/día hasta 50/mg/kg/día	Clobazam	Erupción cutánea, pruebas de función hepática elevadas, diarrea, apnea del sueño severa	410 ± 105 / 82 ± 24	52 / 50	60
Flamini et al. (2023) (47)	Programa de Acceso Ampliado (EAP)	No reportado	0-60	Epilepsia resistente al tratamiento (convulsiva y no convulsiva)	144 semanas	Experimental (892)	Clobazam, Valproato	No reportado	Frecuencia media mensual: Convulsivas 40 (12-112), No convulsivas 38 (9-140)	50	65
Kim SH et al. (2022) (48)	Prospectivo, abierto	61% - 40%	2-18	Epilepsia resistente al tratamiento (Lennox-Gastaut, Dravet)	6 meses	Experimental (41)	Ácido valproico, Topiramato, Lamotrigina, Rufinamida, Clobazam, Estiripentol	Cambio de comportamiento, agravamiento de convulsiones, vómitos, diarrea, pancreatitis aguda, erupción	No reportado	≥ 50	6
Patel et al. (2021) (49)	Ensayo de extensión abierto	54% - 46%	2-55	Síndrome de Lennox-Gastaut	156 semanas	Experimental (366)	Clobazam, Ácido Valproico, Lamotrigina, Levetiracetam, Rufinamida	Convulsiones, diarrea, pirexia, somnolencia, elevación de transaminasas hepáticas (>3 veces el límite superior normal)	79	≥ 87	122
Caraballo et al. (2020) (50)	Cohorte prospectivo	No reportado	2-16	Encefalopatía epiléptica farmacorresistente	12 meses	Experimental (50)	Clobazam	Somnolencia	299	66	10
Savage et al. (2020) (51)	Retrospectivo	62,5% - 37,5%	2.5-51	Epilepsia refractaria	2 meses	CLB concomitante (32), Sin CLB concomitante (15)	Clobazam	No reportado	58,5	62.3	No reportado
Hausman et al. (2018) (52)	Observacional longitudinal	No reportado	2-31	Epilepsia refractaria	33 meses	Experimental (46)	Levetiracetam, Clobazam, Ácido Valproico, Fenobarbital, Topiramato, Lamotrigina, Lacosamida	Somnolencia, agresividad, pérdida de apetito, vómitos, irritabilidad, psicosis, depresión, pérdida de memoria	No reportado	>50	12
Hess et al. (2020) (53)	Estudio actual de acceso ampliado	50% - 50%	1-20	Epilepsia farmacorresistente	12 meses	Experimental (18)	Clobazam	Somnolencia, ataxia, diarrea	22	38,6	0
Desnous et al. (2023) (54)	Observacional longitudinal	No reportado	7-32	Síndrome de Rett	13 meses	Experimental (46)	Clobazam, Lacosamida, Levetiracetam, Ácido Valproico, Rufinamida	Sialorrea, somnolencia	No reportado	70	No reportado
Sharma et al. (2024) (55)	Prospectivo, longitudinal	56% - 44%	18-75	Epilepsia resistente al tratamiento	12 semanas	CBD	Oxcarbazepina, Lamotrigina, Lacosamida, Clonazepam, Cenobamato, Perampanel, Zonisamida, Gabapentina, Topiramato, Fenitoína, Levetiracetam	Emesis	CSSS media: 127.4 ± 43.9 (M=10.6 ± 8.0)	No reportado	4



Calonge et al. (2024) (56)	Retrospectivo	54% - 46%	29.5-31.3	Epilepsia resistente a fármacos	24 meses	Off-label	medicamentos anticonvulsivos clobazam	somnolencia, trastornos hepáticos, trastornos de conducta, vómitos, tos incapacitante.	no reportado	58.2 (general)	23
Lamonarca et al. (2023) (57)	Cohorte prospectivo, observacional, abierto	34% - 66%	19-60	Epilepsia resistente a fármacos	6 meses	Experimental (n=44)	Levetiracetam, Carbamazepina, Ácido Valproico, Lamotrigina, Lacosamida, Rufinamida	Diarrea, somnolencia, falta de apetito	>3	50	5
Eltze et al. 2023 (58)	Retrospectivo	73% - 27%	3-17	Síndrome de Lennox-Gastaut y Dravet	12 meses	Experimental (n=26)	Rufinamida, Clobazam, Valproato, Estiripentol	problemas gastrointestinales	>4	65	6

**DISCUSIÓN**

El propósito de la revisión fue analizar el impacto del CBD en la reducción de convulsiones en epilepsia refractaria, comparando la eficacia frente a placebo y tratamientos farmacológicos combinados. Se analizaron 26 estudios centrados en el impacto del CBD en el síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut y otras etiologías epilépticas.

Los hallazgos indican que la adición de CBD a terapias convencionales puede potenciar el efecto antiepiléptico. Sin embargo, estudios<sup>32,56,58</sup> señalan que el CBD debe considerarse como un tratamiento adyuvante más que un sustituto de los fármacos tradicionales. En este sentido, investigaciones<sup>38-40,57</sup> han documentado que la combinación de CBD con medicamentos como clobazam, lamotrigina, fenitoína y lacosamida, con titulación gradual entre 25 y 50 mg/kg/día, puede disminuir la frecuencia de crisis y aumentar los períodos libres de convulsiones. Por ejemplo, Thiele et al. (2018)<sup>32</sup> evidenciaron una reducción del 43% en la frecuencia mensual de convulsiones en el grupo experimental, frente al 21% en placebo, demostrando la eficacia del CBD como complemento al tratamiento convencional.

No obstante, la eficacia del CBD varía entre estudios y pacientes. Devinsky et al. (2017)<sup>29</sup> reportaron una disminución significativa en la frecuencia de crisis en el grupo tratado con CBD, con más del 50% de reducción en el primer mes y casos de ausencia total de convulsiones durante el seguimiento. Similarmente, O'Brien et al. (2022)<sup>33</sup> observaron reducción en la frecuencia de convulsiones a los seis meses de tratamiento, aunque sin alcanzar significancia estadística respecto al placebo, su-

giriendo que dosis más altas de CBD podrían ser más efectivas. Además, Ebadi et al. (2023)<sup>34</sup> reportaron disminución significativa en el número de convulsiones a las cuatro semanas y mejoría en la calidad de vida a las ocho semanas en pacientes con epilepsia refractaria, en comparación con placebo.

El tratamiento con CBD presenta efectos adversos asociados a dosis elevadas, los cuales deben considerarse en su administración. Algunos estudios<sup>38,39</sup> reportan que, como terapia adyuvante, el CBD puede reducir la frecuencia de convulsiones y aumentar los días libres de crisis, aunque persisten efectos adversos como elevación de enzimas hepáticas y somnolencia. Adicionalmente, se han documentado efectos secundarios como fatiga, inapetencia y diarrea, cuya incidencia parece correlacionar con la dosis administrada.<sup>30,31</sup> D'Onofrio et al. (2020)<sup>40</sup> sugieren que una titulación gradual de la dosis podría mejorar el perfil de seguridad y eficacia, enfatizando la necesidad de un control riguroso en la dosificación para optimizar los resultados terapéuticos.

En cuanto a las interacciones farmacológicas, Savage et al. (2020)<sup>51</sup> no identificaron interacciones adversas entre CBD y benzodiacepinas. Por el contrario, se observó una mayor reducción en la frecuencia de convulsiones con la combinación de ambos fármacos.<sup>52,58</sup> Hess et al. (2017)<sup>53</sup> también reportaron mejoras significativas en la frecuencia de crisis cuando el CBD se administró junto con benzodiacepinas, indicando que la combinación podría ser más efectiva que el uso individual de cada agente.<sup>54,56</sup>

La revisión evidencia la necesidad de más estudios controlados que evalúen la biodisponibilidad y pará-

metros relacionados con el uso prolongado de CBD. Investigaciones previas<sup>43,47,49</sup> coinciden en que, si bien el CBD ha mostrado beneficios a largo plazo, como reducción en frecuencia y gravedad de crisis, se requieren ensayos clínicos controlados y aleatorizados para confirmar su eficacia y seguridad. Sharma et al. (2024)<sup>55</sup> aportan evidencia adicional indicando que el CBD podría disminuir la temperatura cerebral en pacientes con epilepsia refractaria, lo que sugiere posibles efectos neuroprotectores adicionales.

En estudios clínicos, la adición de CBD a tratamientos convencionales ha demostrado reducir significativamente la frecuencia convulsiva en epilepsia refractaria. Por ejemplo, en epilepsia focal resistente a fármacos, el 66.7% de los pacientes tratados con CBD presentaron disminución de crisis frente al 20% del grupo placebo.<sup>59</sup> En seguimientos de hasta 60 meses, cerca del 42% de los pacientes mantuvo esta reducción, respaldando la eficacia sostenida del CBD. Sin embargo, la respuesta terapéutica varía según factores individuales, lo que implica la necesidad de enfoques personalizados en el tratamiento.<sup>10</sup>

La variabilidad en la respuesta al CBD está determinada por factores como la edad del paciente, el tipo de epilepsia y la dosificación. Pacientes pediátricos, especialmente menores de 10 años, y aquellos que reciben dosis superiores a 11 mg/kg/día, tienden a presentar una mayor reducción en la frecuencia de crisis. No obstante, dosis elevadas aumentan la probabilidad de efectos adversos, como somnolencia, diarrea y pérdida de apetito. Además, el tipo de epilepsia influye en la respuesta terapéutica; síndromes como Lennox-Gastaut muestran mejoría más consistente con el tratamiento con CBD. Estos datos subrayan la necesidad de un enfoque individualizado para optimizar la eficacia.<sup>60-62</sup>

El mecanismo de acción del CBD involucra múltiples vías biológicas. El compuesto modula el sistema endocannabinoide a través de los receptores CB1 y CB2, contribuyendo a la disminución de la excitabilidad neuronal y a la estabilización de la actividad eléctrica cerebral.<sup>63</sup> Asimismo, el CBD actúa sobre canales ióni-

cos, incluyendo los canales TRPV y los canales de sodio dependientes de voltaje, ayudando a controlar la actividad neuronal aberrante asociada con las convulsiones. Estos mecanismos, junto con su efecto antiinflamatorio, explican su potencial para controlar crisis en pacientes refractarios a tratamientos convencionales.<sup>64,66</sup>

Dada la heterogeneidad en la respuesta clínica, es imprescindible un manejo personalizado que incluya optimización de la dosis, monitoreo sistemático de efectos adversos y ajuste terapéutico basado en las características individuales del paciente para maximizar los beneficios del CBD en epilepsia refractaria.

Esta revisión presenta limitaciones derivadas de la heterogeneidad entre los estudios analizados, incluyendo variabilidad en diseño, dosis, duración y perfil de los pacientes, lo que dificulta comparaciones directas. La ausencia de ensayos aleatorizados con muestras amplias y seguimiento prolongado limita la evaluación definitiva de eficacia y seguridad a largo plazo. Sin embargo, la evidencia actual sostiene el potencial terapéutico del CBD como tratamiento complementario en epilepsia refractaria, e insta a realizar estudios adicionales que validen y optimicen su uso clínico.

## CONCLUSIÓN

El CBD ha demostrado eficacia en la reducción de convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria, principalmente cuando se administra de forma temprana en dosis de 25 a 50 mg/kg/día. Se requieren más estudios que aborden la seguridad a largo plazo, los efectos adversos y la posible sustitución de tratamientos convencionales. La eficacia y seguridad dependen de variables como edad, tipo de epilepsia, dosificación y mecanismos biológicos, lo que subraya la necesidad de investigación para optimizar su uso clínico.

## FINANCIACION

Este estudio no recibió ninguna financiación

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

## REFERENCIAS

1. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, et al. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existent and New Emerging Therapies.; 12:674483. 2021. doi: 10.3389/fneur.2021.674483.
2. Hernandez CC, Macdonald RL. A structural look at GABA<sub>A</sub> receptor mutations linked to epilepsy syndromes. *Brain Res.*; 1714:234-247. 2019. doi: 10.1016/j.brainres.2019.03.004.
3. Bryson A, Reid C, Petrou S. Fundamental Neurochemistry Review: GABA<sub>A</sub> receptor neurotransmission and epilepsy: Principles, disease mechanisms and pharmacotherapy. *J Neurochem.*;165(1):6-28. 2023. doi: 10.1111/jnc.15769.
4. Fu X, Wang YJ, Kang JQ, et al. GABA<sub>A</sub> Receptor Variants in Epilepsy. In: Czuczwar SJ, editor. *Epilepsy*. Brisbane (AU): Exon Publications.; Chapter 7. 2022.
5. Hirose S. Mutant GABA(A) receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. *Prog Brain Res.*; 213:55-85. 2014. doi: 10.1016/B978-0-444-63326-2.00003-X.
6. Wang YJ, Seibert H, Ahn LY, et al. Pharmacological chaperones restore proteostasis of epilepsy-associated GABA<sub>A</sub> receptor variants. *bioRxiv.*;2023.04.18.537383. 2023. doi: 10.1101/2023.04.18.537383.
7. Di XJ, Wang YJ, Cotter E, et al. Proteostasis Regulators Restore Function of Epilepsy-Associated GABA<sub>A</sub> Receptors. *Cell Chem Biol.*;28(1):46-59.e7. 2021. doi: 10.1016/j.chembiol.2020.08.012.
8. Lu X, Yang Y, Zhou R, et al. Protrudin modulates seizure activity through GABA<sub>A</sub> receptor regulation. *Cell Death Dis.*;10(12):897. 2019. doi: 10.1038/s41419-019-2118-8.
9. Golub V, Reddy DS. Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders. *Adv Exp Med Biol.*;1264:93-110. 2021. doi: 10.1007/978-3-030-57369-0\_7.
10. Patel S, Grinspoon R, Fleming B, et al. The long-term efficacy of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia.*;62(7):1594-1603. 2021. doi: 10.1111/epi.16936.
11. Liu S, He Z, Li J. Long-term efficacy and adverse effects of cannabidiol in adjuvant treatment of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.*;16:17562864231207755. 2023. doi: 10.1177/17562864231207755.
12. Mele M, Costa RO, Duarte CB. Alterations in GABA<sub>A</sub>-Receptor Trafficking and Synaptic Dysfunction in Brain Disorders. *Front Cell Neurosci.*;13:77. 2019. doi: 10.3389/fncel.2019.00077.
13. Cannabidiol for epilepsy (Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome). *Aust Prescr.*;44(1):27-28. 2021. doi: 10.18773/austprescr.2020.080.
14. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs.*;35(3):265-281. 2021. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y.
15. Jobst BC, Ben-Menachem E, Chapman KE, et al. Highlights From the Annual Meeting of the American Epilepsy Society 2018. *Epilepsy Curr.*;19(3):152-158. 2019. doi: 10.1177/1535759719844486.
16. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs.*;36(3):217-237. 2022. doi: 10.1007/s40263-022-00898-1.
17. Specchio N, Nabbout R, Aronica E, et al. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.*;47:25-34. 2023. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.08.005.
18. Silvinato A, Floriano I, Bernardo WM. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. *Rev Assoc Med Bras (1992).*;68(10):1345-1357. 2022. doi: 10.1590/1806-9282.2022D689.
19. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán S. Cannabis and the exocannabinoid and endocannabinoid systems. Their use and controversies. *Gac Med Mex.*;155(5):471-474. 2019. doi: 10.24875/GMM.M20000334.
20. Olié S, Joliette-Riopel A, Potvin S, et al. Modulation of the endocannabinoid system: vulnerability factor and new treatment target for stimulant addiction. *Front Psychiatry.*;4:109. 2013. doi: 10.3389/fpsy.2013.00109.
21. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, et al. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.*;77(3):300-308. 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4113.
22. Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics.*;12(4):692-8. 2015. doi: 10.1007/s13311-015-0374-6.
23. Wu J. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. *Acta Pharmacol Sin.*;40(3):297-299. 2019. doi: 10.1038/s41401-019-0210-3.
24. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for

- treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav.*;47:138-41. 2015. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.009.
25. Estela-Zape, J.L, Libreros-Chica, D.C, Noreña-Buitrón, et al. Efectos terapéuticos de las plantas medicinales en los trastornos de ansiedad. Revisión exploratoria. *Psiquiatr. Biológica.*;31,100495. 2024. doi.org/10.1016/j.psiq.2024.100495
  26. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.*;169(7):467-473. 2018. doi: 10.7326/M18-0850
  27. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, et al. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.*;83(8):713–21. 2003.
  28. Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (Minors): Development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.*;73(9):712–6. 2003. doi: 10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x.
  29. Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.*;377(7):699-700. 2017. doi: 10.1056/NEJMc1708349.
  30. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.*;378(20):1888-1897. 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1714631.
  31. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.*;15(3):270-8. 2016. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8.
  32. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.*;391(10125):1085-1096. 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3.
  33. O'Brien TJ, Berkovic SF, French JA, et al. Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults With Focal Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.*;5(7):e2220189. 2022. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.20189.
  34. Ebadi SR, Saleki K, Adl Parvar T, et al. The effect of cannabidiol on seizure features and quality of life in drug-resistant frontal lobe epilepsy patients: a triple-blind controlled trial. *Front Neurol.*;14:1143783. 2023. doi: 10.3389/fneur.2023.1143783.
  35. Pesántez Ríos G, Armijos Acurio L, Jimbo Sotomayor R, et al. A Pilot Study on the Use of Low Doses of CBD to Control Seizures in Rare and Severe Forms of Drug-Resistant Epilepsy. *Life (Basel).*;12(12):2065. 2022. doi: 10.3390/life12122065.
  36. Caraballo R, Reyes G, Demirdjian G, et al. Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure.*;95:56-63. 2022. doi: 10.1016/j.seizure.2022.01.001
  37. Tzadok M, Gur-Pollack R, Florh H, et al. Real-Life Experience With Purified Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsy: A Multicenter Retrospective Study. *Pediatr Neurol.*;150:91-96. 2024. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.10.012
  38. Park YD, Linder DF, Pope J, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in children with treatment-resistant epilepsy: Results from a state-based expanded access program. *Epilepsy Behav.*;112:107474. 2020. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107474.
  39. Gherzi M, Milano G, Fucile C, et al. Safety and pharmacokinetics of medical cannabis preparation in a monocentric series of young patients with drug resistant epilepsy. *Complement Ther Med.*;51:102402. 2020. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102402
  40. D'Onofrio G, Kuchenbuch M, Hachon-Le Camus C, et al. Slow Titration of Cannabidiol Add-On in Drug-Resistant Epilepsies Can Improve Safety With Maintained Efficacy in an Open-Label Study. *Front Neurol.*;11:829. 2020. doi: 10.3389/fneur.2020.00829.
  41. Devinsky O, Marmanillo A, Hamlin T, et al. Observational study of medical marijuana as a treatment for treatment-resistant epilepsies. *Ann Clin Transl Neurol.*;9(4):497-505. 2022. doi: 10.1002/acn3.51537.
  42. Devinsky O, Nababout R, Miller I, Laux L, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia.*;60(2):294-302. 2019. doi: 10.1111/epi.14628
  43. Pietrafusa N, Ferretti A, Trivisano M, et al. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Paediatr Drugs.*;21(4):283-290. 2019. doi: 10.1007/s40272-019-00341-x.
  44. Mitelpunkt A, Kramer U, Hausman Kedem M, et al. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. *Epi-*

- lepsy Behav.;98(Pt A):233-237. 2019. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.07.007.
45. Neubauer D, Perković Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav.*;81:79-85. 2018. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.02.009.
  46. Gaston TE, Ampah SB, Martina Bebin E, et al. Long-term safety and efficacy of highly purified cannabidiol for treatment refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.*;117:107862. 2021. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107862
  47. Flamini RJ, Comi AM, Bebin EM, et al. Efficacy of cannabidiol in convulsive and nonconvulsive seizure types associated with treatment-resistant epilepsies in the Expanded Access Program. *Epilepsia.*;64(8):e156-e163. 2023. doi: 10.1111/epi.17665.
  48. Kim SH, Choi HS, Koo CM, et al. Effects of Cannabidiol on Adaptive Behavior and Quality of Life in Pediatric Patients With Treatment-Resistant Epilepsy. *J Clin Neurol.*;18(5):547-552. 2022. doi: 10.3988/jcn.2022.18.5.547.
  49. Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia.*;62(9):2228-2239. 2021. doi: 10.1111/epi.17000.
  50. Caraballo R, Demirdjian G, Reyes G, et al. Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina. *Seizure.*;80:75-80. 2020. doi: 10.1016/j.seizure.2020.06.005.
  51. Savage TE, Sourbron J, Bruno PL, et al. Efficacy of cannabidiol in subjects with refractory epilepsy relative to concomitant use of clobazam. *Epilepsy Res.*;160:106263. 2020. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106263
  52. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents - An observational, longitudinal study. *Brain Dev.*;40(7):544-551. 2018. doi: 10.1016/j.braindev.2018.03.013.
  53. Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.*;57(10):1617-1624. 2016. doi: 10.1111/epi.13499.
  54. Desnous B, Beretti T, Muller N, et al. Efficacy and tolerance of cannabidiol in the treatment of epilepsy in patients with Rett syndrome. *Epilepsia Open.*;9(1):397-403. 2024. doi: 10.1002/epi4.12796.
  55. Sharma AA, Szaflarski JP. The longitudinal effects of cannabidiol on brain temperature in patients with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.*;151:109606. 2024. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109606
  56. Calonge Q, Besnard A, Bailly L, et al. Cannabidiol Treatment for Adult Patients with Drug-Resistant Epilepsies: A Real-World Study in a Tertiary Center. *Brain Behav.*;14(11):e70122. 2024. doi: 10.1002/brb3.70122.
  57. Lamona J, Mintz I, Bayarres L. Psychiatric comorbidities before and after cannabidiol treatment in adult patients with drug resistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav.*;160:110032. 2024. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.110032
  58. Eltze C, Alshehhi S, Ghfeli A, et al. The use of cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome in the UK Early Access Program: A retrospective chart review study. *Epilepsy & Behavior Reports.*;10073. 2025. doi.org/10.1016/j.ebr.2024.10073
  59. Ferreiros A, Beltrán C, Restrepo P, et al. Efficacy of cannabinoids in pharmaco-resistant epilepsy: A narrative review of the literature. *Iatreia.*;33(2):167-176. 2020. doi: 10.17533/udea.iatreia.42
  60. Moreira GA, Moraes Neto R, Ribeiro RG,. Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature. *Rev Paul Pediatr.*;41:e2021197. 2022. doi: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021197.
  61. Silva GD, Del Guerra FB, de Oliveira Lelis M, et al. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Front Neurol.*;11:531939. 2020. doi: 10.3389/fneur.2020.531939.
  62. Chico SFV, Diaz DAM, Contreras-Puentes N. Use of cannabidiol in the treatment of drug-refractory epilepsy in children and young adults: A systematic review. *J Neurosci Rural Pract.*;15(2):203-210. 2024. doi: 10.25259/JNRP\_618\_2023.
  63. Zavala-Tecuapetla C, Luna-Munguia H, López-Meraz ML, et al. Advances and Challenges of Cannabidiol as an Anti-Seizure Strategy: Preclinical Evidence. *Int J Mol Sci.*;23(24):16181. 2022. doi: 10.3390/ijms232416181.
  64. Estela-Zape JL, Sanclemente-Cardoza V, Noreña-Buitrón L, et al. Utilization of Medicinal Plants in Mental Disorders: Neuroplasticity and Neuroprotection in Biomodels. *Brain Sci.*;15:366. 2025. https://doi.org/10.3390/brainsci15040366
  65. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord.*;22(S1):10-15. 2020. doi: 10.1684/epd.2020.1135.
  66. Borowicz-Reutt K, Czernia J, Krawczyk M. CBD in the Treatment of Epilepsy. *Molecules.*;29(9):1981. 2024. doi: 10.3390/molecules29091981.

# EVALUACIÓN DEL HAZ OLIVOCOCLEAR MEDIAL A TRAVÉS DE LAS OTOEMISIONES ACÚSTICAS

GAETÁN, SARA<sup>(1)\*</sup>

1-Centro de Investigación y Transferencia en Acústica (CINTRA), UE CONICET-UTN, Maestro M. López y Cruz Roja Argentina s/n, X5016ZAA, Córdoba, Argentina, <https://cintra.ar/>

## Resumen

El haz olivococlear medial constituye una porción de fibras de la vía auditiva eferente que se origina en el complejo olivar superior e inerva a las células ciliadas externas de la cóclea. Este haz tiene la capacidad de inhibir de manera refleja las contracciones de dichas células, lo que reduce la ganancia de la amplificación coclear. El presente trabajo consiste en una revisión de literatura sobre la evaluación del haz olivococlear medial en seres humanos mediante otoemisiones acústicas. Actualmente, no existe una técnica gold standard para su evaluación, lo que dificulta su aplicación en el ámbito clínico.

**Palabras claves:** haz eferente, haz olivococlear medial, reflejo olivococlear medial, otoemisiones, audición

## ASSESSMENT OF THE MEDIAL OLIVOCOCHLEAR BUNDLE USING OTOACOUSTIC EMISSIONS

### Abstract

*The medial olivocochlear bundle is a portion of the efferent auditory pathway that originates in the superior olivary complex and innervates the outer hair cells of the cochlea. This bundle has the capacity to reflexively inhibit the contractions of these cells, thereby reducing the gain of cochlear amplification. This article consists of a literature review on the assessment of the medial olivocochlear bundle in humans using otoacoustic emissions. Currently, there is no gold standard technique for its evaluation, which limits its implementation in clinical settings.*

**Keywords:** efferent pathway, medial olivocochlear bundle, medial olivocochlear reflex, otoacoustic emissions, hearing

---

\* Dirección de correo electrónico: [sara\\_gaetan@live.com.ar](mailto:sara_gaetan@live.com.ar)

## INTRODUCCIÓN

El descubrimiento del haz olivococlear se le atribuye a Rasmussen,<sup>1</sup> quien mediante estudios experimentales demostró un camino de fibras auditivas eferentes que irrigaban la cóclea. Estas fibras podían seguirse hasta la oliva superior y algunas de ellas eran cruzadas, mientras que otras, no cruzadas. En la actualidad, se conoce que el haz olivococlear nace en el complejo olivar superior, sale del tronco del encéfalo por la raíz vestibular del VIII par craneal y sus fibras llegan a la cóclea a través del haz vestíbulo-coclear de Oort.<sup>2</sup> Dichas fibras se distribuyen en dos porciones diferenciadas:

a) El haz olivococlear medial, el cual procede de neuronas de gran tamaño situadas en la región medial del complejo olivar superior y cuyos axones hacen sinapsis con las células ciliadas externas. Las fibras de este haz están mielinizadas y son mayormente cruzadas, aunque se desconoce la proporción de axones cruzados frente a los no cruzados en los seres humanos.<sup>3</sup>

b) El haz olivococlear lateral, el cual está compuesto por fibras no mielinizadas que provienen de la región lateral del complejo olivar, cuyos axones hacen sinapsis con las dendritas del nervio auditivo debajo de las células ciliadas internas. A diferencia del haz olivococlear medial, los axones del haz olivococlear lateral se dirigen predominantemente a la cóclea ipsilateral y dado que son delgados y no mielinizados, es difícil registrarlos o estimularlos eléctricamente. Por ende, se conoce poco sobre su mecanismo de activación.<sup>3</sup>

Este trabajo constituye una revisión de literatura sobre la evaluación del haz olivococlear medial en seres humanos a través de las otoemisiones acústicas. En la actualidad no existe una técnica gold standard para evaluar el haz olivococlear medial, lo cual hace difícil que se pueda extender su uso al ámbito clínico. Sin embargo, se considera importante difundir el conocimiento actual del haz olivococlear medial, sus posibles implicancias en la audición y sus formas de evaluación en la comunidad fonoaudiológica de Argentina.

## METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión de literatura se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos Scopus, Cinahl, IBECS, Medline y Lilacs. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron *contralateral suppression*, *medial olivocochlear*, *otoacoustic emissions* y *efferent*. Estos términos se fueron combinando entre sí para la búsqueda en las bases de

datos. En el caso de Lilacs e IBECS, los términos también se usaron en español. Las búsquedas fueron realizadas abiertamente sin limitar el año de publicación. Se seleccionaron para esta revisión todos aquellos artículos que fueran una revisión de literatura sobre la temática o aquellos en los que se analizara la técnica de evaluación del haz olivococlear medial mediante las otoemisiones acústicas. La mayoría de los artículos incluidos correspondían al idioma inglés, y el resto, al francés y español. Adicionalmente, se revisaron todas las citas de los artículos incluidos con el fin de identificar posibles artículos que no hayan aparecido en la búsqueda directa realizada en las bases de datos. También se utilizaron libros o capítulos de libros de autores reconocidos en el campo de la Audiología. Se descartaron para este trabajo aquellos artículos que fueran revisiones de la temática relacionada a otra temática (por ejemplo, revisión del haz olivococlear medial y atención selectiva) y aquellos artículos en donde se evaluara el haz olivococlear medial en personas con alguna condición (por ejemplo, evaluación del haz olivococlear medial en pacientes con trastorno del lenguaje). Toda la bibliografía utilizada para realizar esta revisión trata sobre la evaluación del haz olivococlear medial en ámbitos de investigación, como se mencionó anteriormente, en la actualidad no existe una técnica gold standard para realizar el procedimiento en el ámbito clínico de manera confiable.

## RESULTADOS

### Mecanismo reflejo del haz olivococlear medial

Recorrido de la vía

El haz olivococlear, como se mencionó en la introducción, está conformado por un conjunto de fibras olivococleares mediales y laterales llamadas haz olivococlear medial (haz MOC, por su sigla en inglés) y haz olivococlear lateral, respectivamente. Estas fibras responden al sonido de manera refleja. En este sentido, el término *reflejo olivococlear medial* (reflejo MOC en adelante) se refiere a la activación del haz olivococlear medial frente al sonido. La figura 1, tomada de Guinan,<sup>4</sup> ilustra el recorrido del reflejo MOC ipsilateral y contralateral derecho. Tal como se ve, en el reflejo MOC ipsilateral derecho, el sonido que ingresa a la cóclea derecha (ipsilateral cochlea), excita las fibras del nervio auditivo que se encuentran inervando las interneuronas reflejas en el núcleo coclear posteroventral (CN) ipsilateral. Dichas fibras cruzan el tronco del encéfalo (brainstem Cross-section) para inervar las neuronas MOC contra-



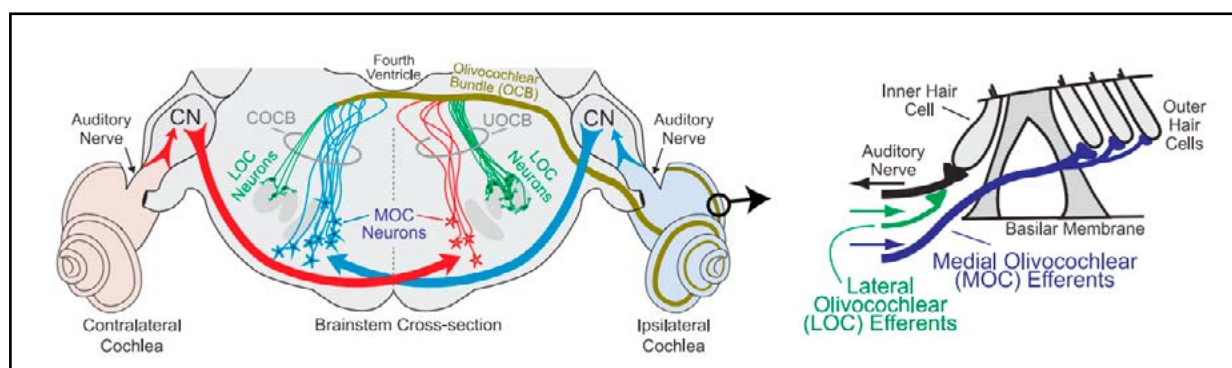
laterales, las cuales regresan a la cóclea derecha por el haz olivococlear cruzado (COCB). En el caso del reflejo MOC contralateral derecho, la activación ocurre desde la cóclea izquierda (contralateral cochlea), las fibras del nervio auditivo contralateral inervan las interneuronas reflejas en el núcleo coclear posteroventral (CN) contralateral, las cuales cruzan el tronco encefálico (brainstem Cross-section) para inervar las neuronas MOC ipsilaterales, que se proyectan hacia la cóclea derecha a través del haz olivococlear no cruzado (UOCB). Así, el reflejo ipsilateral implica un doble cruce, a diferencia del contralateral. En pequeños mamíferos hay de dos a tres veces más fibras MOC cruzadas que no cruzadas, lo que hace más fuerte el reflejo ipsilateral. En humanos, no se conoce esta proporción porque se requerirían procedimientos anatómicos invasivos para su estudio. No obstante, investigaciones en monos sugieren que los humanos podrían tener un número similar de fibras MOC cruzadas y no cruzadas, lo que explicaría que los reflejos ipsilaterales y contralaterales no sean tan diferentes.<sup>4</sup> Para una descripción más detallada de las diferencias entre los reflejos ipsilateral y contralateral encontradas en humanos, véase Guinan.<sup>3</sup>

#### Acción del reflejo en la cóclea

Como se mencionó en la introducción, las fibras MOC inervan a las células ciliadas externas, que son las encargadas de transmitir el estímulo sonoro a las células

ciliadas internas. Con la llegada de la vibración sonora a la cóclea los cilios de las células ciliadas externas se desplazan hacia la membrana tectoria, abriendo canales iónicos que permiten el paso de potasio ( $K^+$ ) al interior de la célula produciendo la despolarización de esta. La despolarización es el desencadenante de la activación de la motilidad (acortamiento y posterior elongación) de las células ciliadas externas, gracias a la presencia de la proteína prestina en sus membranas laterales. La contracción de las células ciliadas externas arrastra tras de sí a la membrana tectoria que, de este modo, se aproxima a los cilios de las células ciliadas internas, facilitando la despolarización de estas últimas, lo que dará lugar a la transformación de la energía mecánica en energía bioeléctrica que será interpretada por el sistema nervioso central.<sup>5</sup> Al mismo tiempo que se activan las células ciliadas, estas también amplifican la magnitud de su entrada mecánica. Esta amplificación del estímulo constituye una retroalimentación positiva que mejora la sensibilidad de la audición.<sup>6</sup> Cuando las células ciliadas externas se alejan de la membrana tectoria, se cierran los canales iónicos que permitían la entrada de  $K^+$ , la célula se hiperpolariza y, por ende, las células ciliadas internas también se alejan de la membrana tectoria y se hiperpolarizan.<sup>2</sup>

La sinapsis de las fibras MOC con las células ciliadas externas libera un neurotransmisor llamado acetilcolina que tiene la capacidad de inducir la hiperpolarización



**Figura 1.** En la imagen izquierda se observa el contorno de una sección transversal del tronco del encéfalo de un gato que muestra la ubicación de las neuronas olivococleares laterales (LOC neurons) y mediales (MOC neurons). Ambos grupos conforman el haz olivococlear (OCB), el cual se compone de fibras cruzadas (COCB) y no cruzadas (UOCB). CN se refiere a los núcleos cocleares. Las flechas indican el recorrido del reflejo MOC ipsilateral y contralateral derecho. En la imagen derecha, el esquema del órgano de Corti muestra las terminaciones de las neuronas MOC en las células ciliadas externas y de las neuronas LOC en las dendritas de las fibras nerviosas auditivas.<sup>4</sup>

de las células ciliadas externas. La acetilcolina activa una corriente de entrada de cationes, principalmente calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), produciendo aumento del calcio intracelular, lo que abre canales de  $\text{K}^+$  e induce la hiperpolarización de las células ciliadas externas.<sup>6</sup> Los cambios de hiperpolarización y conductancia reducen la motilidad de las células ciliadas externas en una escala de tiempo rápida de entre 10 y 100 milisegundos. La alteración de la motilidad de las células ciliadas externas afecta su retroalimentación a la mecánica de la membrana basilar y la ganancia coclear general.<sup>5</sup> Es decir que, las principales consecuencias de la activación MOC son una reducción de la ganancia de la amplificación coclear y del movimiento de la membrana basilar inducido por el sonido, lo que resulta en una disminución de las respuestas de las fibras nerviosas auditivas aferentes al sonido.<sup>4</sup>

La activación MOC se produce de manera refleja y le permite al sistema nervioso central controlar la forma en que los sonidos se procesan en la periferia auditiva. Dado el accionar MOC, se le atribuyen funciones como la mejora en la detección de señales en ruido de fondo y la protección de la cóclea frente a intensidades elevadas de sonido.<sup>6</sup> Desde su descubrimiento, el reflejo MOC ha sido estudiado en relación con diversas alteraciones, tanto auditivas como no auditivas.

### **Evaluación del haz olivococlear medial en seres humanos**

#### Breve reseña histórica

En 1946, Rasmussen<sup>1</sup> describe que en cerebros de fetos humanos de 4 a 9 meses y de varios animales, las fibras pedunculares olivares llegan a la cóclea a través de la anastomosis vestíbulo-coclear de Oort, considerando que un término anatómico más apropiado para estas fibras sería fascículo olivococlear superior. Desde ese momento en adelante se empieza a estudiar la anatomía y fisiología del haz olivococlear medial principalmente en animales. En 1978, Buño<sup>7</sup> demuestra en un experimento realizado en gatos que la actividad espontánea del nervio auditivo cambia bajo la estimulación acústica contralateral de baja intensidad. Siguiendo esta línea, en 1987, Folsom y Owsley<sup>8</sup> demuestran una caída en la amplitud del potencial de acción compuesto (N1) frente a la estimulación acústica contralateral simultánea en seres humanos. En 1989, Mott y col<sup>9</sup> miden las otoemisiones acústicas espontáneas en seres humanos antes, durante y después de la presentación de estímulos tonales en el oído contralateral, observando mayormente

una disminución de la amplitud de las otoemisiones, pero en ocasiones aumentos o ningún cambio. Estos autores concluyen en que el efecto de dichas variaciones de amplitud está mediado por neuronas eferentes mediales del haz olivococlear no cruzado que se encuentran inervando a las células ciliadas externas. En 1990, Collet y col<sup>10</sup> llevan a cabo un experimento similar al de Mott y col<sup>9</sup> pero con otoemisiones acústicas transitorias (TEOAE, por su sigla en inglés). Estos autores miden las TEOAE (evocadas por un estímulo click) sin y con la presencia de ruido blanco en el oído contralateral, encontrando una caída en la amplitud de las TEOAE ante la presencia del ruido. Estos investigadores concluyen en que esta técnica permite probar la interacción recíproca entre los dos órganos de Corti en seres humanos y, por lo tanto, el reflejo MOC.

Esta caída en la amplitud de las otoemisiones al estimular acústicamente las fibras MOC es lo que actualmente se conoce en la literatura científica como *supresión*, utilizándose el término *supresión contralateral* cuando el estímulo inductor del reflejo MOC (el ruido blanco en Collet y col<sup>10</sup>) se presenta en el oído contrario al que está siendo testeado. Teniendo en cuenta que el término *supresión* hace referencia a una interferencia mecánica entre dos señales, Dhar y Hall<sup>5</sup> plantean que sería más adecuada la utilización del término *inhibición*, el cual se asocia a fenómenos neurales. Sin embargo, en la literatura científica, ambos términos se usan indistintamente.

La investigación realizada por Collet y col<sup>10</sup> constituyó el punto de partida para que, con el correr de los años, distintos equipos de investigación intentaran encontrar la forma más confiable de medir el funcionamiento del reflejo MOC a través de las otoemisiones acústicas. En la actualidad, no existe una prueba gold standard para evaluar el reflejo MOC, esta es posiblemente la principal razón por la que su uso no está extendido en el ámbito clínico. Mientras algunos procedimientos están claramente determinados, otros aún generan debate entre los autores. No obstante, la técnica más utilizada hoy en día en las publicaciones científicas, en adelante denominada técnica tradicional, es la propuesta por Collet y col<sup>10</sup>, que implica, como ya se mencionó, medir las TEOAE con un estímulo click, sin y con la presencia de un estímulo inductor del reflejo MOC (generalmente ruido de banda ancha) en el oído contralateral, tal como se ve en la figura 2. El fundamento de este procedimiento es que el estímulo presentado en el oído contralateral activa el

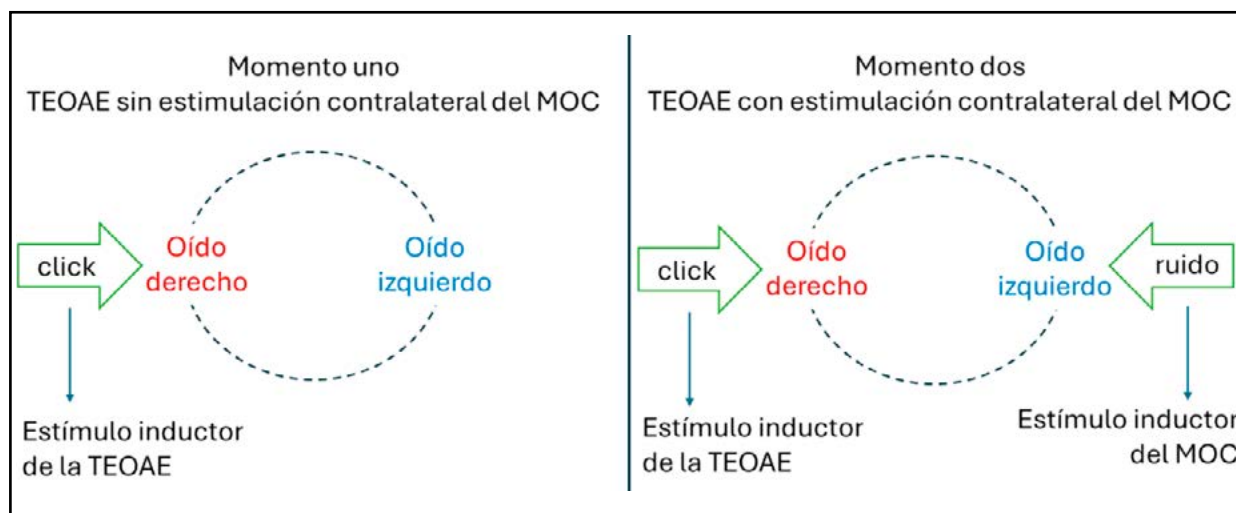
reflejo MOC, el cual inhibe la motilidad de las células ciliadas externas en el oído testeado, disminuyendo la amplitud de las otoemisiones de dicho oído. En otras palabras, lo esperable es que la amplitud de las TEOAE sea menor cuando se presenta un estímulo inductor del reflejo MOC en el oído contralateral. Esta metodología de valoración, si bien parte de un concepto simple, a menudo se realiza de manera inadecuada ya que no se tienen en cuenta todos los parámetros necesarios al momento de realizar la prueba.<sup>3</sup>

Si bien la técnica tradicional implica el uso de las TEOAE, el reflejo MOC se ha intentado evaluar con todos los tipos de otoemisiones acústicas evocadas. Independientemente del tipo de otoemisión del que se trate, el procedimiento de base siempre es el mismo, medir las otoemisiones sin y con estimulación acústica de las fibras MOC. Sin embargo, la evaluación del reflejo MOC utilizando otoemisiones acústicas producto de distorsión (DPOAE, por su sigla en inglés) y estímulo frecuenciales (SFOAE, por su sigla en inglés) requiere técnicas más complejas y sofisticadas dada la naturaleza de dichas otoemisiones.<sup>11</sup> La utilización de las TEOAE presenta una mayor facilidad de medición, ya que el estímulo click y la otoemisión registrada están separados en el tiempo, lo que permite apartar uno del otro.<sup>3</sup> Si bien las TEOAE no son tan específicas en frecuencia como las DPOAE o las SFOAE, las investigaciones han

demostrado que el reflejo MOC no parece ser específico en frecuencia. Se ha observado que la sintonía del reflejo MOC es amplia y que el efecto más grande no siempre se centra en la frecuencia del estímulo inductor del reflejo MOC, con un sesgo en su frecuencia de inhibición sintonizado hacia la región de 1000 a 2000 Hz.<sup>12,13</sup> Por ende, se considera que la especificidad de frecuencia del reflejo MOC probablemente no sea un factor crítico al evaluar este reflejo en un entorno clínico.<sup>14</sup>

#### Equipamiento

En la actualidad, el equipo Echoport 292 II, con su software ILO, perteneciente a Otodynamics Ltd., permite realizar mediciones simultáneas binaurales de otoemisiones y es el único equipo comercial (en conocimiento de esta autora) que incluye una prueba de valoración del reflejo MOC. La figura 3 muestra el esquema de la prueba *Contralateral TE suppression test* perteneciente al software ILO versión 6 (v6). Tal como se observa, esta prueba consiste en la técnica tradicional, es decir se miden las TEOAE sin y con la presencia de un estímulo inductor del reflejo MOC en el oído contralateral.<sup>15</sup> Diversos estudios publicados han utilizado este equipo para evaluar el reflejo MOC. No obstante, en la actualidad el mismo presenta ciertas limitaciones, ya que impide modificar determinados parámetros que, en los últimos años, han sido objeto de nuevos abordajes.



**Figura 2.** Evaluación contralateral del reflejo MOC en oído derecho a través de las TEOAE. El momento uno y el momento dos se deben repetir de manera intercalada (ver interleave) hasta completar la cantidad de barridos preestablecidos (ver barridos).

Por fuera de los equipos comerciales para medir otoemisiones, la tendencia más actual es la valoración del reflejo MOC mediante técnicas más sofisticadas que incluyen la utilización de plataformas como MATLAB® (The MathWorks, Inc., Natick, MA), enviando los estímulos y recolectando la respuesta mediante probetas como las de Etymotic (Etymotic Research, Inc., Elk Grove Village, IL). Por otro lado, existen publicaciones en las que la prueba también se ha realizado utilizando otros equipos comerciales para registrar otoemisiones, mientras que en el oído contralateral se presenta ruido a través de un audiómetro. Esta técnica podría ser la menos confiable, principalmente por dos factores a considerar: la calibración y el *interleave*, los cuales se detallan a continuación.

La calibración del equipamiento es fundamental dado que se debe poseer una confianza razonable en que se están enviando estímulos precisos a la membrana timpánica. Debe resultar confiable que las representaciones de la otoemisión y el ruido de fondo sean aproximaciones razonables de la señal de presión registrada en el canal auditivo. Por lo tanto, es necesario calibrar tanto la salida (estímulos) como la entrada (otoemisión + ruido de fondo) del equipo que se esté utilizando. En este sentido, en los equipos comerciales, la entrada está calibrada *de fábrica* y la salida se calibra *sobre la marcha* para cada medición que se le realiza al paciente, mediante un proceso automático y controlado por el software del equipo. El papel del profesional que maneja el equipo es simplemente detectar cuándo se produce un error en la calibración y descartar cualquier mal funcionamiento obvio.<sup>5</sup> Pero ¿qué ocurre entonces cuando se

miden las otoemisiones mediante otro equipamiento no comercial? Como se mencionó anteriormente, al evaluar el reflejo MOC se pueden utilizar computadoras con softwares específicos y probetas, en estos casos es necesario que el circuito incluya medidas de calibración para que la prueba resulte confiable. La misma situación ocurre cuando se utiliza un audiómetro para enviar el estímulo inductor del reflejo MOC. Al respecto, ya en 1999, Hood y su equipo<sup>16</sup> señalaban que, al utilizar una fuente externa para el estímulo inductor del reflejo MOC (como un generador de ruido o un audiómetro), era necesario controlar la intensidad del estímulo en el canal auditivo durante la prueba, a fin de garantizar que se mantuviera constante cada vez que se aplicara el estímulo contralateral. En este sentido, puede mencionarse que existe una amplia cantidad de publicaciones en las que se evalúa el reflejo MOC utilizando un audiómetro sin que se haga referencia a pruebas de calibración. En cambio, es común ver el procedimiento de calibración en las publicaciones que utilizan circuitos más sofisticados, como lo son el uso de computadoras con softwares y algoritmos específicos.<sup>17,18</sup>

Por otro lado, el término *interleave* o *interleaving*, hace referencia a que el proceso de medir la otoemisión sin y con estimulación acústica de las fibras MOC debe repetirse varias veces. En la figura 3 se observa la estructura de la prueba del software ILO v6, la cual realiza registros alternados con *masker OFF* y *masker ON*, es decir, registros sin y con estimulación acústica de las fibras MOC.<sup>15</sup> Es aconsejable replicar los hallazgos de cada medición (sin y con estimulación acústica de las

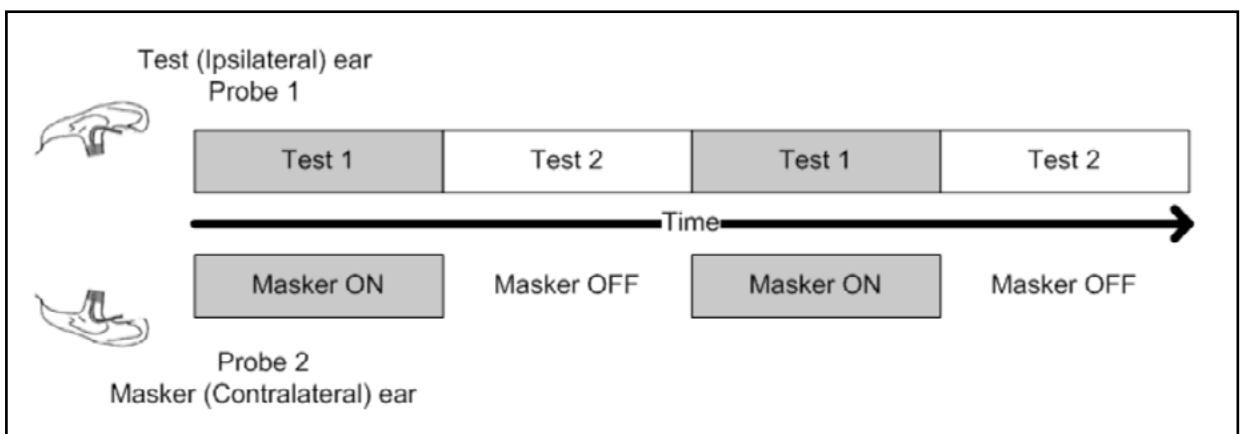


Figura 3. Esquema de la prueba contralateral suppression TE test.<sup>15</sup>

fibras MOC) para verificar los resultados y la presencia o ausencia de inhibición. El proceso de promediar los resultados obtenidos en varias mediciones ayuda a reducir el efecto de sesgo de una o unas pocas mediciones que pueden presentar valores atípicos.<sup>5</sup> En línea con esto, Guinan<sup>3</sup> menciona que para evitar desviaciones significativas en la medición se deben realizar múltiples alternancias de *MOC-on* y *MOC-off* y aleatorizar qué condición es la primera. En este sentido, el software ILO v6 permite establecer un mecanismo de interleave de dos maneras distintas: a) a partir de los barridos, configurando cada cuantos barridos cambia de condición, o b) a partir del tiempo (en segundos), configurando cada cuanto tiempo cambia de condición.<sup>15</sup> El uso de circuitos más sofisticados con computadoras y softwares específicos permite también poder establecer y configurar las condiciones de interleave.<sup>17,19,20</sup>

#### Estimación del reflejo MOC

Tanto en la técnica tradicional mediante las TEOAE como en la utilización de las DPOAE y las SFOAE, la estimación del reflejo MOC se calcula observando el cambio de amplitud que se produce en la otoemisión al agregar un estímulo inductor del reflejo MOC. A lo largo de los años, se han publicado numerosos estudios que estiman la presencia del reflejo MOC a partir de los datos brutos obtenidos en las mediciones. Es decir, los autores miden la otoemisión sin y con estimulación de las fibras MOC y luego restan ambos valores de amplitud, considerando la presencia del reflejo MOC cuando la amplitud de la otoemisión disminuye ante la estimulación de las fibras MOC. A su vez, se han utilizado diferentes criterios como considerar la presencia de inhibición cuando el resultado de la diferencia es mayor a cero, mayor a 0.5 o mayor a 1, sin haber un consenso al respecto. Mishra y Lutman<sup>11</sup> explican que la utilización de los datos en bruto puede conducir a estimaciones erróneas de la magnitud del reflejo MOC, y que dichos datos deberían normalizarse considerando la amplitud de referencia, también llamada amplitud *de base*, es decir la amplitud de la otoemisión obtenida sin estimulación de las fibras MOC. Por ejemplo, un efecto bruto de 1 dB con una amplitud de TEOAE de referencia de 20 dB frente a una otoemisión con amplitud de 7 dB puede no representar la misma intensidad del reflejo MOC.<sup>11</sup> Como publicaciones que respaldan la importancia de normalizar los datos se puede mencionar a Backus y Guinan<sup>21</sup>, quienes demostraron que la normalización de

los datos eliminó gran parte de las diferencias específicas de frecuencia en los efectos brutos del reflejo MOC medidos en las frecuencias 940 y 1000 Hz; y a Garinis y col<sup>22</sup>, quienes informaron efectos significativos en el oído con métricas normalizadas que no eran evidentes en el análisis de los datos en bruto. Las publicaciones más actuales, estiman la magnitud del reflejo MOC bajo diferentes técnicas estadísticas teniendo en cuenta la normalización de los datos y no simplemente restando los valores en bruto.<sup>17,18,23</sup>

#### El rol del reflejo estapedial

Dado que el reflejo estapedial aumenta la impedancia del oído medio, también puede modificar las otoemisiones acústicas, las cuales viajan desde la cóclea hacia el conducto auditivo externo para ser detectadas. Es por ello que, al valorar el reflejo MOC, es importante garantizar que los estímulos sonoros utilizados no estén activando el reflejo estapedial.<sup>4</sup> Toda evaluación del reflejo MOC mediante las otoemisiones acústicas debe ir acompañada de la valoración del reflejo estapedial. En este sentido, los instrumentos clínicos típicos para medir el reflejo estapedial no detectan las contracciones más pequeñas, pudiendo subestimar los umbrales del reflejo hasta en 20 dB.<sup>24</sup> Las técnicas utilizadas en el ámbito investigativo para medir el reflejo estapedial a menudo producen umbrales significativamente más bajos que los umbrales detectados por los impedanciómetros comerciales.<sup>25,26</sup> Al evaluar el reflejo MOC mediante las otoemisiones acústicas, sería mejor utilizar otra forma de explorar la activación del reflejo estapedial, pero esto requiere técnicas más sofisticadas como por ejemplo monitorear la activación del reflejo estapedial durante la evaluación del reflejo MOC.<sup>18</sup>

#### Otoemisiones acústicas transitorias

Las TEOAE son otoemisiones acústicas obtenidas en el conducto auditivo externo tras un estímulo transitorio. El más utilizado es el click dado que es un estímulo corto (de 0,1 a 0,2 milisegundos) y contiene una amplia gama de frecuencias.<sup>5</sup> Como se mencionó anteriormente, la técnica tradicional para estudiar el reflejo MOC consiste en medir las TEOAE sin y con estimulación acústica contralateral (generalmente ruido de banda ancha). Este procedimiento que parece simple suele hacerse de manera errónea dada las distintas variables que deben tenerse en cuenta,<sup>3</sup> las cuales se irán explicando a continuación.

Generalmente para la medición de una TEOAE clínica se utiliza un estímulo click no lineal a una frecuencia de 50 Hz.<sup>5</sup> El primer punto a tener en cuenta es la diferencia entre un click lineal y un click no lineal. Berlín y col<sup>27</sup> explican que el click lineal está formado por pulsos que se dan consistentemente a la misma intensidad y en la misma polaridad, sin intentar diferenciar los ecos mecánicos que emanan de la interacción del click con las paredes del canal auditivo y la membrana timpánica, con los ecos activos provenientes, presumiblemente, de las células ciliadas externas. Los autores agregan que, en el ámbito clínico, donde se utiliza la TEOAE para detectar la respuesta de las células ciliadas externas, la presencia o ausencia del eco es fundamental para la clasificación adecuada de la función coclear, por lo que se utiliza un click no lineal. El click no lineal está formado por grupos de cuatro pulsos, en donde los tres primeros poseen la misma polaridad y el cuarto es de polaridad opuesta. Esta particularidad hace que al estimular la cóclea con un click no lineal, se cancelen los artefactos electroacústicos, pero no los ecos provenientes de las células ciliadas externas.<sup>27</sup> Sin embargo, si se quiere utilizar la TEOAE para evaluar el reflejo MOC, se recomienda el uso del click lineal, dado que la finalidad es ver un cambio en la amplitud de la TEOAE en las condiciones sin y con estimulación acústica del reflejo MOC. Si se utilizara un click no lineal al medir el reflejo MOC, no solo se reducirían los posibles artefactos, sino que también se cancelaría la porción lineal del reflejo MOC.<sup>4</sup> En otras palabras, utilizar un estímulo click no lineal para medir el reflejo MOC no resulta adecuado porque no permite visualizar el efecto completo de dicho haz.

El segundo punto a tener en cuenta es la intensidad a la que se emitirá el estímulo click, el parámetro típico que se utiliza para la TEOAE en el ámbito clínico y que presentan por default los equipos comerciales es de 80 a 86 dB SPL.<sup>5</sup> En la evaluación del reflejo MOC, se ha optado por utilizar niveles de click más bajos dada la posible activación del reflejo estapedial en intensidades de 80 dB SPL. Hood y col<sup>28</sup> evaluaron el reflejo MOC utilizando distintas intensidades de click, concluyendo en que los mayores efectos se presentaban en el rango de intensidades de 55 a 60 dB pSPL. En línea con estos hallazgos, los mismos autores sugieren utilizar niveles de click entre 55 y 65 dB pSPL al medir el reflejo MOC.<sup>16</sup> Autores más recientes utilizan niveles de click coincidentes con los recomendados por Hood y col<sup>16,20</sup>. Otros

autores determinan la intensidad del click en dB SL, es decir que la intensidad del click varía de un sujeto a otro en función de su umbral auditivo.<sup>29</sup> Tal como se observa, a diferencia de la TEOAE clínica, al medir el reflejo MOC no existe un valor típico para la intensidad del click. Sin embargo, puede afirmarse que se recomiendan valores menores que los utilizados en la TEOAE clínica.

En la técnica tradicional de valoración del reflejo MOC, el click se considera el estímulo inductor de la TEOAE, al cual se le agrega otro estímulo (generalmente ruido de banda ancha) como inductor del reflejo MOC. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el click además de evocar la TEOAE, también puede activar el reflejo MOC. Al respecto, Guinan y col<sup>25</sup> demostraron que los clicks de 60 a 70 dB SPL utilizados para registrar TEOAE también activaban el reflejo MOC, sugiriendo que era menos problemático si los clicks se utilizaban a 60 dB SPL. No está claro en qué medida la medición del reflejo MOC cambia por la posible activación del reflejo MOC provocada por el estímulo click.<sup>11</sup> Boothalingam y Purcell<sup>14</sup> mencionan que en la técnica tradicional de evaluación del reflejo MOC (click en el oído testeado y ruido de banda ancha en el oído contralateral) no se puede determinar si la inhibición del reflejo MOC fue causada por el click ipsilateral o el ruido de banda ancha contralateral, o si es un efecto bilateral provocado por ambos estímulos (click + ruido de banda ancha). Esta situación lleva al tercer punto a tener en cuenta que es el click rate, es decir la cantidad de ciclos por segundo que conforman el estímulo click.

El click rate típico utilizado para medir las TEOAE en el ámbito clínico es 50 ciclos por segundo (50 Hz), lo que da una ventana de tiempo de 20 milisegundos.<sup>5</sup> Si bien los primeros trabajos realizados para evaluar el reflejo MOC utilizaban este click rate (posiblemente porque es la composición que posee el click en los equipos comerciales), Boothalingam y Purcell<sup>14</sup> han demostrado que en la técnica tradicional del reflejo MOC (click en el oído testeado y ruido en el oído contralateral), click rates tan bajos como 31,25 Hz a una intensidad de 55 dB peSPL mejoran significativamente la inhibición del reflejo MOC de la TEOAE, posiblemente debido a la activación ipsilateral del reflejo MOC, confundiendo el verdadero reflejo MOC contralateral. Los autores agregan que, dado que la mayoría de los estudios suelen utilizar un click rate de 50 Hz y niveles de 60 dB peSPL o superiores para obtener la TEOAE en el oído ipsilateral, es concebible que la inhibición del reflejo MOC obser-

vada en estos estudios sea una combinación de reflejos MOC contralateral e ipsilateral. Boothalingam y Purcell<sup>14</sup> sugieren que, cuando se utiliza un estímulo inductor del reflejo MOC contralateral, con intensidades de click de 55 dB peSPL, el click rate sea igual o menor a 25 Hz para evitar la contaminación de la respuesta por la activación del reflejo MOC ipsilateral. Se debe tener en cuenta que la modificación del click rate, modificará como consecuencia la ventana de tiempo.

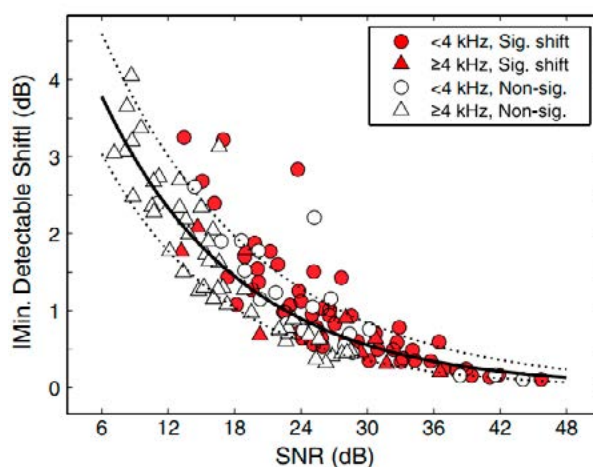
El último punto a tener en cuenta respecto del estímulo inductor de la TEOAE es la estabilidad del estímulo, es decir la consistencia de la intensidad del estímulo a lo largo del período de recopilación de datos. Este parámetro se expresa generalmente como un porcentaje de variación en el nivel de intensidad, en donde el 100% indica que no hay cambios en el nivel de intensidad del estímulo click a lo largo de la recopilación de datos.<sup>5</sup> En este sentido, es importante obtener valores altos de estabilidad del estímulo al medir una TEOAE clínica, no obstante, Dhar y Hall<sup>5</sup> mencionan que los rangos aceptables dependen del equipo de medición de otoemisiones que se utilice. La estabilidad del estímulo no constituye un parámetro que se mencione habitualmente en la metodología de los estudios que evalúan el reflejo MOC. No obstante, los autores que si lo consideran plantean que los valores de estabilidad del estímulo deberían mantenerse en niveles superiores a 80-85%.<sup>11,16</sup>

Otros parámetros a tener en cuenta al momento de medir una TEOAE son los barridos, la relación señal ruido (SNR, por su sigla en inglés) y la reproducibilidad. Normalmente en el ámbito clínico las TEOAE se miden en 260 barridos,<sup>5</sup> es decir el equipamiento registra 260 respuestas de buena calidad antes de detener la prueba.<sup>15</sup> En la evaluación del reflejo MOC, se sugiere la realización de más barridos en cada condición (sin y con estimulación acústica de las fibras MOC). Hood y col<sup>16</sup> proponen utilizar 500 barridos en cada condición, mientras que enfoques más actuales utilizan más de 1000 barridos en cada condición.<sup>20</sup> Como ya se ha mencionado en el apartado de Equipamiento, los barridos deberían estar intercalados (interleave). El uso de mayor cantidad de barridos permite mejorar la SNR, pero, por otro lado, aumentar el número de barridos también aumenta la duración de la prueba y puede producir desviaciones en la medición.<sup>29</sup> A diferencia de la TEOAE clínica, no existe un valor típico de barridos al evaluar el reflejo MOC, a su vez, al estar relacionado

con la SNR, posiblemente sea prioritario establecer la SNR que se desea y estimar cuántos barridos permitirían alcanzar dicha SNR.

La SNR, es decir, la diferencia entre la respuesta de la TEOAE y el nivel de ruido, se utiliza comúnmente en las pruebas clínicas de otoemisiones acústicas para determinar si están presentes o no. Aunque 6 dB es un parámetro típico para una SNR aceptable en el ámbito clínico, este puede resultar demasiado bajo si el objetivo es detectar con precisión un reflejo MOC muy pequeño. Una SNR que es suficiente para una prueba clínica de otoemisiones acústicas no es suficiente para medir el reflejo MOC porque el ruido de fondo aumenta cuando se restan las dos mediciones de la otoemisión acústica.<sup>19</sup>

En la figura 4, se observa un diagrama de dispersión correspondiente a Goodman y col<sup>29</sup> el cual muestra los cambios mínimos detectables al estimular acústicamente las fibras MOC, en función de la SNR. El cambio mínimo detectable es el cambio en la amplitud de la TEOAE al estimular acústicamente las fibras MOC. Tal como se ve, las frecuencias por debajo de 4000 Hz tienden a tener cambios mínimos detectables más bajos, presumiblemente por estar asociadas con SNR más altas. Las frecuencias de 4000 Hz y superiores presentan



**Figura 4.** Cambio mínimo detectable en función de la SNR. Los círculos muestran los cambios en frecuencias menores a 4000 Hz y los triángulos en frecuencias iguales o mayores a 4000 Hz. Los símbolos blancos corresponden a cambios estadísticamente no significativos y los símbolos rojos a cambios estadísticamente significativos.<sup>29</sup>



SNR más bajas y cambios mínimos detectables más altos. Los autores concluyen en que, si bien una SNR de 6 dB generalmente se considera adecuada para detectar la presencia de las TEOAE en el ámbito clínico, se requieren SNR mucho más altas (18-30 dB) para detectar las magnitudes de los cambios producidos por el reflejo MOC que se observan típicamente.<sup>29</sup>

Para obtener SNR más altas, una posibilidad es aumentar la intensidad del estímulo inductor de la otoemisión acústica. Sin embargo, un nivel de intensidad más alto, como ya se explicó, puede desencadenar el reflejo estapedial. Otra opción es aumentar el número de barridos, lo cual aumentará la duración de la prueba y también se debe tener en cuenta que puede provocar una desviación de las mediciones.<sup>19</sup> Guinan<sup>4</sup> menciona que, para minimizar el tiempo de prueba, se puede utilizar una regla de parada promedio que se base en lograr la SNR para detectar un reflejo MOC de baja amplitud predeterminado. Goodman y col<sup>29</sup> mencionan que un paradigma de medición más eficiente podría cambiar de forma adaptativa el número de barridos registrados en función de la SNR y el cambio mínimo detectable deseado. Por ejemplo, si se deseara detectar cambios mayores o iguales a 1 dB, el objetivo sería una SNR de aproximadamente 30 dB.<sup>29</sup> En todos los casos, no se deberían tomar como válidas ni incluirse en el análisis las TEOAE que no cumplan con el valor de SNR estipulado. Es decir, no se debería estimar un resultado del reflejo MOC en respuestas que no superen la SNR estipulada.

La reproducibilidad también se vincula a la SNR. Durante la medición de una TEOAE se realizan dos recopilaciones de la respuesta que se expresan en dos ondas, denominadas A y B. La reproducibilidad indica, en porcentaje, cuán similar es la onda A a la onda B. Si hay una otoemisión robusta y el nivel de ruido de fondo es insignificante, la reproducibilidad entre las dos copias de la respuesta debería aproximarse al 100% y, en el gráfico proporcionado por el equipo, ambas ondas se superpondrán casi por completo. Por el contrario, si hay poca o ninguna actividad de TEOAE y / o el nivel de ruido de fondo es excesivo, entonces la reproducibilidad será considerablemente menor.<sup>5</sup> En la evaluación del reflejo MOC, Hood y col<sup>16</sup> consideraban una reproducibilidad superior a 70%. Enfoques más actuales plantean una reproducibilidad de al menos 85% al evaluar el reflejo MOC a través de las TEOAE.<sup>11</sup> En la mayoría de las publicaciones incluidas en esta revisión, la reproducibilidad no suele mencionarse. Probablemente, esto se deba a que los autores

ponen el foco en conseguir una SNR adecuada, superior a 6 dB, como ya se mencionó y la reproducibilidad estará condicionada por dicho valor de SNR.

Con respecto al rango de frecuencias a evaluar, se puede mencionar que la mayor inhibición del reflejo MOC se presenta en el rango de 1000 a 2000 Hz.<sup>5,28,29</sup> Por encima de 4000 Hz, pueden observarse pocos cambios significativos en la amplitud de las TEOAE al estimular acústicamente las fibras MOC. No obstante, las bandas de frecuencia o regiones que muestran inhibición contralateral varían entre individuos.<sup>29</sup>

Respecto al estímulo inductor del reflejo MOC, el primer punto a tener en cuenta es el tipo de estímulo a utilizar. La estimulación acústica de las fibras MOC se ha estudiado tanto con ruido como con tonos, y se ha encontrado que la mayor inhibición en las TEOAE ocurre con ruido de banda ancha.<sup>5</sup> En este sentido, se puede afirmar que la mayoría de las publicaciones que evalúan el reflejo MOC mediante la técnica tradicional utilizan ruido de banda ancha.

El segundo punto a tener en cuenta es la intensidad del estímulo inductor del reflejo MOC, que, como ya se mencionó, puede desencadenar el reflejo estapedial.<sup>4</sup> En el caso de las TEOAE, Berlin y col<sup>27</sup> observaron la mayor inhibición cuando los clicks se encontraban entre 60 y 65 dB pSPL, y el ruido se presentaba alrededor de 5 a 7 dB más intenso que el click. Hood y col<sup>16</sup> demostraron que los estímulos inhibidores de igual intensidad o 5 dB más altos que el click eran efectivos para maximizar la inhibición. Mertes<sup>20</sup> encontró que la inhibición contralateral media era mayor para una intensidad del estímulo inductor del reflejo MOC de 60 dB SPL en comparación con 50 dB SPL. Otros autores también utilizan intensidades de 60 dB SPL.<sup>19</sup> A su vez, tal como se mencionó en el apartado de Estímulo inductor de la TEOAE, hay autores que determinan la intensidad del estímulo inductor del reflejo MOC en dB SL, es decir que, la intensidad varía de un sujeto a otro en función de su umbral auditivo.<sup>29</sup> No existe una intensidad *universal* del estímulo inductor del reflejo MOC que provoque una inhibición óptima y garantice la ausencia del reflejo estapedial en todos los individuos normoyentes. Por lo tanto, puede ser necesario determinar el nivel óptimo a utilizar en cada caso particular.<sup>11</sup>

El tercer punto a tener en cuenta es el modo de estimulación del reflejo MOC. En la técnica tradicional, el reflejo MOC se estimula de manera contralateral. La presentación contralateral del estímulo inductor



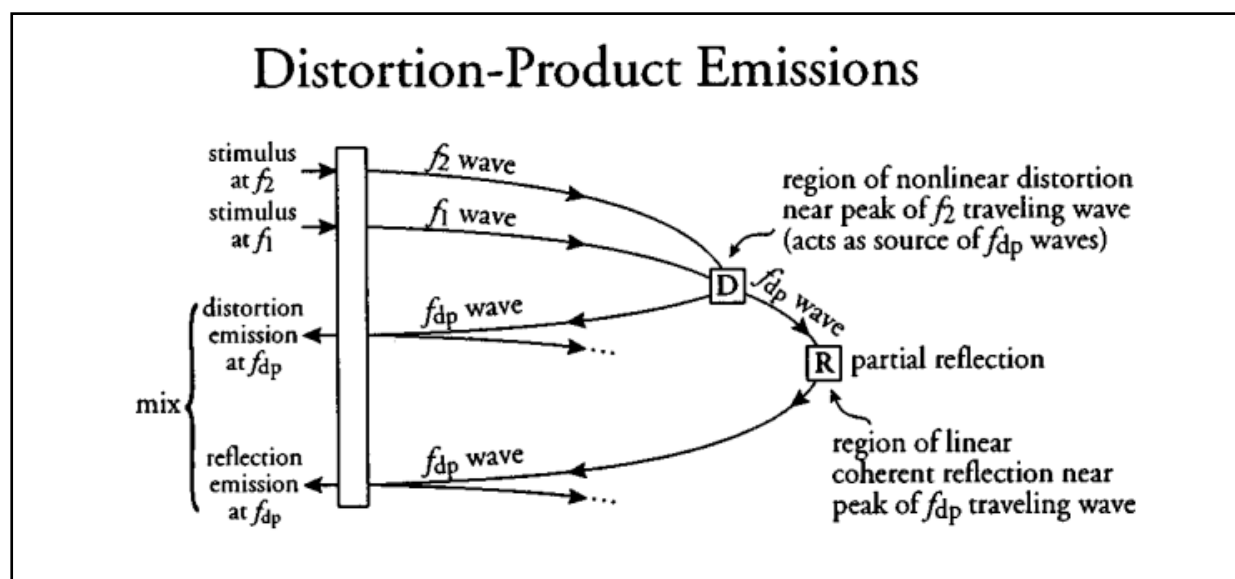
del reflejo MOC es la más utilizada posiblemente porque es la opción más sencilla, dado que no contamina al estímulo inductor de la otoemisión ni a la respuesta obtenida.<sup>5</sup> Sin embargo, el reflejo MOC puede estimularse acústicamente no solo de forma contralateral sino también ipsilateral o bilateral. La estimulación bilateral parece sumar los efectos de los sonidos ipsilaterales y contralaterales.<sup>3</sup> Mientras que la estimulación ipsilateral y contralateral activan sólo una parte de las fibras MOC en cada caso, la estimulación bilateral permitiría la activación tanto de las fibras MOC cruzadas como de las no cruzadas, por lo que la magnitud del reflejo MOC sería mayor,<sup>5</sup> pero este tipo de procedimiento requiere técnicas más sofisticadas.<sup>18,30</sup>

#### Otoemisiones acústicas producto de distorsión

La valoración del reflejo MOC también se ha estudiado siguiendo los lineamientos de la técnica tra-

dicional ya descrita, pero utilizando DPOAE en vez de TEOAE. Sin embargo, contrario a lo esperado, en ocasiones se ha observado un aumento de la amplitud de las DPOAE y no una reducción. La mayoría de los estudios realizados con dicha técnica no controlaron la relación de fase entre los dos componentes que forman la DPOAE; por ello, los resultados de esos estudios no pueden interpretarse sin ambigüedad.<sup>31</sup>

La figura 5, muestra cómo se forman los componentes de reflexión y distorsión de las DPOAE. Las DPOAE se miden utilizando dos tonos simultáneos denominados  $f_1$  y  $f_2$  ( $f_2 > f_1$ ). Cuando ambas ondas sonoras ( $f_1$  y  $f_2$ ) ingresan en la cóclea, se genera una distorsión por intermodulación en la región de superposición de ambas ondas, principalmente cerca del pico de la onda  $f_2$ , creándose nuevas ondas en la frecuencia  $2f_1 - f_2$  que viajan en ambas direcciones: hacia afuera y hacia adentro. Mientras que la onda que viaja hacia afuera aparece en



**Figura 5.** Una región de distorsión no lineal (D), cercana al pico de la onda  $f_2$ , genera ondas a la frecuencia  $f_{dp}$  que se propagan en ambas direcciones. La onda que viaja hacia atrás se propaga al canal auditivo como una emisión de fuente de distorsión; la onda que viaja hacia adelante experimenta una reflexión coherente parcial (R), generando una segunda onda que viaja hacia atrás que se propaga al canal auditivo como una emisión de fuente de reflexión. La DPOAE medida en el canal auditivo es una mezcla de emisiones originadas en dos regiones espacialmente distintas y por dos mecanismos diferentes. Además, las ondas que viajan hacia atrás y llegan al estribo se reflejan parcialmente, creando nuevas ondas que viajan hacia adelante (indicadas con flechas con tres puntos) y que posteriormente experimentan otra reflexión coherente parcial. La serie resultante (infinita) de múltiples reflexiones internas no está representada en la figura para mayor claridad.<sup>32</sup>

el canal auditivo como una fuente de distorsión, la onda que viaja hacia adentro se propaga apicalmente hasta su lugar característico ( $2f_1-f_2$ ) donde se refleja parcialmente por perturbaciones de impedancia cercanas. Esta reflexión crea una segunda onda viajera hacia afuera que aparece en el canal auditivo como una fuente de reflexión. Estos dos componentes: fuente de distorsión y reflexión, se combinan para formar la DPOAE total medida en el canal auditivo.<sup>32</sup> La onda reflejada tiene un retraso mayor que la onda de distorsión, por lo que sus fases relativas varían e interfieren, lo que produce un patrón semirregular de picos y valles denominado *estructura fina* de la DPOAE.<sup>3</sup>

La estructura fina de DPOAE se considera un *patrón de interferencia*, que representa las relaciones de fase entre las dos fuentes de DPOAE a lo largo de la frecuencia. Si los componentes se suman estando desfasados, pueden cancelarse entre sí y producir un nivel reducido de DPOAE; es decir, un *mínimo* o valle en la estructura fina. Si se combinan de manera constructiva, mientras están en fase, aumentan el nivel de DPOAE y producen un *máximo* o pico en la estructura fina. Por lo tanto, para cualquier medición de DPOAE, las frecuencias de prueba seleccionadas determinan la relación de fase entre ambos componentes.<sup>31</sup>

Ahora bien, ¿qué ocurre al agregar a este sistema un estímulo inductor del reflejo MOC? Abdala y col<sup>31</sup> explican que si la DPOAE se mide a una frecuencia en la que los dos componentes están desfasados (lo que produce una cancelación, es decir un valle en la estructura fina) y el reflejo MOC inhibe sólo un componente, alterará la relación de fase entre ellos, liberando, en consecuencia, la cancelación de fase. Por lo tanto, la activación del reflejo MOC en este escenario daría como resultado un aumento repentino en el nivel de la DPOAE, es decir, una mejora. Por el contrario, si la DPOAE se mide a una frecuencia en la que los dos componentes están en fase y se suman constructivamente en un pico o máximo en la estructura fina, una inhibición en la amplitud de uno o ambos componentes mediante la activación del reflejo MOC, producirá una reducción en el nivel de DPOAE en el canal auditivo. Al controlar la relación de fase entre los componentes, es posible abordar de manera efectiva la mayor dificultad atribuida a las medidas del reflejo MOC a través de las DPOAE y evitar casos de *mejora* que no están relacionados con la fuerza del reflejo MOC.<sup>31</sup> Una manera de controlar la relación de fase entre los componentes de la DPOAE al evaluar el

reflejo MOC es realizar la medición en los picos de la estructura fina, lo que implica el uso de una técnica más sofisticada que la técnica tradicional ya descrita.

Las técnicas de medición del reflejo MOC mediante DPOAE y su estructura fina se llevan a cabo utilizando softwares específicos que permiten separar los componentes de distorsión y reflexión de la DPOAE e identificar los picos y valles de la estructura fina. El software ILO 96 (Otodynamics Ltd.) brindaba la opción de mostrar la estructura fina de la DPOAE,<sup>33</sup> pero las versiones más actuales de la marca no presentan dicha opción. Esta autora no ha encontrado, hasta este momento, un equipo comercial que muestre la estructura fina de la DPOAE medida.

Los investigadores que evalúan el reflejo MOC mediante las DPOAE teniendo en cuenta su estructura fina, utilizan un software para enviar los estímulos, como el desarrollado por Talmadge y col<sup>34</sup>, además de otros softwares y algoritmos para recolectar la DPOAE del conducto auditivo, separar los dos componentes e identificar los picos y valles de la estructura fina, entre los cuales se pueden mencionar los desarrollados por Shaffer y Dhar<sup>35</sup>, Dhar y Abdala<sup>36</sup> y Abdala y Dhar<sup>37</sup>. En síntesis, el equipamiento utilizado consiste en una computadora que contiene estas herramientas, a la cual se conectan probetas (como las de Etymotic Research, Elk Grove Village, IL) para enviar los estímulos y recolectar la respuesta en el conducto auditivo.<sup>31,38,39</sup> Como ya se mencionó en el apartado de Equipamiento, este tipo de circuito requiere procesos de calibración. El procedimiento entonces consiste en medir la DPOAE sin y con estimulación acústica contralateral de las fibras MOC, para luego analizar la estructura fina, identificar los picos y en ellos observar la respuesta obtenida en las dos condiciones. Lo esperable es que la respuesta obtenida al estimular el reflejo MOC, en los picos de la estructura fina de la DPOAE, sea de menor magnitud, dado que la activación de las fibras MOC inhibe la contracción de las células ciliadas externas.<sup>17,31,33,38,39</sup>

Con respecto a los parámetros utilizados en la evaluación del reflejo MOC mediante las DPOAE y su estructura fina, se puede mencionar que son similares a los que se utilizan en el ámbito clínico. En primer lugar, en la DPOAE clínica se utiliza una relación de frecuencia ( $f_2/f_1$ ) de 1,22 dado que parece ser la más efectiva en la mayoría de los pacientes y se analiza la DPOAE más robusta, encontrada en la frecuencia definida por  $2f_1-f_2$ .<sup>5</sup> Este criterio se mantiene para la evaluación del

reflejo MOC mediante la DPOAE.<sup>17,31,33,38,39,40</sup> Si bien un estudio realizado por Witterkindt y col<sup>41</sup> demostró un posible efecto MOC más fuerte en las DPOAE f2-f1 en comparación con las DPOAE 2f1-f2, las primeras son más difíciles de medir porque son más pequeñas en la mayoría de los seres humanos.<sup>42</sup> Todas las publicaciones encontradas en la búsqueda bibliográfica para esta revisión utilizan DPOAE 2f1-f2.

En segundo lugar, con respecto a las intensidades de f1 y f2, llamadas L1 y L2 respectivamente, es sabido que las amplitudes óptimas de las DPOAE se registran cuando L2 es menor que L1 entre 10 y 15 dB SPL, siendo el paradigma común en el ámbito clínico valores de L1 = 65 dB SPL y L2 = 55 dB SPL.<sup>5</sup> Al evaluar el reflejo MOC mediante las DPOAE hay una tendencia a utilizar estos mismos valores.<sup>31,39</sup> Sin embargo, otros investigadores presentan diferentes valores de intensidad, Sun<sup>33</sup> utiliza valores de L1 = 65 dB SPL y L2 = 50 dB SPL y Deeter<sup>38</sup> utiliza valores de L1 = 55 dB SPL y L2 = 40 dB SPL. Dhar y Hall<sup>5</sup> mencionan que se produce una mayor inhibición cuando se utilizan niveles de intensidad de estímulo menores a 60-65 dB SPL. Al igual que en el caso de las TEOAE, no se observa en la evaluación del reflejo MOC mediante DPOAE, un valor típico para L1 y L2.

En tercer lugar, otro parámetro que se tiene en cuenta es la SNR. Más allá de lo mencionado en el apartado de TEOAE, los estudios incluidos en esta revisión que evalúan el reflejo MOC mediante DPOAE utilizan como criterio una SNR mayor a 6 dB<sup>17,31,39</sup> e incluso en algunos casos valores mayores a 3 dB.<sup>33,38</sup> En todos los casos, no se toman como válidas y no se incluyen en el análisis, las DPOAE que no superan el valor de SNR estipulado.

En cuarto lugar, con respecto al rango de frecuencias que se analizan al evaluar el reflejo MOC mediante las DPOAE, no se observa un único criterio, algunos autores evalúan hasta 4000 Hz,<sup>17,39,40</sup> otros hasta 5000 Hz<sup>31</sup> y otros hasta 6000 Hz.<sup>33,38</sup> Al respecto, se puede mencionar que la mayor inhibición de las DPOAE parece estar en el rango de 1500 a 4000 Hz.<sup>5</sup>

Finalmente, con respecto al estímulo inductor del reflejo MOC, al igual que ocurre con las TEOAE, en las DPOAE, el ruido resulta más eficaz que los tonos puros. Al comparar el ruido blanco con el ruido de banda estrecha, se ha observado que la eficacia de uno versus la del otro varía en función de la frecuencia del estímulo de las DPOAE.<sup>5</sup> Con respecto a la intensidad del estímulo inductor del reflejo MOC, se puede mencionar que, generalmente el ruido se presenta a 60 dB SPL por considerarse adecuado para producir un reflejo MOC sin activar el reflejo estapedial.<sup>31,39</sup>

Otoemisiones acústicas estímulo frecuenciales

#### Otoemisiones acústicas estímulo frecuenciales

Las SFOAE son otoemisiones de bajo nivel en el canal auditivo que se generan en cócleas sanas en respuesta a los tonos.<sup>25</sup> Son pocas las publicaciones de valoración del reflejo MOC mediante las SFOAE y mayormente pertenecen a Guinan y sus colegas. Las SFOAE son las otoemisiones más difíciles de medir porque la SFOAE se superpone al tono de evocación tanto en el tiempo como en la frecuencia. Los efectos MOC en las SFOAE se pueden medir de varias maneras, siendo la más simple medir la presión sonora del canal auditivo sin y con estimulación acústica de las fibras MOC y tomar la diferencia de vectores.<sup>3</sup> De esta manera, se cancela el tono de evocación, permitiendo ver el cambio que se produce en la SFOAE.<sup>25</sup> En el año 2003, Guinan y col<sup>25</sup> mencionaron que el interés por estudiar el reflejo MOC mediante las SFOAE, en lugar de otro tipo de otoemisiones, radica en que las SFOAE son las más selectivas en frecuencia y que el sonido de la sonda utilizado para evocar las SFOAE provoca relativamente poca actividad MOC. De hecho, la especificidad frecuencial MOC se ha estudiado mediante las SFOAE.<sup>12,13,43</sup>

En la figura 6 se observa un diagrama vectorial que muestra la presión sonora del canal auditivo descompuesta en partes de coseno y seno. Guinan<sup>4</sup> explica que cuando una fuente de sonido produce una velocidad de volumen en el espacio del canal auditivo sellado, el componente principal de la presión del sonido (línea negra gruesa en la figura 6) depende de la impedancia acústica pasiva del oído (es decir, la impedancia con un oído pasivo o cóclea muerta). Si la cóclea está activa, una SFOAE que se origina en la cóclea (línea negra delgada en la figura 6) se suma vectorialmente a la fuente de presión y produce la presión total en el canal auditivo (línea gris continua en la figura 6). Esta presión total es la que va a medir el micrófono del equipo. Si se produce un cambio en el amplificador coclear, por ejemplo, al estimular acústicamente las fibras MOC, se produce un cambio en la SFOAE ( $\Delta$ SFOAE - línea de puntos negra en la figura 6). Dicho cambio da como resultado una nueva presión total, como lo muestra la línea gris discontinua en la figura 6. Entonces, la evaluación del reflejo MOC mediante las SFOAE, consiste en medir

primero la presión total de referencia promedio (antes de la estimulación acústica de las fibras MOC) y luego restar dicha presión de la presión total en función del tiempo (durante la estimulación acústica de las fibras MOC), lo que da como resultado una  $\Delta$ SFOAE en función del tiempo.<sup>4</sup>

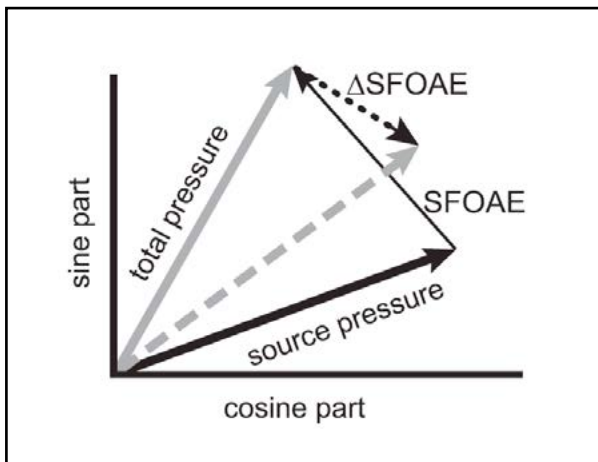
Al igual que se mencionó en el apartado de DPOAE, para evaluar el reflejo MOC mediante las SFOAE también se requiere un circuito con computadoras, softwares específicos y probetas.

Para producir las SFOAE, normalmente se utiliza un tono de sonda de 40 dB SPL, lo que se considera una intensidad no tan alta pero que otorga una buena SNR. Las amplitudes de las SFOAE pueden variar ampliamente con pequeños cambios en la frecuencia del estímulo, entonces para asegurar SFOAE de amplitud

adecuada, en cada sujeto se elige una frecuencia de sonda dentro del 10% de la frecuencia de interés (1000 Hz, a menos que se indique lo contrario) lo que produce SFOAE fácilmente mensurables.<sup>25</sup> Otros autores han utilizado diferentes tonos de sonda, estableciendo en la medición saltos de frecuencia dentro de un determinado rango frecuencial.<sup>19,44,45</sup>

Al igual que con las TEOAE y las DPOAE, también se utilizan paradigmas de interleave para evaluar el reflejo MOC mediante SFOAE, alternando las mediciones de SFOAE sin y con ruido.<sup>12,45</sup> Además, también se utilizan técnicas de normalización de los datos para estimar la magnitud del reflejo MOC.<sup>21</sup>

Con respecto al estímulo inductor del reflejo MOC, al igual que las TEOAE, la mayor inhibición del reflejo MOC al evaluarlo con las SFOAE se produce cuando es estimulado por ruido de banda ancha y cuanto mayor es el ancho de banda del ruido, mayor es la magnitud del reflejo MOC.<sup>43</sup> Por último, con respecto a la intensidad del estímulo inductor del reflejo MOC, Guinan<sup>4</sup> menciona que a menudo han encontrado umbrales del reflejo estapedial cercanos a 65 dB SPL, por lo que normalmente utilizan ruido de banda ancha de 60 dB SPL para provocar el reflejo MOC. Sin embargo, los autores mencionan que, en algunos sujetos, el ruido a 60 dB SPL evoca el reflejo estapedial, por lo que en esos casos bajan la intensidad en 5 dB y miden nuevamente la presencia del reflejo estapedial, repitiendo el procedimiento hasta que no se evidencie activación de dicho reflejo. De esta manera, la intensidad utilizada varía de un sujeto a otro. Otros autores también presentan el estímulo inductor del reflejo MOC a 60 dB SPL.<sup>45</sup>



**Figura 6.** Diagrama vectorial que muestra que la presión sonora total del canal auditivo (línea gris continua) está formada por un componente de fuente de sonido (línea negra gruesa) y un componente de emisión de frecuencia de estímulo (SFOAE) (línea negra delgada). Las líneas continuas muestran presiones de referencia (es decir, antes de la estimulación del reflejo MOC). Las líneas discontinuas y punteadas muestran presiones en un momento en que la estimulación del reflejo MOC ha cambiado a la SFOAE, produciendo un  $\Delta$ SFOAE (línea punteada negra), es decir una nueva presión total resultante (línea gris discontinua). La  $\Delta$ SFOAE se puede medir como la diferencia entre la nueva presión total y la presión total inicial.<sup>4</sup>

### Nuevas perspectivas de evaluación

Recientemente, Boothalingam y col<sup>18</sup> han propuesto un nuevo método de evaluación del reflejo MOC a través de las TEOAE, basado en el curso del tiempo, que consideran una prueba potencial simple y eficiente de la modulación del reflejo MOC en la función coclear. Como equipamiento los autores utilizan el software MATLAB® (The MathWorks, Inc., Natick, MA) y probetas Etymotic (Etymotic Research, Inc., Elk Grove Village, IL).

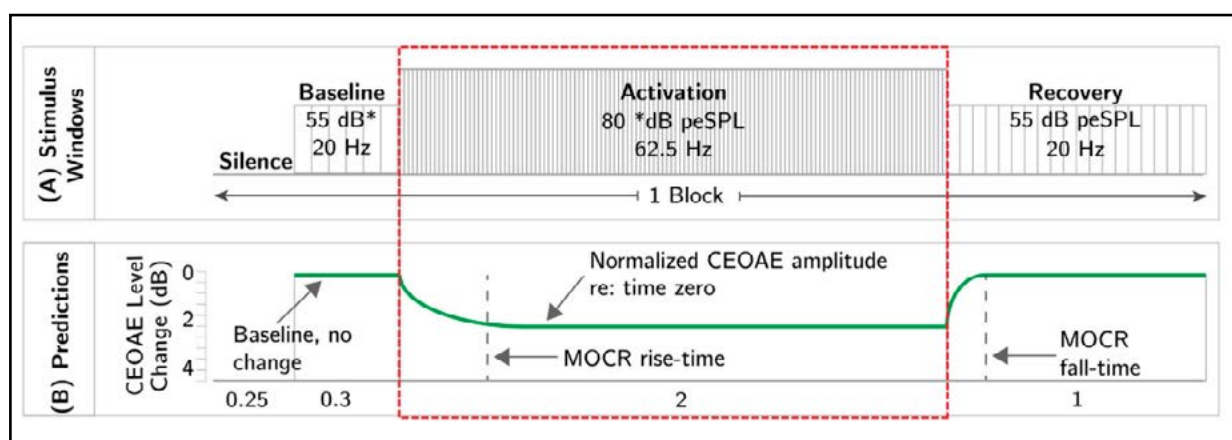
El método que proponen reutiliza los clicks que evocan las TEOAE para provocar y monitorear también la actividad del reflejo MOC. Los autores plantean que este método supera las limitaciones de la técnica tradicional, dado que al usar los mismos clicks que evocan

la TEOAE para activar el reflejo MOC, se miden las TEOAE en ambos oídos simultáneamente y, en consecuencia, la actividad MOC bilateral. A su vez, este método no tiene momentos de sin y con ruido, si no que se promedia todo el tren de clicks, que incluye tanto la línea de base como el cambio posterior de la TEOAE a lo largo del tiempo, lo que consideran que minimiza la influencia indebida de los artefactos. Los autores estiman el reflejo MOC teniendo en cuenta el curso temporal a lo largo de la medición y utilizando un método matemático exponencial en función del tiempo (que ya han utilizado otros autores como Backus & Guinan<sup>46</sup>), planteando que de esta manera es posible determinar si el cambio en las TEOAE se debe realmente al reflejo MOC.

La figura 7 muestra el esquema experimental propuesto por Boothalingam y col<sup>18</sup>. La diferencia en el ancho de columna en cada ventana representa la duración de la ventana de tiempo y la altura representa la intensidad del click. Cuatro “ventanas” diferentes conforman lo que los autores denominan bloque (Block en la figura 7), cada bloque se repitió 500 veces. La ventana *Silence* (250 milisegundos), donde no se presentó ningún estímulo, permitió que las fibras MOC volvieran al funcionamiento de base (tal como mencionan Backus & Guinan<sup>46</sup>). En la ventana *Baseline* (300 milisegundos), se presentaron clicks de bajo nivel (55 dB peSPL) y de

frecuencia lenta (20 Hz) que en investigaciones previas de los autores se ha demostrado que no activan el reflejo MOC ni el reflejo estapedial.<sup>14,47</sup> En la ventana *Activation*, se presentaron clicks a intensidad superior (80 dB peSPL) y de frecuencia más rápida (62,5 Hz) durante 2 segundos. La intensidad y la frecuencia de click utilizados en esta ventana se basan en trabajos previos de los autores que demuestran una activación robusta del reflejo MOC con poca o ninguna evidencia de activación del reflejo estapedial.<sup>14,47</sup> Finalmente, los mismos clicks de frecuencia lenta y de baja intensidad de la ventana *Baseline* (20 Hz y 55 dB peSPL), se presentaron nuevamente durante 1 segundo en la ventana *Recovery* para capturar la descomposición del reflejo MOC.<sup>18</sup>

Si bien los autores plantean que el click utilizado (click de 80 dB peSPL presentado a 62,5 Hz) no activa significativamente el reflejo estapedial (porque así lo observaron en sus investigaciones previas ya citadas), durante las mediciones estimaron el reflejo estapedial utilizando un método propuesto por ellos.<sup>48</sup> La diferencia entre los análisis que realizan del reflejo MOC y del reflejo estapedial radica en que, para estimar el segundo, analizan la forma de onda del estímulo (0-4 milisegundos), mientras que para determinar el reflejo MOC analizan la forma de onda de la TEOAE. En esta investigación, los autores encontraron que en uno de sus participantes era probable que el estímulo click estuviera



**Figura 7.** El panel (A) ilustra el orden temporal de las diferentes ventanas presentadas en el experimento de Boothalingam y col<sup>18</sup>. El panel (B) muestra el cambio previsto en el nivel de TEOAE en dichas ventanas. En la figura, CEOAE se refiere a TEOAE, y MOCR al reflejo MOC.

activando el reflejo estapedial, por lo cual no incluyeron los datos recolectados de ese participante en el trabajo.<sup>18</sup>

Estos autores concluyen en que el método que proponen puede tener éxito en el ámbito clínico por diferentes razones, entre las cuales incluyen: a) la presencia de la activación del reflejo MOC en todos los sujetos evaluados, b) la utilización del click a una intensidad alta (80 dB peSPL) que permite obtener una mejor SNR, que como ya se mencionó es importante al evaluar el reflejo MOC, y c) la capacidad de detectar simultáneamente la contaminación por el reflejo estapedial, lo cual permite una mayor confianza en los resultados obtenidos.<sup>18</sup>

### CONCLUSIÓN

El haz olivococlear medial es una parte de la vía auditiva eferente a la cual se le atribuyen determinadas funciones como ser la discriminación del habla en ruido, la atención selectiva y la protección frente al ruido. A lo largo de los años, diferentes investigaciones han intentado explicar la fisiología de este conjunto de fibras aplicada a estas funciones. Gran parte del conocimiento actual que se posee es gracias a la experimentación en animales. El estudio del reflejo MOC en seres humanos ha resultado más dificultoso, principalmente porque no se pueden realizar en un humano procedimientos invasivos como en un animal. En la actualidad, las dificultades para valorar el reflejo MOC en seres humanos hacen que aún persistan muchos interrogantes.

A lo largo de esta revisión se han explicado las distintas consideraciones que se deben tener en cuenta en cada tipo de otoemisión evocada. En este sentido, dada la facilidad que presentan las TEOAE en comparación con las DPOAE o SFOAE, la reciente propuesta de Boothalingam y col<sup>18</sup>, quizás pueda servir de puntapié para lograr una prueba que resulte confiable y que se presente el día de mañana en un equipo comercial. El hecho de que Otodynamics posea un equipo capaz de realizar la técnica tradicional, marca un primer antecedente de una versión comercial. Sin embargo, dada las limitaciones que presenta la prueba, sus resultados debe-

rían ser tomados con cautela. Al respecto, se debe tener en cuenta que, al leer la bibliografía actual, es claro que, no existe un consenso respecto de cada parámetro. Al no existir dicho consenso, se hace difícil estandarizar una prueba de valoración del reflejo MOC.

Finalmente, y no abordado en este trabajo, es importante tener en cuenta que la implicancia del reflejo MOC en un sinfín de patologías (de audición y otras), es un tema que en la literatura actual presenta muchas controversias porque mientras algunos autores ven una asociación entre el haz olivococlear medial y determinada patología, otros autores no arriban a las mismas conclusiones. A esta situación se le suma, la variabilidad que presentan las técnicas de medición del reflejo MOC en las publicaciones científicas, ya que, al no haber una prueba estandarizada, difieren los parámetros que se utilizan de un estudio a otro. Tal como menciona Guinan<sup>3</sup>, en muchos casos no se tienen en cuenta parámetros como el reflejo estapedial u otros ya mencionados, con lo cual los resultados de esos estudios no son confiables. De esta manera, la evidencia científica del haz olivococlear medial vinculado a otras patologías es algo que aún genera debate y que requiere más investigaciones. Entonces, no es solo cuestión de estandarizar una prueba, sino también de reflexionar acerca de qué utilidad diagnóstica tendría esa prueba en el contexto actual. Es evidente que las implicancias que el haz olivococlear medial pueda tener no solo en patologías auditivas sino también de otra índole, hacen necesario que se continúe investigando al respecto, para que el día de mañana pueda evaluarse de manera confiable en el ámbito clínico mediante una técnica estandarizada y constituir una herramienta más de valoración auditiva.

### AGRADECIMIENTOS

Esta revisión de literatura formó parte del trabajo final de la autora para la especialización en audiología de la Universidad del Museo Social Argentino. Agradece al Dr. Mariano Blake, Ing. Horacio Cristiani, Lic. Romina Farji, Dra. Ana Luz Maggi y Dra. Karina Cittadino por sus valiosos comentarios sobre el trabajo.

## REFERENCIAS

1. Rasmussen GL. The olivary peduncle and other fiber projections of the superior olivary complex. *J Comp Neurol* 84:141-219, 1946. Doi 10.1002/cne.900840204.
2. Gil-Carcedo García LM, Vallejo Valdezate LA, Gil-Carcedo Sañudo E. *Otología* (3ra ed.). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S. A. 2011.
3. Guinan JJ Jr. Olivocochlear efferents: Their action, effects, measurement and uses, and the impact of the new conception of cochlear mechanical responses. *Hear Res* 362:38-47, 2018. Doi 10.1016/j.heares.2017.12.012.
4. Guinan JJ Jr. Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear Hear* 27:589-607, 2006 Doi 10.1097/01.aud.0000240507.83072.e7. Erratum in: *Ear Hear* 28:129, 2007.
5. Dhar S, Hall J. *Otoacoustic emissions: principles, procedures and protocols* (2nd ed.). San Diego, California: Plural Publishing Inc. 2018.
6. Elgoyhen AB, Katz E, Fuchs PA. The nicotinic receptor of cochlear hair cells: a possible pharmacotherapeutic target? *Biochem Pharmacol* 78:712-719, 2009 Doi 10.1016/j.bcp.2009.05.023.
7. Buño W Jr. Auditory nerve fiber activity influenced by contralateral ear sound stimulation. *Exp Neurol* 59:62-74, 1978. Doi 10.1016/0014-4886(78)90201-7.
8. Folsom RC, Owsley RM. N1 action potentials in humans. Influence of simultaneous contralateral stimulation. *Acta Otolaryngol* 103:262-265, 1987.
9. Mott JB, Norton SJ, Neely ST, Warr WB. Changes in spontaneous otoacoustic emissions produced by acoustic stimulation of the contralateral ear. *Hear Res* 38:229-242, 1989. Doi 10.1016/0378-5955(89)90068-3.
10. Collet L, Kemp DT, Veuillet E y col. Effect of contralateral auditory stimuli on active cochlear micro-mechanical properties in human subjects. *Hear Res* 43:251-261, 1990. Doi 10.1016/0378-5955(90)90232-e.
11. Mishra SK, Lutman ME. Repeatability of click-evoked otoacoustic emission-based medial olivocochlear efferent assay. *Ear Hear* 34:789-798, 2013. Doi 10.1097/AUD.0b013e3182944c04.
12. Lilaonitkul W, Guinan JJ Jr. Frequency tuning of medial-olivocochlear-efferent acoustic reflexes in humans as functions of probe frequency. *J Neurophysiol* 107:1598-1611, 2012. Doi 10.1152/jn.00549.2011.
13. Zhao W, Dhar S. Frequency tuning of the contralateral medial olivocochlear reflex in humans. *J Neurophysiol* 108:25-30, 2012. Doi 10.1152/jn.00051.2012.
14. Boothalingam S, Purcell DW. Influence of the stimulus presentation rate on medial olivocochlear system assays. *J Acoust Soc Am*, 137:724-732, 2015. Doi 10.1121/1.4906250
15. Otodynamics Ltd. ILO V6, Clinical OAE Analysis and Data Management. ILO V6 User Manual Issue 18. United Kingdom. 2017.
16. Hood LJ, Berlin CI, Goforth-Barter L y col. Recording and analyzing efferent suppression of transient-evoked otoacoustic emissions. In CI Berlin (Ed.), *The Efferent Auditory System* (pp. 87-103). Singular Publishing Group. 1999.
17. Abdala C, Mishra S, Garinis A. Maturation of the human medial efferent reflex revisited. *J Acoust Soc Am* 133:938-950, 2013. Doi 10.1121/1.4773265.
18. Boothalingam S, Goodman SS, MacCrae H, Dhar S. (2021). A Time-Course-Based Estimation of the Human Medial Olivocochlear Reflex Function Using Clicks. *Front Neurosci* 15:746821, 2021. Doi 10.3389/fnins.2021.746821.
19. Marshall L, Lapsley Miller JA, Guinan JJ Jr. y col. Otoacoustic-emission-based medial-olivocochlear reflex assays for humans. *J Acoust Soc Am* 136:2697-2713, 2014. Doi 10.1121/1.4896745.
20. Mertes IB. Human medial efferent activity elicited by dynamic versus static contralateral noises. *Hear Res* 365:100-109, 2018. Doi 10.1016/j.heares.2018.05.007.
21. Backus BC, Guinan JJ Jr. Measurement of the distribution of medial olivocochlear acoustic reflex strengths across normal-hearing individuals via otoacoustic emissions. *J Assoc Res Otolaryngol* 8:484-496, 2007. Doi 10.1007/s10162-007-0100-0.
22. Garinis AC, Glatke T, Cone BK. The MOC reflex during active listening to speech. *Speech Lang Hear Res* 54:1464-1476, 2011. Doi 10.1044/1092-4388(2011/10-0223).
23. Mertes IB, Goodman SS. Within- and Across-Subject Variability of Repeated Measurements of Medial Olivocochlear-Induced Changes in Transient-Evoked Otoacoustic Emissions. *Ear Hear* 37:e72-e84, 2016. Doi 10.1097/AUD.000000000000244.
24. Feeney MP, Keefe DH, Marryott LP. Contralateral acoustic reflex thresholds for tonal activators using wideband energy reflectance and admittance. *Speech Lang Hear Res* 46:128-136, 2003. Doi 10.1044/1092-4388(2003/010).
25. Guinan JJ Jr, Backus BC, Lilaonitkul W, Aharonson V. Medial olivocochlear efferent reflex in humans: otoacoustic emission (OAE) measurement issues and

- the advantages of stimulus frequency OAEs. *J Assoc Res Otolaryngol* 4:521-540, 2003. Doi 10.1007/s10162-002-3037-3.
26. Goodman SS, Keefe DH. Simultaneous measurement of noise-activated middle-ear muscle reflex and stimulus frequency otoacoustic emissions. *J Assoc Res Otolaryngol* 7:125-139, 2006. Doi 10.1007/s10162-006-0028-9.
  27. Berlin CI, Hood LJ, Hurley A, Wen H. The First Jerger Lecture. Contralateral suppression of otoacoustic emissions: an index of the function of the medial olivocochlear system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 110:3-21, 1994. Doi 10.1177/019459989411000102.
  28. Hood LJ, Berlin CI, Hurley A y col. Contralateral suppression of transient-evoked otoacoustic emissions in humans: intensity effects. *Hear Res* 101:113-118, 1996. Doi 10.1016/s0378-5955(96)00138-4.
  29. Goodman SS, Mertes IB, Lewis JD, Weissbeck DK. Medial olivocochlear-induced transient-evoked otoacoustic emission amplitude shifts in individual subjects. *J Assoc Res Otolaryngol* 14:829-842, 2013. Doi 10.1007/s10162-013-0409-9.
  30. Mertes IB. Establishing critical differences in ear-canal stimulus amplitude for detecting middle ear muscle reflex activation during olivocochlear efferent measurements. *Int J Audiol* 59:140-147, 2020. Doi 10.1080/14992027.2019.1673491.
  31. Abdala C, Mishra SK, Williams TL. Considering distortion product otoacoustic emission fine structure in measurements of the medial olivocochlear reflex. *J Acoust Soc Am*, 125:1584-1594, 2009. Doi 10.1121/1.3068442.
  32. Shera CA, Guinan JJ Jr. Evoked otoacoustic emissions arise by two fundamentally different mechanisms: a taxonomy for mammalian OAEs. *J Acoust Soc Am* 105:782-798, 1999. Doi 10.1121/1.426948.
  33. Sun XM. Contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions and the middle-ear muscle reflex in human ears. *Hear Res* 237:66-75, 2008. Doi 10.1016/j.heares.2007.12.004.
  34. Talmadge CL, Long GR, Tubis A, Dhar S. Experimental confirmation of the two-source interference model for the fine structure of distortion product otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 105:275-292, 1999. Doi 10.1121/1.424584.
  35. Shaffer LA, Dhar S. DPOAE component estimates and their relationship to hearing thresholds. *J Am Acad Audiol* 17:279-292, 2006. Doi 10.3766/jaaa.17.4.6.
  36. Dhar S, Abdala C. A comparative study of distortion-product-otoacoustic-emission fine structure in human newborns and adults with normal hearing. *J Acoust Soc Am* 122:2191-2202, 2007. Doi 10.1121/1.2770544.
  37. Abdala C, Dhar S. Maturation and aging of the human cochlea: a view through the DPOAE looking glass. *J Assoc Res Otolaryngol* 13:403-421, 2012. Doi 10.1007/s10162-012-0319-2.
  38. Deeter R, Abel R, Calandruccio L, Dhar S. Contralateral acoustic stimulation alters the magnitude and phase of distortion product otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 126:2413-2424, 2009. Doi 10.1121/1.3224716.
  39. Mishra SK, Abdala C. Stability of the medial olivocochlear reflex as measured by distortion product otoacoustic emissions. *Speech Lang Hear Res* 58:122-134, 2015. Doi 10.1044/2014\_JSLHR-H-14-0013.
  40. Henin S, Thompson S, Abdelrazeq S, Long GR. Changes in amplitude and phase of distortion-product otoacoustic emission fine-structure and separated components during efferent activation. *J Acoust Soc Am* 129:2068-2079, 2011. Doi 10.1121/1.3543945.
  41. Wittekindt A, Gaese BH, Kössl M. Influence of contralateral acoustic stimulation on the quadratic distortion product  $f_2-f_1$  in humans. *Hear Res* 247:27-33, 2009. Doi 10.1016/j.heares.2008.09.011.
  42. Guinan JJ Jr. Cochlear efferent innervation and function. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 18:447-453, 2010. Doi 10.1097/MOO.0b013e32833e05d6.
  43. Lilaonitkul W, Guinan JJ Jr. Human medial olivocochlear reflex: effects as functions of contralateral, ipsilateral, and bilateral elicitor bandwidths. *J Assoc Res Otolaryngol* 10:459-470, 2009. Doi 10.1007/s10162-009-0163-1.
  44. Boothalingam S, Lineton B. Effect of contralateral acoustic stimulation on cochlear tuning measured using stimulus frequency and distortion product OAEs. *Int J Audiol* 51:892-899, 2012. Doi 10.3109/14992027.2012.709641.
  45. Zhao W, Dewey JB, Boothalingam S, Dhar S. Efferent Modulation of Stimulus Frequency Otoacoustic Emission Fine Structure. *Front syst neurosci* 9:168, 2015. Doi 10.3389/fnsys.2015.00168.
  46. Backus BC, Guinan JJ Jr. Time-course of the human medial olivocochlear reflex. *J Acoust Soc Am* 119:2889-2904, 2006. Doi 10.1121/1.2169918.
  47. Boothalingam S, Kurke J, Dhar S. Click-Evoked Auditory Efferent Activity: Rate and Level Effects. *J Assoc Res Otolaryngol* 19:421-434, 2018. Doi 10.1007/s10162-018-0664-x.
  48. Boothalingam S, Goodman SS. Click evoked middle ear muscle reflex: Spectral and temporal aspects. *J Acoust Soc Am* 149:2628, 2021. Doi 10.1121/10.0004217.



# GRUPO GAMMA LLEGÓ A FISHERTON



GRUPO GAMMA  
RED DE SALUD



EL BOSQUE  
CENTRO MÉDICO

## Nuevo Centro Médico

📍 AV. SORRENTO 7000 | Paso del Bosque Shopping



GRUPO GAMMA  
RED DE SALUD



EL BOSQUE  
CENTRO MÉDICO



*fundación* **Biotar**  
BANCO DE TEJIDOS

# FORMACIÓN EN CIRUGÍA BUCAL Y MAXILOFACIAL A NIVEL GLOBAL: ANÁLISIS Y PERSPECTIVAS

LUIS ARTURO SANTIVAÑEZ-ISLA<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Universidad Peruana los Andes (UPLA), Facultad de Odontología. Huancayo, Perú.

## Resumen

**Introducción:** La Cirugía Bucal y Maxilofacial (CBMF) combina conocimientos odontológicos y médicos para tratar patologías craneofaciales complejas, pero su formación varía notablemente entre países del mundo.

**Objetivo:** Caracterizar los programas de formación en CBMF, describiendo sus vías de ingreso, duración, grado de egreso y áreas formativas/rotacionales.

**Métodos:** Estudio observacional y descriptivo de programas de América, Europa, Asia, África y Oceanía, con datos oficiales (2020–2025) recopilados en una hoja de cálculo para análisis comparativo.

**Resultados:** De los 40 programas analizados, 30 admiten sólo cirujanos dentistas siendo predominante en América, Asia y África con una duración de entre 3 a 4 años, 5 exigen título médico y 5 requieren doble titulación estos dos últimos predominan en Europa y Oceanía abarcando un tiempo de duración entre 5 a 6 años, se identificó que las áreas formativas/rotacionales se diseñaron fundamentalmente para subsanar carencias de formación en campos específicos.

**Conclusión:** Las diferencias en modelos formativos responden a tradiciones regulatorias y niveles de inversión en salud. Los países con menor gasto tienden al acceso odontológico único, y los de mayores recursos adoptan la doble titulación. Este panorama resalta la necesidad de un currículo mínimo global que favorezca la homologación y movilidad profesional.

**Palabras clave:** Cirugía Maxilofacial; Cirugía Bucal; Formación Profesional; Educación de Postgrado.

## GLOBAL ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY TRAINING: ANALYSIS AND PERSPECTIVES

### Abstract

**Introduction:** Oral and Maxillofacial Surgery (CBMF) combines dental and medical expertise to treat complex craniofacial pathologies, but its training varies markedly among countries worldwide.

**Objective:** To characterize CBMF training programs, describing their entry routes, duration, degree of graduation and training/rotational areas.

**Methods:** Observational and descriptive study of programs in the Americas, Europe, Asia, Africa and Oceania, with official data (2020-2025) compiled in a spreadsheet for comparative analysis.

**Results:** Of the 40 programs analyzed, 30 admit only dental surgeons, predominantly in America, Asia and Africa with a duration of 3 to 4 years, 5 require a medical degree and 5 require a double degree, the latter two predominantly in Europe and Oceania with a duration of 5 to 6 years. It was identified that the training/rotational areas were designed mainly to fill gaps in training in specific fields.

**Conclusion:** The differences in training models respond to regulatory traditions and levels of investment in health. Countries with lower spending tend to have single access to dentistry, and those with greater resources adopt dual degrees. This panorama highlights the need for a minimum global curriculum that favors homologation and professional mobility.

**Keywords:** Maxillofacial Surgery; Oral Surgery; Professional Training; Postgraduate Education.

\* Dirección de correo electrónico: luisarturo.si182@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La Cirugía Bucal y Maxilofacial es una especialidad compleja que combina competencias odontológicas, médicas y quirúrgicas, abarcando desde procedimientos dentoalveolares hasta reconstrucción facial, traumatología y tratamiento oncológico. A pesar de su reconocimiento global, la forma en que se estructura su formación varía considerablemente entre países, generando un panorama marcado por la heterogeneidad en requisitos, duración y áreas formativas/rotacionales.<sup>1</sup>

Las rutas formativas en CBMF pueden clasificarse en tres modelos principales: odontológico, médico y dual (odontológico + médico). Según una revisión global, alrededor del 55 % de los cirujanos maxilofaciales entrenan únicamente con un título dental (DDS/DMD), el 16 % requiere doble titulación y un 29 % está en transición hacia este último modelo.<sup>2,3</sup> En América, predominan los programas que son de base odontológica con formaciones duales para egresar de la especialidad de CBMF con título de médico integrado en algunos casos, mientras que en Europa es obligatorio contar con un grado en medicina y odontología antes de la especialización, así como también existe la posibilidad de ingresar a la especialidad únicamente con título de médico implementando educación previa de mínimo 2 años en odontología pero con competencias limitadas, puesto que la cirugía bucal es una especialidad diferente en estos pocos países que requiere título único de médico.<sup>4,5</sup>

En países de Asia, prevalecen programas basados únicamente en odontología, aunque con currículos que incluyen posgrados y estudios de investigación científica. Esta diversidad formativa se refleja también en África: solo el 38,8 % de los países del continente ofrecen programas de formación en CBMF, cuya duración varía entre 2 y 7 años, y con diferencia en la infraestructura disponible entre regiones del norte y el centro.<sup>6,7</sup>

La desigual distribución de especialistas también evidencia brechas globales. Un estudio global reveló una densidad mediana de 0,518 cirujanos maxilofaciales por cada 100 000 habitantes, con una disparidad significativa entre países de altos ingresos (1,087) y de bajos ingresos (0,015).<sup>8</sup> Esta brecha no solo refleja diferencias formativas, sino también posibles limitaciones en el acceso a la especialidad y en los recursos institucionales para promover la doble titulación.

Las causas de esta fragmentación incluyen factores estructurales como la regulación profesional, la capacidad institucional, la financiación pública y la orienta-

ción curricular de los sistemas sanitarios nacionales.<sup>3</sup> A pesar de iniciativas de estandarización, como las guías de la International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (IAOMS) y los estándares europeos publicados por la Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS),<sup>9,5</sup> que colaboran estrechamente para promover estándares únicos de formación en CBMF en Europa y a nivel mundial a través de requisitos mínimos en áreas de formación o conocimiento y requisitos previos de ingreso teniendo como principal la doble titulación admitiendo en algunos casos variaciones específicas según la conveniencia.

Por ello, el presente estudio tiene como objetivo caracterizar los programas de formación en CBMF a nivel global, analizando sus requisitos de ingreso, duración, áreas formativas/rotacionales así como los factores contextuales identificados en la literatura que explican su variabilidad entre países.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional y descriptivo de programas de formación en Cirugía Bucal y Maxilofacial (CBMF) a nivel global.

### Procedimientos

Para recopilar información sobre los programas de formación en CBMF, se llevó a cabo una búsqueda sistemática en Google por continente incluyendo: América, Europa, Asia, Oceanía y África. Se emplearon operadores booleanos (AND, OR, NOT) para optimizar los resultados y evitar redundancias. La búsqueda se realizó entre enero y mayo de 2025.

### Criterios de inclusión

- Páginas oficiales de universidades que ofrezcan programas acreditados en CBMF.
- Sitios gubernamentales o de ministerios de salud/educación con información de las variables.
- Artículos científicos y reportes institucionales que describan variables específicas: requisitos de ingreso, duración, áreas formativas/rotacionales.
- Información oficial publicada entre los años 2020-2025.

### Criterios de exclusión

- Páginas no oficiales, foros, blogs, noticias o redes sociales.

- Documentos sin respaldo institucional o académico.
- Fuentes con información incompleta o desactualizada.
- Fuentes con información publicada antes del 2020.

#### Extracción y Análisis de datos

Los datos obtenidos fueron registrados manualmente en una hoja de cálculo según las variables:

- Universidad o institución responsable del programa.
- Requisitos académicos básicos y adicionales de ingreso.
- Duración del programa y grado de egreso.
- Áreas formativas/rotaciones (Plan de estudios).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recopiladas, la información se organizó en un cuadro simplificando detalles según variables para facilitar la comprensión y se elaboraron resúmenes narrativos.

#### Consideraciones éticas

Al tratarse de datos públicos disponibles en línea, no fue necesario contar con aprobación de comité de ética ni recopilar consentimientos. Todos los enlaces y documentos consultados se registraron con fecha de acceso.

### RESULTADOS

Se analizaron 40 programas de formación en Cirugía Bucal y Maxilofacial (CBMF) en 16 países de América, Europa, Asia, África y Oceanía, revelando una heterogeneidad notable y la ausencia de un modelo formativo internacional único.

Con respecto al grado de ingreso, 30 de 40 de los programas admite únicamente con el título cirujano dentista, configurando el modelo de base odontológico predominante en América, Asia y África. Así mismo 5 programas requiere solo el título de médico cirujano, en estos casos se identificó que, las áreas de formación incluyen ortodoncia y rehabilitación oral además de las áreas quirúrgicas clásicas, 5 corresponde a un modelo dual completo, en el que se exige la doble titulación previa en odontología y medicina (Alemania, Reino Unido, Australia).

En relación con el grado de egreso, 30 de los 40 programas concluyen exclusivamente con el título de cirujano dentista especialista en CBMF, 5 otorgan únicamente el título de médico especialista y 5 confieren la doble titulación en odontología y medicina. En Estados Unidos, dos de los programas contempla dos itinerarios: un plan de 4 años que finaliza con el grado odontológico y otro de 6 años que conduce simultáneamente a los

títulos de odontólogo y médico. En Australia, Alemania y Reino Unido, la obtención de ambos títulos forma parte integral del currículo o se exige como condición previa de ingreso.

La duración de los programas varía entre 3 y 6 años. Los itinerarios más breves, de 3 a 4 años, se ubican en América, India, Japón y China, aunque en estos dos últimos países asiáticos el periodo puede prolongarse cuando no se alcanza el número mínimo de procedimientos quirúrgicos requeridos. Los programas de mayor duración, de 5 a 6 años, se concentran en Europa, Estados Unidos (itinerario de 6 años) y Oceanía, donde la incorporación de formación médica o el requisito de doble titulación amplía el tiempo total de formación con habilidades quirúrgicas más avanzadas.

De las 40 instituciones, 35 son públicas y 5 privadas, localizadas principalmente en Argentina, Colombia, Chile e India. Los requisitos de ingreso adicionales combinan exámenes nacionales estandarizados (ENARE, EU, MIR, NBDE/INBDE, NEET-MDS), entrevistas, evaluación curricular, experiencia previa en hospitales y cursos específicos en odontología o en cirugía general.

Las áreas formativas/rotacionales más frecuentes abarcan cirugía general, traumatología maxilofacial, cabeza y cuello, anestesiología y cuidados intensivos; en los programas médicos incluyen especialmente ortodoncia y rehabilitación oral, y en algunos casos implantología y periodoncia.

### DISCUSIÓN

Los resultados indican que existen trayectorias formativas muy diversas según el país y continente concordando con la literatura previa que describe la prevalencia de la vía odontológica. Autores reconocieron 4 requisitos para el ingreso a los planes formativos alrededor del mundo: Grado único odontológico, Grado único médico, Doble titulación y estudios combinados con título médico y estudios odontológicos adicionales sin requerir título,<sup>3</sup> clasificación que se refleja en nuestra tabla. En otro estudio también concluyeron que la cirugía oral y maxilofacial (COMF) es reconocida como una especialidad odontológica en la mayoría de los países del mundo,<sup>10</sup> concordando con el hecho de que la mayoría de programas analizados en nuestro estudio son de base única odontológica, dato consistente con la situación de América, Asia y África, por ejemplo, en África solo el 9.2% de países la consideran como rama médica.<sup>7</sup> Asimismo, el autor Kumar en el año 2017 señala que en

**Tabla 1.** Características de los planes de estudio de Cirugía Bucal y Maxilofacial

País	Universidad / Programa	Tipo	Requisitos de ingreso	Requisitos de ingreso adicionales	Duración	Grado de egreso	Áreas formativas/rotacionales
EE. UU.	Augusta University	Pública	Cirujano dentista	Examen NBDE I&II o examen INBDE requisito para ejercer como cirujano dentista. Posgrados relacionados a cirugía requeridos (maestría, doctorado).	4 años	Cirujano dentista	Cirugía oral y maxilofacial, Medicina interna, Anestesiología, Unidad de cuidados intensivos, Cirugía general, Cirugía plástica, Emergencias, Urgencias, Traumatología, Traumatología maxilofacial.
	Loma Linda University	Pública	Cirujano dentista	Examen NBDE I&II o examen INBDE, Evaluación de currículo vitae PASS/MATCH debe incluir estrictamente cartas de recomendación y posgrados.	6 años	Doble grado	Anestesiología, Cirugía general, Medicina interna, Emergencias, Cirugía plástica, Traumatología, Traumatología maxilofacial, Cirugía de cabeza y cuello.
					4 años	Cirujano dentista	
	Mount Sinai, Jacobi y Albert Einstein (instituciones interconectadas para la educación médica)	Públicas	Cirujano dentista	Examen NBDE I&II o examen INBDE, Evaluación de currículo vitae PASS/MATCH, antecedentes de desempeño académicos alto.	6 años	Doble grado	Traumatología maxilofacial, Cirugía General, Cirugía oncológica, Cirugía plástica, Emergencias, Cirugía de cabeza y cuello, Cirugía reconstructiva
					4 años	Cirujano dentista	
Virginia Commonwealth University	Pública	Cirujano dentista	Examen NBDE I&II o examen INBDE, Evaluación de currículo vitae PASS/MATCH incluido haber trabajado en hospitales al menos 12 meses, posgrado relacionado a cirugía.	4 años	Cirujano dentista	Cirugía general, otorrinolaringología, Cirugía de cabeza y cuello, Anestesiología, Cirugía plástica, Unidad de cuidados intensivos, Emergencias.	
Brasil	Univ. Federal de Pelotas (UFPeI)	Pública	Cirujano dentista	Examen nacional de residencia (ENARE) aprobado y alcanzar una plaza	3 años	Cirujano dentista	Traumatología maxilofacial, Cirugía de ATM, Cirugía bucal y dentoalveolar, Urgencias, Emergencias, Investigación clínica, Cirugía plástica, cirugía reconstructiva.
	Univ. Federal do Paraná, Curitiba (UFPR)	Pública	Cirujano dentista	Examen nacional de residencia (ENARE) aprobado y alcanzar una plaza	3 años	Cirujano dentista	Traumatología maxilofacial, Unidad de cuidados intensivos, Emergencias, Urgencias, Cirugía de ATM, Cirugía plástica.
	Univ. Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)	Pública	Cirujano dentista	Examen nacional de residencia (ENARE) aprobado y alcanzar una plaza	3 años	Cirujano dentista	Cirugía bucal y dentoalveolar, Traumatología, Cirugía de ATM, Cirugía plástica.
	Univ. Federal do Rio Grande do Norte, Natal (UFRN)	Pública	Cirujano dentista	Examen nacional de residencia (ENARE) aprobado y alcanzar una plaza	3 años	Cirujano dentista	Cirugía oral y traumatología maxilofacial, Cirugía general, Cirugía de cabeza y cuello.
	Univ. do Cuiabá (UFC)	Pública	Cirujano dentista	Examen nacional de residencia (ENARE) aprobado y alcanzar una plaza	3 años	Cirujano dentista	Cirugía general, Cirugía plástica, cirugía bucal y dentoalveolar, Cirugía de ATM, Traumatología maxilofacial.
Argentina	Universidad de Buenos Aires (UBA)	Pública	Cirujano dentista	Entrevista. Evaluación por antecedentes académicos, Aprobar el Examen particular de la UBA o Examen Único de residencia (EU)	4 años	Cirujano dentista	Cirugía bucal y dentoalveolar, Traumatología maxilofacial, Patología oral, Reconstrucción cráneo-facial, cirugía de Cabeza y cuello, Cirugía estética.
	Universidad Abierta Interamericana (UAI)	Privada	Cirujano dentista	Entrevista, Aprobar el Examen Único de residencia (EU)	4 años	Cirujano dentista	Cirugía bucal y dentoalveolar, Traumatología maxilofacial, Cirugía Oncológica, cirugía de Cabeza y cuello, Cirugía estética.
	Universidad Nacional del Nordeste (UNNE)	Pública	Cirujano dentista	Aprobar el Examen Único de residencia (EU)	3 años	Cirujano dentista	Cirugía buco maxilofacial, Cirugía de ATM, Cirugía oncología, Cirugía plástica.
	Universidad Nacional de Tucumán (UNT)	Pública	Cirujano dentista	Aprobar el Examen Único de residencia (EU)	3 años	Cirujano dentista	Cirugía buco maxilofacial, cirugía plástica, cirugía de ATM, Oncología



Colombia	Universidad Militar Nueva Granada (UMNG)	Pública	Cirujano dentista	Examen de admisión institucional competitivo aprobado, Entrevista, Evaluación de currículo vitae	4 años	Cirujano dentista	Cirugía bucal y dentoalveolar, Cirugía de ATM, Cirugía ortognática, Traumatología maxilofacial, Cirugía oncológica, cirugía plástica.
	Universidad El Bosque	Privada	Cirujano dentista	Examen de admisión institucional competitivo aprobado, Entrevista, Evaluación de currículo vitae	4 años	Cirujano dentista	Cirugía oral y maxilofacial integral, Cirugía general, Urgencias, Emergencias, Cirugía plástica.
	Pontificia Universidad Javeriana	Privada	Cirujano dentista	Examen de admisión institucional competitivo aprobado, Entrevista, Evaluación de currículo vitae	4 años	Cirujano dentista	Cirugía bucal dentoalveolar, Cirugía ortognática, Cirugía plástica, Cirugía de ATM, Traumatología maxilofacial.
	Universidad del Valle (Univalle)	Pública	Cirujano dentista	Examen de admisión institucional competitivo aprobado, Entrevista, Evaluación de currículo vitae	4 años	Cirujano dentista	Cirugía oral y maxilofacial, Cirugía estética, Traumatología maxilofacial, Cirugía de ATM.
Chile	Universidad de Chile	Pública	Cirujano dentista	Examen de admisión institucional competitivo aprobado, Entrevista, Evaluación de currículo vitae	4 años	Cirujano dentista	Cirugía bucal dentoalveolar, cirugía y traumatología maxilofacial, Cirugía plástica, Cirugía de ATM.
	Pontificia Universidad Católica de Chile	Privada	Cirujano dentista	Examen de admisión institucional competitivo aprobado, Entrevista, Evaluación de currículo vitae	4 años	Cirujano dentista	Cirugía bucal dentoalveolar, Emergencias, Cirugía plástica, Cirugía de ATM, Cirugía de cabeza y cuello, Anestesiología, Cirugía oncológica.
España	Universidad Autónoma de Madrid (UAM)	Pública	Médico cirujano	Examen Médico Interno Residente (MIR) competitivo aprobado, Ranking alto de desempeño académico en pregrado.	5 años	Médico cirujano	Cirugía maxilofacial, Cirugía protésica y rehabilitación oral, Cirugía general, Anestesiología, Urgencias, Otorrinolaringología, Unidad de cuidados intensivos, Ortodoncia y ortopedia maxilofacial.
Alemania	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen (RWTH Aachen)	Pública	Doble titulo	Aprobación previa de exámenes médico y odontológico estatales para licencia. Ser trabajador ya sea como médico u odontólogo en un hospital acreditado para la especialidad e por laRWTH Aachen	5 años	Doble grado	Traumatología maxilofacial, Reconstrucción craneofacial, Cirugía plástica, Cirugía de ATM, Anestesiología, Cirugía oncológica.
	Universitätsmedizin Berlin	Pública	Doble titulo	Aprobación previa de exámenes médico y odontológico estatales para licencia.	5 años	Doble grado	Cirugía oncológica, Traumatología maxilofacial, Cirugía de ATM, Cirugía de cabeza y cuello, Anestesiología, Cirugía plástica.
Francia	Nantes Université	Pública	Médico cirujano	Aprobar el examen competitivo Concours national classant (ECN), Curso de nivelación en odontología para aspirantes a la residencia duración de 2 años.	6 años	Médico cirujano	Cirugía oral y maxilofacial, Cirugía plástica, Cirugía otorrinolaringológica, Ortodoncia y ortopedia, Traumatología maxilofacial, Dermatología facial, Cirugía periodontal.
Italia	Università di Udine	Pública	Médico Cirujano	Examen competitivo y evaluación de currículo vitae MIUR (incluye evaluación de publicaciones científicas)	5 años	Médico cirujano	Traumatología maxilofacial, Cirugía oncológica, Cirugía ortognática, Ortodoncia y ortopedia maxilofacial, Cirugía protésica y rehabilitación oral, Cirugía Periodontal, Radiología oral y maxilofacial, cirugía plástica.
	Università di Parma	Pública	Médico Cirujano	Examen competitivo y evaluación de currículo vitae MIUR (incluye evaluación de publicaciones científicas)	5 años	Médico cirujano	Cirugía maxilofacial, Cirugía protésica y rehabilitación oral, traumatología, Anestesiología, Cirugía oncológica, Cirugía plástica, Ortodoncia y ortopedia, Cirugía periodontal.
	Università degli Studi di Milano	Pública	Médico Cirujano	Examen competitivo y evaluación de currículo vitae MIUR (incluye evaluación de publicaciones científicas)	5 años	Médico cirujano	Cirugía oncológica, Cirugía maxilofacial, Cirugía protésica y rehabilitación oral, Cirugía plástica, Ortodoncia y ortopedia maxilofacial, Cirugía reconstructiva maxilofacial.

Reino Unido	Programa nacional que incluye formación en múltiples universidades dependiendo del requerimiento	Público	Doble título	Habilitación como Odontólogo y Médico, <b>Programa ST1 (6 años):</b> Experiencia quirúrgica previa en algún hospital 1-2 años. <b>Programa ST3 (4-5 años):</b> haber completado el Core Surgical Training (curso de preparación en competencias generales de cirugía), aprobado MRCS Part A y B (examen escrito y examen práctico para obtener el diploma de Core Surgical Training), Currículo vitae que incluya experiencia en (investigación científica, posgrado, doctorado).	Programa ST1: 6 años, Programa ST3 4 años	Doble grado	Cirugía general, Anestesiología, Traumatología craneofacial, Cirugía reconstructiva craneofacial, cirugía de Cabeza y cuello, Cirugía oncológica, Cirugía ortognática, Cirugía de ATM, Cirugía plástica, Emergencia.
Suecia	Karolinska Institutet	Pública	Cirujano dentista	Acumular méritos de entre 6 a 12 meses en el servicio de cirugía oral y maxilofacial de algún hospital.	4 años	Médico cirujano	Traumatología maxilofacial, Cirugía de ATM, Cirugía protésica y rehabilitación oral, Ortodoncia y ortopedia, Cirugía plástica, Emergencia, Cirugía Otorrinolaringológica.
Japón	Tokyo Women's Medical University	Pública	Cirujano dentista	Licencia como odontólogo, Curso de admisión a posgrado clínico en cirugía oral y maxilofacial (curso previo y obligatorio en cirugía clínica que incluye examen para ser miembro de la JSOMS)	4-5 años requiere cumplir con récords de cirugías	Cirujano dentista	Cirugía general, Traumatología maxilofacial, Cirugía de ATM, Implantología y extracción de terceros molares, Urgencias, Emergencias, cirugía de cabeza y cuello.
	Okayama University	Pública	Cirujano dentista	Licencia como odontólogo, Curso de admisión a posgrado clínico en cirugía oral y maxilofacial (curso previo y obligatorio en cirugía clínica que incluye examen para ser miembro de la JSOMS)	4-5 años requiere cumplir con récords de cirugías	Cirujano dentista	Cirugía Oncológica, Traumatología craneofacial, Cirugía ATM, Cirugía de cabeza y cuello, cirugía general, Emergencias.
	University of Tokyo	Pública	Cirujano dentista	Licencia como odontólogo, Curso de admisión a posgrado clínico en cirugía oral y maxilofacial (curso previo y obligatorio en cirugía clínica que incluye examen para ser miembro de la JSOMS)	4-5 años cumplir con récords de cirugías	Cirujano dentista	Cirugía bucal dentoalveolar, Cirugía Maxilofacial, Cirugía plástica, Cirugía de cabeza y cuello, Urgencias.
China	Peking University	Pública	Cirujano dentista	Curso de formación estandarizada para residentes médicos y odontólogos, Examen competitivo estandarizado aprobado para médicos y odontólogos,	3-5 años requiere cumplir con récords de cirugías	Cirujano dentista	Traumatología maxilofacial, Cirugía oncológica, Cirugía de cabeza y cuello, Cirugía bucal dentoalveolar, cirugía de ATM, Implantología, Cirugía plástica, Emergencia.
	Sichuan University	Pública	Cirujano dentista	Curso de formación estandarizada para residentes médicos y odontólogos, Examen competitivo estandarizado aprobado para médicos y odontólogos,	3-5 años requiere cumplir con récords de cirugías	Cirujano dentista	Cirugía bucal dentoalveolar, Traumatología maxilofacial, Cirugía oncológica, Implantología, Emergencias.
India	Manipal Academy of Higher Education (MAHE)	Pública	Cirujano dentista	Internado rotatorio completado, Admisión vía examen nacional NEET-MDS.	3 años	Cirujano dentista	Cirugía bucal dentoalveolar, Traumatología maxilofacial, Cirugía oncológica, Cirugía de ATM, Cirugía ortognática, Implantología, Urgencias, Emergencias.
	M.S. Ramaiah University of Applied Sciences (MSRUAS)	Privada	Cirujano dentista	Internado rotatorio completado, Admisión vía examen nacional NEET-MDS.	3 años	Cirujano dentista	Cirugía bucal dentoalveolar, Traumatología maxilofacial, Cirugía de ATM, Implantología, Urgencias, Emergencias.
	AIIMS – All India Institute of Medical Sciences	Pública	Cirujano dentista	Internado rotatorio completado, Admisión vía examen nacional NEET-MDS.	3 años	Cirujano dentista	Cirugía bucal dentoalveolar, Traumatología maxilofacial, Cirugía Oncológica, Cirugía de ATM, Implantología, Urgencias, Emergencias



Sudáfrica	University of the Witwatersrand	Pública	Cirujano dentista	Mínimo 2 años como dentista tras el servicio comunitario obligatorio, Examen primario de residente aprobado, Curso Advanced Trauma Life Support (ATLS) curso que acredita habilidades quirúrgicas en traumatología.	4 años	Cirujano dentista	Cirugía general, Unidad de cuidados intensivos, Traumatología maxilofacial, Cirugía cabeza y cuello, Cirugía ortognática, Cirugía plástica, Cirugía de ATM, Implantología, Urgencias, Emergencias.
	University of Pretoria	Pública	Cirujano dentista	Mínimo 2 años como dentista tras el servicio comunitario obligatorio, Examen primario de residente aprobado, Curso Advanced Trauma Life Support (ATLS) curso que acredita habilidades quirúrgicas en traumatología.	4 años	Cirujano dentista	Cirugía general, Unidad de cuidados intensivos, Traumatología maxilofacial, Cirugía ortognática, Cirugía de ATM, Implantología, Urgencias, Emergencias.
Australia	Royal Australasian College of Dental Surgeons	Pública	Doble título	Experiencia mínima hospitalaria de 1-2 años en cirugía. Evaluación de currículo vitae.	4 años	Doble grado	Traumatología maxilofacial, Cirugía plástica, Cirugía ortognática, Cirugía de ATM, Anestesiología, Emergencias, Urgencias, Cirugía Bucal dentoalveolar.
	University of Adelaide pathway	Pública	Doble título	Experiencia mínima hospitalaria de 1-2 años en cirugía, Evaluación de currículo vitae incluye antecedentes académicos alto e investigación científica.	4 años	Doble grado	Cirugía general, Traumatología general, Cirugía plástica, Cirugía de ATM, Anestesiología, Emergencias, Cirugía maxilofacial.

India la formación OMFS tenía una duración de 3 años con grado único odontológico, y en Japón tiene una duración de 4 tras el grado odontológico de 5 años según el plan de estudios coincidiendo con la información de nuestros datos.<sup>11</sup>

Por otro lado, identificamos ciertas discrepancias con reportes previos, aunque el autor Aragón Niño en el 2024 menciona que la Unión Europea en principio solo admite médicos,<sup>11</sup> nuestros resultados muestran que Suecia admite a odontólogos sin requerir un grado médico y según otros autores los países nórdicos incluidos en la unión europea admiten a la especialidad únicamente con grado odontológico y muchos de ellos ya están vías de implementar el doble grado.<sup>12</sup> Esta discrepancia podría deberse a adaptaciones nacionales posteriores a las guías europeas o a propuestas de modificación en tránsito, o simplemente generalización de datos.

En Chile, estudios indican que los cirujanos maxilofaciales locales consideran necesaria la implementación del doble grado y opinan que la formación actual no alcanza estándares internacionales.<sup>12</sup> Este contraste resaltan posibles brechas entre la normatividad ideal de la Asociación Internacional de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (IAOMS) en conjunto con la European

Union Of Medical Specialists (UEMS), y la realidad del desarrollo sanitario de cada país, estas entidades proponen estandarizar por países las tres vías principales en el mundo, sugiriendo que factores sociopolíticos, económicos y de recursos influyen en estas diferencias por lo que implementar rápidamente a un doble grado sin tener en cuenta estos factores sería contraproducente para muchos países en vías de desarrollo.<sup>5,9</sup>

También se registra una notable heterogeneidad en la formación en Cirugía Bucal y Maxilofacial (CBMF) a nivel global, tanto en términos de requisitos de ingreso como de duración, grado de egreso y áreas formativas. Esta variabilidad refleja diferencias estructurales entre países que pueden explicarse por una combinación de factores históricos, regulatorios, económicos y profesionales. Los hallazgos coincide con estudios recientes que describen cómo el modelo odontológico sigue siendo el más común globalmente, especialmente en Asia, América y África, debido a que los sistemas de salud de estos países suelen concentrar competencias craneofaciales muy amplias en el ámbito odontológico por su relación funcional con los dientes y no tan amplias en el ámbito médico, incluyendo competencias como lo son la rehabilitación oral, ortodoncia y periodoncia exclusivas

de la odontología, esto debido a tradición formativa y regulación profesional local.<sup>8</sup>

La exigencia de doble titulación previa, predominante en Europa y Oceanía, se asocia a sistemas sanitarios con altos estándares de especialización y fuertes regulaciones de competencias quirúrgicas. Países como Alemania, Reino Unido y Australia sostienen esta vía formativa, la cual es respaldada por organismos como la UEMS, que defiende la doble titulación como requisito mínimo para garantizar un abordaje integral de patologías médico-odontológicas complejas.<sup>5</sup> No obstante, esta estructura también está correlacionada con niveles de desarrollo socioeconómico elevados. Un estudio reciente muestra que países con mayor PIB per cápita y gasto público en salud presentan sistemas formativos más prolongados, con mayor número de rotaciones clínicas y componentes médicos integrados.<sup>8,12</sup>

Además, el gasto en salud tiene un impacto directo sobre la duración del programa. Por ejemplo, Estados Unidos, Australia y Alemania ofrecen programas de 5 a 6 años, muchos de ellos con formación médica incluida, mientras que en India, Brasil o Sudáfrica la duración promedio es de 3 a 4 años. Esta diferencia se vincula con la capacidad institucional para sostener programas extensos, así como con las prioridades sanitarias nacionales. La formación dual es más costosa para los sistemas públicos, lo que restringe su adopción en países con menores ingresos, donde se busca formar especialistas eficientemente sin ampliar innecesariamente la duración académica.<sup>1</sup>

También se identifican factores culturales y gremiales. En países como Italia, Francia y España, la CBMF está regulada exclusivamente como especialidad médica, derivada de la desaparición histórica de la estomatología como especialidad médica debido al creciente aumento en tratamientos y nuevas investigaciones odontológicas que ameritaban a la estomatología como una disciplina demasiado compleja como para considerarse especialidad de la medicina, lo cual refleja una visión institucional de la cirugía maxilofacial más próxima a la medicina que a la odontología.<sup>8</sup> Por el contrario, Japón, China, India y América han mantenido la CBMF como una especialidad odontológica avanzada, posiblemente por el fuerte desarrollo académico de las facultades de odontología y la autonomía profesional de los cirujanos dentales en estos contextos siempre ligados al ámbito médico.<sup>13,14</sup>

Las implicaciones de esta diversidad formativa son

significativas. En primer lugar, dificulta la homologación de títulos y la movilidad profesional entre regiones. Un especialista formado bajo el modelo odontológico puede encontrar barreras regulatorias para ejercer en países donde se exige doble titulación. En segundo lugar, plantea desafíos para la estandarización del currículo. A pesar de los esfuerzos de organizaciones como la IAOMS,<sup>9</sup> no se ha logrado establecer un consenso universal sobre el perfil formativo ideal del CBMF. Esto puede afectar también la percepción pública y profesional del rol del especialista, generando ambigüedad en sus competencias clínicas.

En términos de implicaciones, teóricamente nuestros hallazgos contribuyen a comprender cómo la CMF mantiene múltiples "identidades" formativas según el contexto global mientras unas prevalecen otras van cambiando como en Europa con la creciente transición a la doble titulación. Refuerzan la noción de que no existe un único modelo óptimo: mientras las titulaciones dobles tienden a generar cirujanos con mayor amplitud quirúrgica,<sup>2</sup> la vía odontológica ha demostrado formar especialistas competentes, Japón es ejemplo de amplio espectro con título único, entrenamiento extenso y requisitos mínimos de procedimientos quirúrgicos para egresar como especialista aunque con requisitos de maestría y doctorados.<sup>11</sup> Prácticamente, esto sugiere que las instituciones formadoras podrían evaluar complementar currículos. Por ejemplo, en países odontológicos podría enfatizarse formación médica adicional para ampliar la formación y que el grado de egreso sea doble como lo hacen algunos de los planes de EEUU, o en países médicos, reforzarse competencias específicas estomatológicas, para garantizar cobertura integral de patologías craneofaciales, dinámica y estática Maxilomandibular. Además, conocer estas diferencias es clave para la movilidad profesional, un cirujano formado bajo un solo título podría requerir certificaciones adicionales en sistemas internacionales.

Como futuras líneas de investigación, proponemos evaluar cómo las diferencias formativas influyen en la calidad asistencial por ejemplo, mediante estudios comparativos de destrezas quirúrgicas o de satisfacción del paciente y examinar la relación entre el tipo de formación y el desempeño profesional, la satisfacción laboral, la empleabilidad y la movilidad internacional de los egresados. Asimismo, sería relevante realizar análisis de costo-efectividad que comparen programas duales frente a los simples, considerando no solo la inversión

estatal, sino también los beneficios en atención especializada, calidad quirúrgica y resultados en salud pública, así como valorar los costes y ventajas de exigir la doble titulación y su repercusión en la retención de especialistas. Paralelamente, resulta esencial revisar periódicamente la evolución normativa incluidas las directrices europeas de 2021 y explorar la viabilidad de estandarizar los contenidos formativos sin desatender las necesidades locales. En conjunto, estos enfoques subrayan la complejidad global de la formación en cirugía maxilofacial y ofrecen una base científica sólida para que entes académicos y gremiales debatan mejoras y armonicen los programas de especialización.

Las principales limitaciones de este estudio abarcan la heterogeneidad y la accesibilidad de la información entre países, ya que las fuentes bibliográficas y los documentos oficiales no son uniformes ni están igualmente disponibles en todas las regiones, aunque la muestra de países resulta amplia y global, no incluye todos los sistemas que ofrecen formación en cirugía bucal y maxilofacial debido a una falta de transparencia, lo que limita la generalización de los resultados.

## CONCLUSIONES

En este estudio, demostramos que la formación en Cirugía Bucal y Maxilofacial (CBMF) a nivel global

se articula principalmente en tres modelos odontológico, médico y doble titulación, con predominios regionales claros y variaciones en la duración de los programas asociadas a indicadores socioeconómicos como el PIB per cápita y el gasto público en salud. Estos resultados indican que, si bien la vía odontológica sigue siendo mayoritaria en América, Asia y África, los sistemas de Europa Occidental y Oceanía favorecen la doble titulación para garantizar competencias integrales. El hallazgo tiene implicaciones prácticas para la movilidad profesional y la homologación de títulos, y teóricas para el diseño curricular de la CBMF, subrayando la necesidad de consensuar un currículo mínimo global. No obstante, el estudio se limita por la heterogeneidad y posible desactualización de las fuentes oficiales, así como por la ausencia de datos clínicos sobre desempeño de egresados. Con base en ello, sugerimos futuras investigaciones que evalúen comparativamente resultados asistenciales, satisfacción de pacientes y costo-efectividad de los distintos modelos formativos. En última instancia, este trabajo aporta una base sólida para que instituciones académicas y gremiales armonicen los programas de especialización en CBMF, promoviendo la excelencia y la movilidad internacional.

## REFERENCIAS

1. Pattni N. Training in oral and maxillofacial surgery – a global perspective. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet].;58(10):e201. 2020 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.10.201>
2. Goss A, Helfrick J, Szuster F, Spencer A. The training and surgical scope of oral and maxillofacial surgeons: the International Survey 1994. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet].;25(1):74–80. 1996 Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0901-5027\(96\)80017-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0901-5027(96)80017-8)
3. Laskin D. The past, present, and future of oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet].;66(5):1037–40. 2008 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2007.11.037>
4. American Board of oral and Maxillofacial Surgery [Internet]. *Aboms.org*. [cited 2025 Feb 1]. Available from: <https://www.aboms.org/>
5. Oral & Maxillofacial Surgery European Training Requirement (OMFS ETR) [Internet]. Oral and Maxillofacial Surgery Section of UEMS. 2025 [cited 2025 Feb 5]. Available from: <https://omfsuems.eu/default.aspx>
6. Japanese society of oral and maxillofacial surgeons [Internet]. *Jsoms.or.jp*. [cited 2025 feb 16]. Available from: [https://www.jsoms.or.jp/medical\\_en/](https://www.jsoms.or.jp/medical_en/)
7. Oyeyemi O, Rais M, Eguavoen O, Oluwaferanmi A, Abdalazez H, Osunronbi T. Oral and Maxillofacial Surgery: Availability of specialist training and different training pathways across Africa. *J West Afr Coll Surg* [Internet].;14(2):199–207. 2024 Available from: [http://dx.doi.org/10.4103/jwas.jwas\\_112\\_23](http://dx.doi.org/10.4103/jwas.jwas_112_23)
8. Ma C, Beck N, Hockaday M, Niedziela C, Ritchie C, Harris J, et al. The global distribution of oral and maxillofacial surgeons: a mixed-methods study. *Int J Oral*

- Maxillofac Surg [Internet].;53(7):619–25. 2024 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2023.09.002>
9. International Guidelines for Specialty Training and Education in Oral and Maxillofacial Surgery [Internet]. International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2001 [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://www.iaoms.org/>
  10. Aragón Niño Í. Discrepancies in oral and maxillofacial surgery training pathways: A conciliatory perspective from a medical resident. J Dent Sci [Internet].;19(3):1872–3. 2024. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jds.2024.03.012>
  11. Kumar S. Training pathways in oral and maxillofacial surgery across the globe-A mini review. J Maxillofac Oral Surg [Internet].;16(3):269–76. 2017 Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12663-017-1020-0>
  12. Cartes-Velásquez R, Ramírez S H, Cortés A J. Percepciones DE Los cirujanos máxilofaciales chilenos acerca Del Doble Grado médico-dental. Rev Chil Cir [Internet].;66(2):153–7. 2014 Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/s0718-40262014000200010>
  13. Aziz SR, Marchena JM, Roser SM. Global oral and maxillofacial surgery: The evolution of a surgical specialty worldwide. Oral Maxillofac Surg Clin North Am [Internet].;32(3):xv–xvi. 2020 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coms.2020.05.002>
  14. Baqain ZH, Algarni B, Elarbi M. Oral and maxillofacial surgery in the Arab world: Are we facing an ‘Arab spring’? Fac Dent J [Internet].;6(2):98–9. 2015 Available from: <http://dx.doi.org/10.1308/204268515x14174408396000>

# ESTUDIO EXPLORATORIO: BIOMARCADORES PARA FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE DEL HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO DE ROSARIO

ROCÍO STAMPONE<sup>1</sup>, VALENTINA NALLI<sup>2</sup>, ANTONELLA PACINI<sup>1</sup>, MARÍA VIRGINIA REGGIARDO<sup>3</sup>, FERNANDO BESSONE<sup>3</sup>, FEDERICO TANNO<sup>3</sup>, SILVINA R. VILLAR<sup>1,2\*</sup>

1) Instituto de Inmunología Clínica y Experimental Rosario (IDICER-CONICET-UNR), Rosario, Santa Fe, Argentina.

2) Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

3) Servicio de gastroenterología y hepatología del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

## Resumen

### Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede progresar a fibrosis e incluso a cirrosis. Aunque la biopsia hepática es el método diagnóstico de referencia, su naturaleza invasiva limita su uso en el seguimiento hepático del paciente.

### Objetivo

Este estudio retrospectivo de carácter exploratorio tuvo como objetivo evaluar la capacidad predictiva de diversos índices no invasivos para detectar fibrosis hepática avanzada en pacientes con HAI, con y sin tratamiento inmunosupresor.

### Materiales y métodos

Se incluyeron pacientes con HAI con estadio de fibrosis avanzada confirmados por biopsia, y un grupo control. A partir de parámetros de laboratorio de rutina, se calcularon diversos biomarcadores y se determinó su capacidad diagnóstica mediante curvas ROC.

### Resultados

Los índices APRI y FIB-4 confirmaron su utilidad clínica ( $AUC > 0,80$ ). Además, los índices eritrocitarios RDW-CV y RDW-SD ( $AUC > 0,90$ ), las enzimas hepáticas ALT, AST, FAL, GGT ( $AUC > 0,70$ ), y los índices compuestos GGP, RPR y RSP ( $AUC > 0,80$ ) mostraron excelente utilidad diagnóstica, incluso en pacientes bajo tratamiento. En cambio, AAR, RLR y NLR capacidad predictiva limitada ( $AUC \sim 0,5-0,7$ ), lo cual restringe su aplicabilidad clínica.

### Conclusión

Este estudio identificó marcadores con alto potencial diagnóstico incluso en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor y sentó las bases para validarlos en el seguimiento de HAI.

**Palabras claves:** fibrosis hepática, biomarcadores no invasivos, hepatitis autoinmune

\* Dirección de correo electrónico: villar@idicer-conicet.gob.ar o villar\_silvina@hotmail.com

*EXPLORATORY STUDY: BIOMARKERS FOR ADVANCED LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS FROM ROSARIO*

**Abstract**

**Introduction**

*Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory disease that can progress to fibrosis and even cirrhosis. Although liver biopsy remains the gold standard for diagnosis, its invasive nature limits its use in the ongoing monitoring of hepatic status in patients.*

**Objective**

*This exploratory retrospective study aimed to evaluate the predictive ability of various non-invasive indices for detecting advanced fibrosis in AIH patients, both with and without immunosuppressive treatment.*

**Materials and Methods**

*The study included AIH patients with biopsy-confirmed advanced fibrosis and a control group. Routine laboratory parameters were used to calculate various biomarkers, and their diagnostic performance was assessed using ROC curves.*

**Results**

*The APRI and FIB-4 indices confirmed their clinical utility (AUC > 0.80). Additionally, erythrocyte indices RDW-CV and RDW-SD (AUC > 0.90), liver enzymes ALT, AST, ALP, GGT (AUC > 0.70), and composite indices GGP, RPR, and RSP (AUC > 0.80) demonstrated excellent diagnostic performance, even in treated patients. In contrast, AAR, RLR, and NLR showed limited predictive capacity (AUC ~0.5–0.7), which reduces their clinical utility.*

**Conclusion**

*This study identified highly promising diagnostic markers, even in patients undergoing immunosuppressive therapy, and laid the groundwork for their validation in AIH monitoring.*

**Keywords:** liver fibrosis, non-invasive biomarkers, autoimmune hepatitis

**INTRODUCCIÓN**

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica de curso progresivo, cuyo factor desencadenante aún no se comprende completamente. Se ha propuesto que su desarrollo puede estar influenciado por una predisposición genética, mientras que factores ambientales, como la dieta, el uso de fármacos o infecciones virales, podrían actuar como promotores en su patogenia. La enfermedad es mediada por células T y se asocia con una ruptura de la inmunotolerancia frente a los hepatocitos, lo que conduce a su destrucción, pudiendo desarrollar fibrosis, que posteriormente puede progresar a cirrosis e insuficiencia hepática terminal. Aunque la HAI puede afectar a personas de cualquier edad y sexo, su prevalencia es mayor en mujeres.<sup>1-3</sup>

Un estudio reciente evidenció un incremento significativo en la incidencia y prevalencia de la HAI, con aumentos de 3.1 y 2.8 veces, respectivamente, en comparación con las tasas registradas antes del año 2000. Estos hallazgos resaltan la importancia de continuar

investigando esta patología para comprender mejor sus factores predisponentes, mecanismos fisiopatológicos y posibles estrategias de manejo.<sup>4</sup>

Las manifestaciones clínicas de la HAI son variables y fluctuantes. Si bien es frecuente la presencia de síntomas característicos de enfermedad hepática crónica, como hepatomegalia, esplenomegalia o ictericia, en algunos casos predominan signos inespecíficos como fatiga, letargo, malestar general, prurito y artralgia. En otros pacientes, la enfermedad permanece asintomática hasta estadios avanzados de fibrosis hepática.<sup>5</sup> La terapia recomendada para la HAI consiste generalmente en prednisona sola o en combinación con azatioprina, la cual ha mostrado ser eficaz en la reducción de la actividad inflamatoria y en la mejoría de los parámetros clínicos y bioquímicos.<sup>6</sup>

El diagnóstico de HAI debe basarse en la combinación de los hallazgos clínicos característicos, junto con criterios bioquímicos (presencia de autoanticuerpos, niveles elevados de transaminasas, entre otros) e histo-

lógicos (hepatitis de interfase con afectación periportal, infiltración de células plasmáticas o necrosis).<sup>1,2</sup> La biopsia hepática es considerada el estándar de referencia para la evaluación de la fibrosis hepática. A pesar de esto su uso en el monitoreo de la fibrosis es limitado, ya que se trata de un procedimiento invasivo, con riesgo de complicaciones, costos elevados y posibilidad de errores de muestreo.<sup>7</sup> Estas limitaciones dificultan su aplicación en el seguimiento del paciente para evaluar la progresión de la fibrosis. Por esta razón, se han desarrollado modelos de diagnóstico no invasivos basados en parámetros de laboratorio de rutina para evaluar la fibrosis hepática en diversas patologías. No obstante, los estudios en HAI siguen siendo limitados, especialmente en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

En este contexto, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar retrospectivamente una serie de índices no invasivos para determinar su capacidad de predecir fibrosis hepática avanzada en pacientes con HAI, utilizando la biopsia hepática como método de referencia. Considerando que el tratamiento inmunosupresor podría modificar las variables involucradas en estos índices, fue de nuestro interés identificar aquellos que conserven un buen rendimiento diagnóstico en ambos escenarios, con y sin tratamiento, manteniendo elevados niveles de sensibilidad y especificidad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Población estudiada

Para este estudio exploratorio y retrospectivo, se incluyeron pacientes del Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Provincial del Centenario Rosario, Argentina con HAI en estadio avanzado de fibrosis hepática, sin tratamiento inmunosupresor (HAI<sub>S/TTO</sub>, n=10), pacientes con HAI bajo tratamiento inmunosupresor (prednisona (10 mg/día) y azatioprina (50-100 mg/día)) con fibrosis en estadio avanzado (HAI<sub>C/TTO</sub>, n=10), y un grupo control (Co) (n=15). Los pacientes fueron diagnosticados según los criterios definidos por el informe del Grupo Internacional de HAI.<sup>8</sup> Los principales criterios de exclusión incluyeron lesión hepática inducida por fármacos y diagnóstico previo de enfermedades inflamatorias crónicas, infecciosas o autoinmunes, excepto la HAI. El protocolo de investigación fue aprobado por los Comités Institucionales de Bioética (Resoluciones N° 3634/2022, 4305/2022), y el estudio se llevó a cabo en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento

informado por escrito de todos los individuos antes de su inclusión en el estudio.

### Biopsia hepática

Se analizaron retrospectivamente los informes de biopsias de pacientes con HAI entre 2017 y 2024, seleccionando 10 casos con fibrosis avanzada en estadio 3 (puentes de fibrosis entre espacios porta) y/o 4 (cirrosis), según la clasificación de Scheuer, los pacientes incluidos debían cumplir con todos los criterios de selección y contar con información de laboratorio completa.

### Fórmulas de los índices evaluados con potencial valor pronóstico para predecir fibrosis hepática avanzada

- **RDW-CV:** amplitud de distribución eritrocitaria – coeficiente de variación (%)
- **RDW-SD:** amplitud de distribución eritrocitaria – desvío estándar(fl)
- **ALT:** alanina aminotransferasa (UI/L)
- **AST:** aspartato aminotransferasa (UI/L)
- **FAL:** fosfatasa alcalina (UI/L)
- **GGT:**  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa (UI/L)

$$\bullet \text{ APRI: } \frac{\text{AST (UI/L)} / \text{LSN de AST (UI/L)}}{\text{plaquetas (10}^9\text{/L)}}$$

\*LSN: límite superior normal

$$\bullet \text{ FIB-4: } \frac{\text{Edad (años)} \times \text{AST (UI/L)}}{\text{plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/L)}}}$$

$$\bullet \text{ RPR: } \frac{\text{RDW-CV (\%)}}{\text{plaquetas (10}^9\text{/L)}}$$

$$\bullet \text{ GGP: } \frac{\text{GGT (UI/L)}}{\text{plaquetas (10}^9\text{/L)}}$$

$$\bullet \text{ RSP: } \frac{\text{RDW-SD (fl)}}{\text{plaquetas (10}^9\text{/L)}}$$

$$\bullet \text{ NLR: } \frac{\text{neutrófilos (\%)}}{\text{linfocitos (\%)}}$$

$$\bullet \text{ RLR: } \frac{\text{RDW-CV (\%)}}{\text{linfocitos (\%)}}$$

$$\bullet \text{ AAR: } \frac{\text{AST (UI/L)}}{\text{ALT (UI/L)}}$$

### Análisis estadístico

Las comparaciones estadísticas entre pacientes con HAI y el grupo Co se llevaron a cabo utilizando pruebas t-Student para muestras paramétricas y test U de Mann Whitney para muestras no paramétricas. Después de verificar el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk, se evaluó la homogeneidad de varianza utilizando el test de F para comparar varianzas. Cuando se detectaron varianzas desiguales, se aplicó la corrección de Welch en la prueba t. Se emplearon test pareados en las comparaciones entre los pacientes con HAI previo y posterior al tratamiento inmunosupresor. Los datos se resumieron gráficamente empleando curvas ROC para evaluar el rendimiento diagnóstico de cada índice de fibrosis hepática severa. Las diferencias entre las áreas bajo la curva (AUC) fueron testeadas usando test z. Los valores de corte se determinaron mediante el índice de Youden, que identifica el punto óptimo donde se logra la mejor combinación de sensibilidad y especificidad. Los datos se expresan como media  $\pm$  desvío estándar. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$ , codificados de la siguiente manera: \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  y \*\*\*\* $p < 0.0001$ .

### RESULTADOS

#### 1- Datos demográficos y resultados bioquímicos de la cohorte en estudio

En la **Tabla 1** se resume las características demográficas y de laboratorio de los individuos con HAI, diferenciando entre aquellos que se encuentran sin tratamiento, bajo terapia inmunosupresora y los Co. Se destacaron alteraciones marcadas en varios parámetros hematológicos relacionados con la patología. En particular, RDW-CV y RDW-SD estuvieron significativamente elevados en los pacientes con HAI, especialmente en los no tratados, en comparación con los Co ( $p < 0.0001$  y  $p = 0.0008$ , respectivamente). Asimismo, se evidenciaron aumentos en las enzimas hepáticas ALT, AST, FAL y GGT, en HAI<sub>S/TTO</sub> con respecto a los Co ( $p < 0.001$  en todos los casos). En HAI<sub>C/TTO</sub>, si bien los valores de estas enzimas comenzaron a disminuir con la terapia, se mantuvieron notablemente más elevados en comparación con los Co ( $p < 0,05$  en todos los casos), lo que sugiere una respuesta parcial al mismo. En cuanto a los índices compuestos, como APRI, FIB-4, RPR, GGP y RSP estos también mostraron diferencias relevantes, siendo considerablemente más altos en los pacientes HAI<sub>S/TTO</sub> en comparación con los Co ( $p \leq 0.001$  para todos

los casos). Además, al comparar los grupos HAI<sub>C/TTO</sub> y HAI<sub>S/TTO</sub>, se observó que ALT, AST y FAL disminuyeron significativamente en HAI<sub>C/TTO</sub> en comparación con HAI<sub>S/TTO</sub> ( $p < 0.01$  en todos los casos), lo que indica una mejoría bioquímica tras la terapia inmunosupresora. Del mismo modo, se evidenció una marcada reducción en los índices compuestos APRI, FIB-4 y GGP en los pacientes tratados respecto a los no tratados ( $p < 0.05$  en todos los casos). En cambio, en los parámetros RDW-CV y RDW-SD se mantuvieron por encima de los rangos de referencia establecidos para sujetos sanos, y fueron similares entre los grupos HAI<sub>S/TTO</sub> y HAI<sub>C/TTO</sub>.

Además, se realizó un análisis de componentes principales (PCA) para explorar la distribución de los sujetos de estudio en función de diversos parámetros bioquímicos y hematológicos, y determinar su relación con el grupo al que pertenecen: Co, HAI<sub>S/TTO</sub> y HAI<sub>C/TTO</sub>. Los dos primeros componentes principales, dimensión 1 (Dim1) y dimensión 2 (Dim2) explicaron el 62% de la variabilidad total de los datos, siendo Dim1 responsable del 38,7% y Dim2 del 23,2%. La Dim1 se asoció principalmente con el perfil hematológico de la cohorte en estudio, dado que las variables que más contribuyeron a este eje fueron: RDW.CV, RDW.SD, hemoglobina, hematocrito y eritrocitos. Estas variables permitieron diferenciar claramente el grupo Co, cuyos individuos se agruparon de manera más compacta en el espacio definido por este componente, reflejando un perfil hematológico más homogéneo. En contraste, los pacientes con HAI, con y sin tratamiento, mostraron mayor dispersión, lo que podría reflejar alteraciones en estos parámetros. Por otro lado, la Dim2, da una idea del perfil hepático del grupo en estudio, dado que este eje estuvo dominado por: AST, ALT y GGT, indicadores indirectos del estado del hígado. Estas enzimas permitieron distinguir a los individuos HAI<sub>S/TTO</sub>, quienes se agruparon principalmente en el extremo superior del gráfico, indicando un posible compromiso hepático más marcado en ausencia del tratamiento. En cambio, los sujetos con HAI<sub>C/TTO</sub>, se distribuyó de forma más cercana los Co, lo que sugiere un posible normalizador del tratamiento. (**Figura 1**)

Estas enzimas permitieron distinguir a los pacientes sin tratamiento inmunosupresor (HAIS/TTO), quienes se agruparon principalmente en el extremo superior del gráfico, lo que indicaría un mayor compromiso hepático. En contraste, aquellos bajo tratamiento (HAIC/TTO) se ubicaron más próximos al grupo Co, lo que



sugiere un posible efecto normalizador asociado a la terapia.

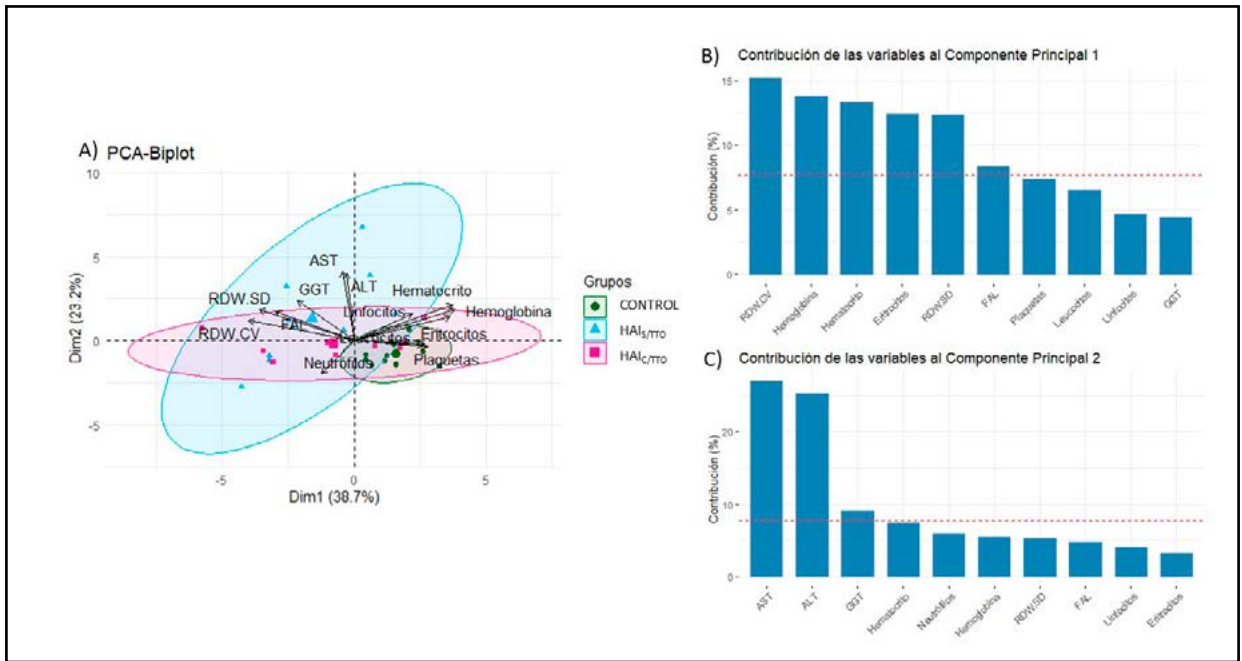
También se evaluó la distribución de los índices compuestos (fórmulas que integran las variables bioquímicas y hematológicas) entre los grupos de estudio mediante el siguiente el PCA. Los dos primeros componentes explicaron en conjunto el 67.2% de la varianza total (Dim1: 40.6%, Dim2: 26.6%). En el gráfico biplot del PCA, los

Co tendieron a agruparse principalmente en el extremo izquierdo de la Dim1. Esta ubicación sugiere un perfil más homogéneo en relación a los índices que dominan ese eje, como RPR, RSP, GGP y RLR. Además, su distribución es claramente más compacta, lo que indica menor variabilidad interna. Por el contrario, los pacientes con HAI<sub>S/TTO</sub> se ubicaron predominantemente hacia el lado derecho de la Dim1, presentando una mayor dispersión.

**Tabla 1.** Características demográficas y de laboratorio de los pacientes con hepatitis autoinmune y controles.

Variables	Controles (Co; n=15)	HAI sin tratamiento (HAI <sub>S/TTO</sub> ; n=10)	HAI con tratamiento (HAI <sub>C/TTO</sub> ; n=10)	Valor de p		
				*Co vs HAI <sub>S/TTO</sub>	*Co vs HAI <sub>C/TTO</sub>	* HAI <sub>S/TTO</sub> vs HAI <sub>C/TTO</sub>
Edad (años)	34 ± 14	36 ± 16	40 ± 16	0,3299	0,8381	<b>0,0156</b>
Sexo: F/M	15/-	10/-	10/-	-	-	-
Eritrocitos (M/mm <sup>3</sup> )	4,49 ± 0,28	4,19 ± 0,84	4,18 ± 0,81	0,3004	0,2717	0,7518
Hemoglobina (g/dL)	13,4 ± 0,8	11,9 ± 2,7	12,5 ± 2,0	0,1139	0,2257	0,4776
Hematocrito (%)	40 ± 2	37 ± 8	38 ± 6	0,2498	0,2732	0,7283
RDW CV (%)	12,2 ± 0,5	15,0 ± 1,4	14,7 ± 2,4	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0085</b>	0,0972
RDW SD (fL)	39,5 ± 2,7	47,8 ± 5,5	48,9 ± 8,6	<b>0,0008</b>	<b>0,0069</b>	0,2078
Leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	6079 ± 1200	4445 ± 1720	5676 ± 2609	<b>0,0120</b>	0,6576	0,2343
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	267667 ± 68272	178500 ± 111983	184200 ± 71210	<b>0,0044</b>	<b>0,0096</b>	0,4375
Linfocitos (%)	35 ± 12	29 ± 8	29 ± 11	0,2101	0,2581	0,638
Neutrófilos (%)	55 ± 13	57 ± 9	56 ± 10	0,5670	0,6940	0,9223
ALT (UI/L)	15 ± 6	360 ± 397	38 ± 35	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0423</b>	<b>0,0078</b>
AST (UI/L)	17 ± 3	335 ± 382	42 ± 70	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0099</b>	<b>0,0078</b>
FAL (UI/L)	71 ± 18	199 ± 81	129 ± 56	<b>&lt;0,0007</b>	<b>0,0097</b>	<b>0,0019</b>
GGT (UI/L)	18 ± 11	158 ± 136	104 ± 93	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0006</b>	0,0547
APRI	0,19 ± 0,05	4,73 ± 4,28	0,84 ± 0,88	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0066</b>	<b>0,0078</b>
FIB-4	0,67 ± 0,42	3,51 ± 2,74	1,66 ± 1,24	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0007</b>	<b>0,0156</b>
RPR	0,05 ± 0,01	0,11 ± 0,05	0,09 ± 0,05	<b>0,0051</b>	<b>0,017</b>	0,0799
GGP	0,07 ± 0,04	0,89 ± 0,76	0,67 ± 0,68	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0007</b>	<b>0,0234</b>
RSP	0,14 ± 0,04	0,34 ± 0,14	0,32 ± 0,17	<b>0,0019</b>	<b>0,0107</b>	0,0902
NLR	1,86 ± 1,01	2,17 ± 1,00	2,34 ± 1,26	0,4522	0,2987	0,9378
RLR	0,39 ± 0,14	0,55 ± 0,18	0,62 ± 0,38	<b>0,0357</b>	0,1025	>0,9999
AAR	1,32 ± 0,43	1,22 ± 1,13	1,30 ± 0,37	0,1151	0,9350	0,6406

Los datos se presentan como media ± SD. Valores normales: eritrocitos: 3.70-5.50 M/mm<sup>3</sup>; hemoglobina: 11.0-16.0 g/dL; hematocrito: 35-50 %; RDW CV, amplitud de distribución de glóbulos rojos - coeficiente de variación: F: (11.6-14.7 %) M: (11.9-12.9 %); RDW SD, amplitud de distribución de glóbulos rojos - desviación estándar: F: (36.5-50.2 fL) M: (39.9-46.3 fL); Leucocitos: 3400-9600 /mm<sup>3</sup>; Plaquetas: 150000-450000 /mm<sup>3</sup>; Linfocitos: 25-35%; Neutrófilos: 45-65% ; ALT, alanina aminotransferasa 5-33 U/L; AST, aspartato aminotransferasa: 5-32 U/L; FAL, fosfatasa alcalina 35-104 U/L; GGT, gamma-glutamyl transferasa 5-55 U/L; APRI: (AST(UI/L) /LSN, límite superior normal de AST (UI/L) )/(plaquetas(10<sup>9</sup>/L) ) x100; FIB-4: Edad (años) x AST (UI/L)/((plaquetas (10<sup>9</sup>/L) x √(ALT(UI/L) )); RPR: (RDW-CV (%)/plaquetas(10<sup>9</sup>/L) ); GGP:(GGT(UI/L)/plaquetas(10<sup>9</sup>/L)); RSP: (RDW-SD (fL)/plaquetas (10<sup>9</sup>/L)); F NLR: (neutrófilos(%)/linfocitos(%)); RLR: (RDW-CV (%)/linfocitos(%)); AAR: AST(UI/L /ALT(UI/L); femenino; M, masculino; Co, controles; HAI<sub>C/TTO</sub>, hepatitis autoinmune con tratamiento inmunosupresor; HAI<sub>S/TTO</sub>, hepatitis autoinmune sin tratamiento inmunosupresor; \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 y \*\*\*p < 0.001 y \*\*\*\*p < 0.0001.



**Figura 1.** Análisis de componentes principales de parámetros bioquímicos y hematológicos.

A) Biplot del PCA que muestra la distribución de los individuos según los dos primeros componentes principales, diferenciando los grupos: controles (Co), pacientes con HAI sin tratamiento (HAI<sub>SITTO</sub>) y con tratamiento (HAI<sub>CITTO</sub>).

B) Contribución de las variables clínicas al Componente Principal 1 (Dim 1).

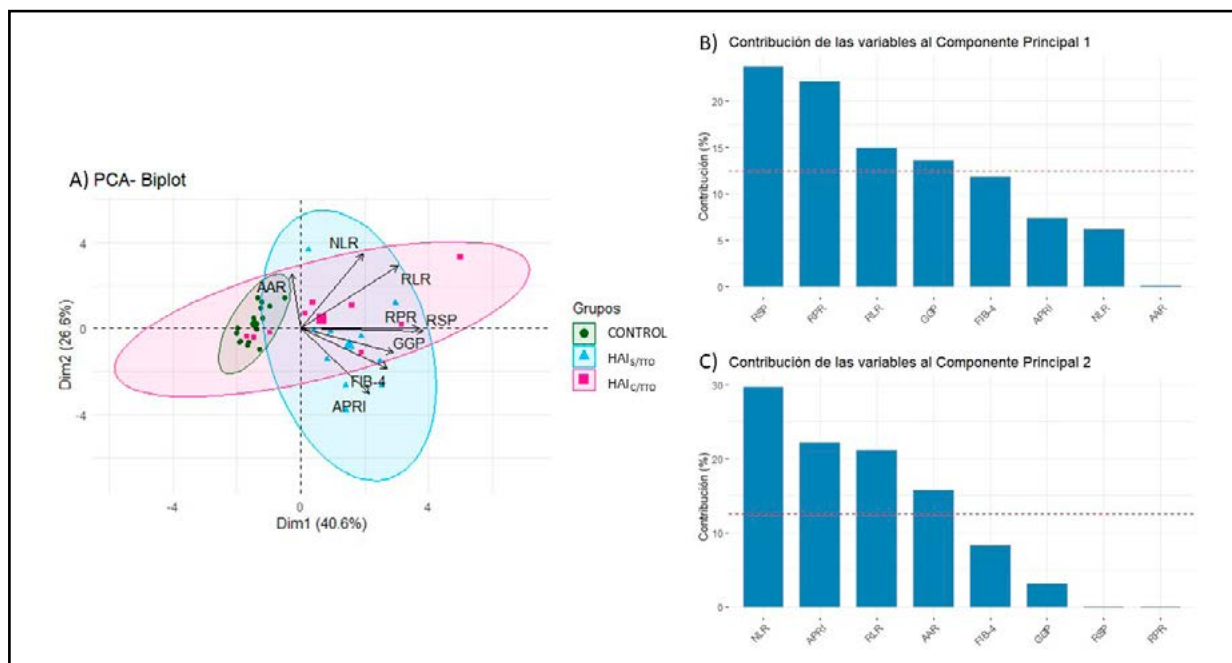
C) Contribución de las variables clínicas al Componente Principal 2 (Dim 2).

Esto refleja una mayor heterogeneidad respecto a los índices compuestos, posiblemente vinculada a la actividad no controlada de la enfermedad. Por otra parte, el grupo HAI<sub>CITTO</sub> también se posicionó hacia el lado derecho de Dim1, aunque con una distribución intermedia entre los sujetos Co y los pacientes sin tratamiento. De hecho, se observa cierta superposición entre este grupo y el de los Co, lo que sugiere que el tratamiento podría estar modulando parcialmente los valores de los índices, acercándolos a un perfil más similar al de individuos sin la patología, evitando una separación clara. En cuanto a Dim2, si bien no permitió una diferenciación marcada entre los grupos, mostró la variabilidad interna de los mismos. En este eje, las variables con mayor contribución fueron NLR, APRI, RLR y AAR, destacándose NLR como la de mayor peso individual, con una contribución cercana al 30%. Estos resultados sugieren que ciertos índices compuestos relacionados con inflamación y daño hepático permiten diferenciar con mayor claridad los grupos estudiados, resaltando su posible utilidad como marcadores clínicos en el contexto de la HAI. **Figura (2)**

## 2- Evaluación de la capacidad diagnóstica de biomarcadores para fibrosis hepática avanzada en hepatitis autoinmune

Se determinó el rendimiento diagnóstico de distintos índices no invasivos para discriminar fibrosis hepática avanzada en pacientes con HAI, tanto en tratamiento como sin terapia inmunosupresora en comparación con sujetos Co. La biopsia hepática fue utilizada como método de referencia. La **Tabla 2** resume los valores de corte óptimos, AUC, sensibilidad, especificidad y el índice de Youden de cada marcador. Las curvas ROC fueron agrupadas según la naturaleza clínica y funcional de los índices evaluados, con el fin de facilitar su interpretación comparativa y destacar las diferencias en la capacidad predictiva de cada marcador según el grupo de pacientes analizado. **(Figura 3)**

En la **Figura 3, panel A**, se muestran los índices APRI y FIB-4, que son empleados en la práctica clínica actualmente. Ambos presentaron excelente capacidad predictiva en pacientes sin tratamiento (AUC > 0.95 en ambos casos), y con buen rendimiento también en



**Figura 2.** Análisis de componentes principales de índices compuestos.

A) Biplot del PCA que muestra la distribución de los individuos según los dos primeros componentes principales, diferenciando los grupos: controles (Co), pacientes con HAI sin tratamiento (HAI<sub>S/TTO</sub>) y con tratamiento (HAI<sub>C/TTO</sub>).

B) Contribución de los índices compuestos al Componente Principal 1 (Dim 1).

C) Contribución de los índices compuestos al Componente Principal 2 (Dim 2).

pacientes tratados (AUC > 0.80 en ambos casos). APRI se destacó especialmente por lograr una sensibilidad y especificidad del 100% en el grupo sin tratamiento (AUC = 1.00). En el **panel B**, los parámetros eritrocitarios, RDW-CV y RDW-SD, también demostraron un elevado potencial para distinguir la fibrosis hepática, con AUC ≥ 0.90 en HAI<sub>S/TTO</sub> y HAI<sub>C/TTO</sub>. En el caso del RDW-SD mostró una reducción en la sensibilidad para los pacientes bajo tratamiento. Sin embargo, ambos índices se perfilan como prometedores biomarcadores para el seguimiento de fibrosis en pacientes con HAI. En el **panel C**, se observó que las enzimas hepáticas ALT, AST, FAL y GGT presentaron una elevada capacidad discriminativa en pacientes con HAI<sub>S/TTO</sub> (AUC ≥ 0.93 para las cuatro enzimas), y aunque en pacientes tratados la habilidad para predecir fibrosis fue algo menor, ALT fue la única enzima que tuvo una disminución más notable en su sensibilidad (70%) y en el AUC (0,743), lo que sugiere que podría ser un marcador menos fiable de fibrosis en pacientes en tratamiento. En el **panel D**, los índices compuestos GGP,

RPR y RSP se destacaron por su elevado rendimiento diagnóstico tanto en HAI<sub>C/TTO</sub> como en el grupo HAI<sub>S/TTO</sub> (AUC ≥ 0,88 en todos los casos). Cabe señalar que el índice RSP mostró una ligera disminución en su sensibilidad (70%), aunque mantuvo un buen desempeño global. Estos hallazgos sugieren que podrían ser herramientas útiles y consistentes para detectar fibrosis independientemente del estado terapéutico del paciente. Finalmente, en el **panel E**, los índices NLR y AAR mostraron un bajo desempeño predictivo tanto en aquellos los pacientes no tratados como bajo tratamiento inmunosupresor. El NLR presentó un AUC bajo (0.600–0.627), acompañado de baja sensibilidad (50%–70%) y especificidad (53%–73%), lo que refleja su escasa utilidad clínica. En el caso del AAR, aunque mostró una sensibilidad elevada (90%) en pacientes sin tratamiento, su especificidad fue consistentemente baja (53%–60%) y su AUC también se mantuvo en valores bajos (0.513–0.693), confirmando su pobre rendimiento diagnóstico. Por otro lado, el RLR se destacó por una alta sensibilidad (100%) en ausencia

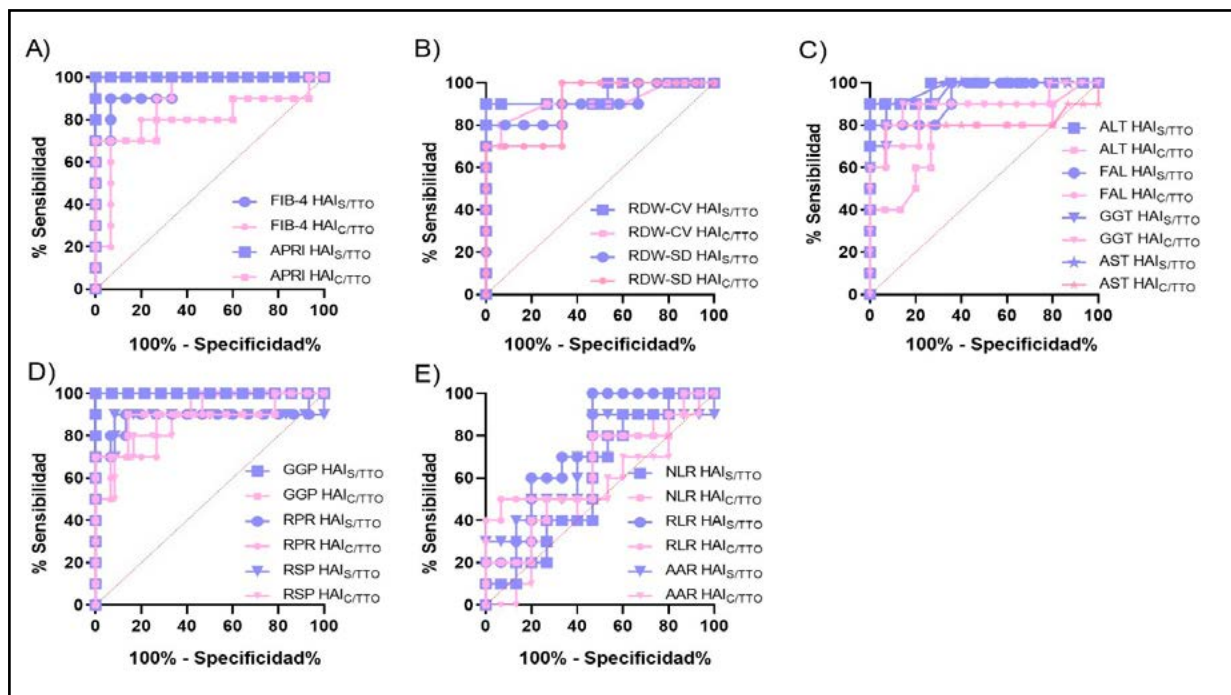
**Tabla 2.** Capacidad predictiva de biomarcadores para fibrosis hepática avanzada en pacientes con hepatitis autoinmune

Índice	Tratamiento Inmunosupresor (SI/NO)	Valor de corte óptimo	Sensibilidad %	Especificidad %	Índice de Youden	AUC (95% IC)	Valor de p
FIB-4	NO	> 1,162	90	93	0,83	0,953 (0,875-1,000)	<b>0,0002</b>
	SI	> 0,585	100	67	0,67	0,887 (0,756-1,000)	<b>0,0013</b>
APRI	NO	> 0,472	100	100	1,00	1,000(1,000-1,000)	<b>&lt;0,0001</b>
	SI	> 0,336	70	100	0,70	0,820 (0,618-1,000)	<b>0,0078</b>
RDW CV	NO	> 13,300	90	100	0,90	0,947 (0,842 -1,000)	<b>0,0002</b>
	SI	> 12,900	80	93	0,73	0,907 (0,767-1,000)	<b>0,0007</b>
RDW SD	NO	> 43,850	80	100	0,80	0,900 (0,756-1,000)	<b>0,0016</b>
	SI	> 44,050	70	100	0,70	0,900 (0,770-1,000)	<b>0,0016</b>
ALT	NO	> 36,500	90	100	0,90	0,973 (0,912 -1,000)	<b>&lt;0,0001</b>
	SI	> 16,500	70	73	0,43	0,743 (0,527-0,960)	<b>0,0429</b>
AST	NO	> 35,500	90	100	0,90	0,977 (0,924-1,000)	<b>&lt;0,0001</b>
	SI	> 22,500	80	93	0,73	0,803 (0,575-1,000)	<b>0,0116</b>
FAL	NO	> 136,00	80	100	0,80	0,932 (0,830-1,000)	<b>0,0004</b>
	SI	> 81,000	90	78	0,68	0,871 (0,710-1,000)	<b>0,0023</b>
GGT	NO	> 29,500	90	93	0,83	0,954 (0,875-1,000)	<b>0,0002</b>
	SI	> 20,500	90	86	0,76	0,893 (0,738-1,000)	<b>0,0013</b>
GGP	NO	> 0,202	100	100	1,00	1,000 (1,000-1,000)	<b>&lt;0,0001</b>
	SI	> 0,115	90	86	0,76	0,893 (0,738-1,000)	<b>0,0013</b>
RPR	NO	> 0,062	90	87	0,77	0,887 (0,711-1,000)	<b>0,0013</b>
	SI	> 0,069	70	93	0,63	0,887 (0,757-1,000)	<b>0,0013</b>
RSP	NO	> 0,208	90	92	0,82	0,883 (0,696-1,000)	<b>0,0024</b>
	SI	> 0,168	80	83	0,63	0,892 (0,760-1,000)	<b>0,0019</b>
NLR	NO	> 1,588	70	53	0,23	0,600 (0,375-0,825)	0,4054
	SI	> 2,343	50	73	0,23	0,627 (0,398-0,856)	0,2919
RLR	NO	> 0,335	100	53	0,53	0,753 (0,563-0,943)	<b>0,0350</b>
	SI	> 0,597	50	93	0,43	0,700 (0,478-0,922)	0,0961
AAR	NO	> 1,225	90	53	0,43	0,693 (0,470-0,916)	0,1077
	SI	> 1,336	50	60	0,10	0,513 (0,278-0,748)	0,9117

Abreviaturas: FIB-4: Edad x AST/(plaquetas x  $\sqrt{\text{ALT}}$ ); APRI: (AST(UI/LSN, límite superior normal de AST)/(plaquetas) x100; RDW CV, amplitud de distribución de glóbulos rojos - coeficiente de variación; RDW SD, amplitud de distribución de glóbulos rojos - desviación estándar; ALT, alanina aminotransferasa; FAL, fosfatasa alcalina; GGT, gamma-glutamil transferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGP:(GGT/plaquetas); RPR: (RDW-CV/plaquetas); RSP: (RDW-SD/plaquetas); NLR: (neutrófilos/linfocitos); RLR: (RDW-CV/linfocitos); AAR: (AST /ALT).

de inmunosupresión con un AUC moderado (0.753), pero una especificidad reducida (53%), y en pacientes tratados su sensibilidad disminuyó considerablemente (50%). En conjunto, estos tres índices no parecen aportar un valor clínico significativo para la predicción de fibrosis hepática avanzada, lo que limita su aplicabilidad práctica en este contexto.

La **Figura 4** integra de manera visual el desempeño predictivo de los biomarcadores analizados para identificar fibrosis hepática avanzada en los grupos HAI<sub>STTO</sub> y HAI<sub>CTO</sub>. La clasificación se basa en los valores del AUC derivados de las curvas ROC. Destacan varios índices con un rendimiento diagnóstico excelente (AUC  $\geq$  0,90) en ambos grupos como FIB-4, APRI, RDW-CV, RDW-SD, AST,



**Figura 3.** Curvas ROC de los índices evaluados para la predicción de fibrosis hepática avanzada.

Se muestran las curvas ROC agrupadas por tipo de índice:

A) FIB-4 y APRI, marcadores clínicos validados y utilizados en la práctica clínica;

B) RDW-CV y RDW-SD, parámetros eritrocitarios;

C) ALT, FAL, GGT y AST enzimas hepáticas;

D) GGP, RPR y RSP, índices compuestos con alto potencial diagnóstico de fibrosis hepática;

E) NLR, RLR y AAR, índices compuestos con capacidad discriminativa moderada o baja para predecir fibrosis hepática.

Los colores diferencian a los pacientes sin tratamiento ( $HAI_{S/TTO}$ ) (celeste) y con tratamiento ( $HAI_{C/TTO}$ ) (rosa). Abreviaturas: FIB-4:  $(\text{Edad} \times \text{AST}) / ((\text{plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}}))$ ; APRI:  $(\text{AST} / \text{LSN}, \text{límite superior normal de AST}) / (\text{plaquetas} \times 100)$ ; RDW CV, amplitud de distribución de glóbulos rojos - coeficiente de variación; RDW SD, amplitud de distribución de glóbulos rojos - desviación estándar; ALT, alanina aminotransferasa; FAL, fosfatasa alcalina; GGT, gamma-glutamyl transferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGP:  $\text{GGT} / \text{plaquetas}$ ; RPR:  $\text{RDW-CV} / \text{plaquetas}$ ; RSP:  $\text{RDW-SD} / \text{plaquetas}$ ; NLR: neutrófilos/linfocitos; RLR:  $\text{RDW-CV} / \text{linfocitos}$ ; AAR:  $\text{AST} / \text{ALT}$ .

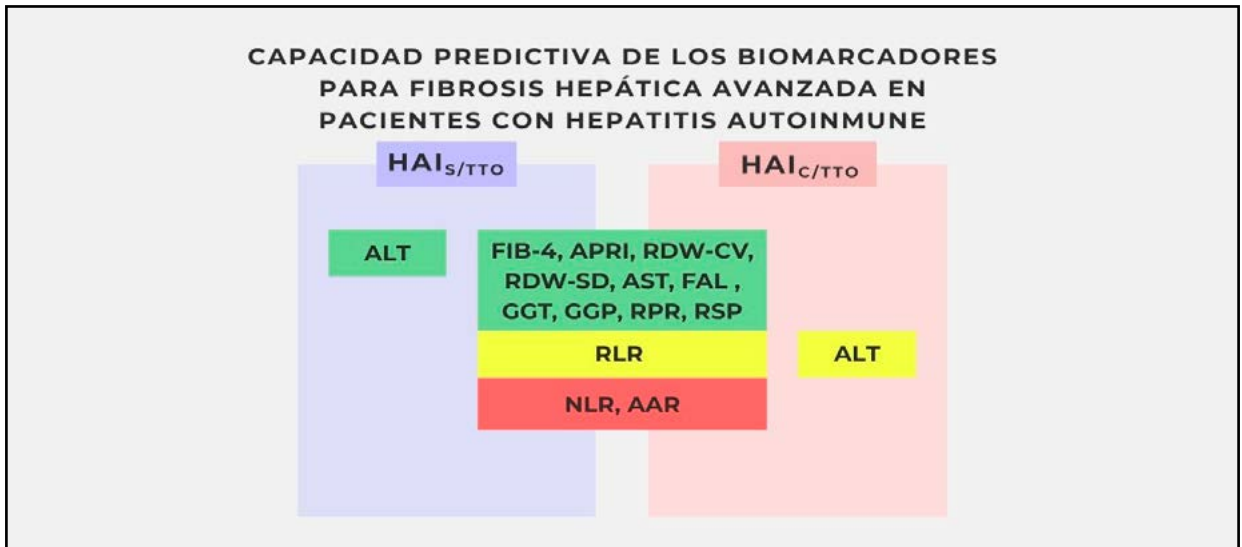
FAL, GGT, GGP, RPR y RSP. ALT demostró tener una capacidad predictiva aceptable en ambos grupos, aunque con inferior AUC en pacientes tratados. Mientras que RLR evidenció un rendimiento moderado, pero su aplicabilidad clínica se ve restringida por su baja sensibilidad y/o especificidad. Finalmente, los índices AAR y NLR se ubicaron en la categoría de baja capacidad predictiva ( $AUC < 0,70$ ), limitando su utilidad en esta patología.

## DISCUSIÓN

La HAI es un trastorno hepático crónico caracterizado por inflamación persistente y evolución progre-

siva, cuyos síntomas iniciales suelen ser inespecíficos y con manifestaciones clínicas heterogéneas. Entre sus complicaciones más frecuentes destaca la fibrosis hepática, la cual puede encontrarse en etapas avanzadas al momento del diagnóstico, alcanzando la cirrosis.<sup>2,5</sup> Si bien la biopsia hepática sigue siendo el método estándar de referencia para evaluar la fibrosis, su carácter invasivo y sus limitaciones prácticas han impulsado el desarrollo de índices no invasivos, los cuales han demostrado utilidad clínica en el diagnóstico de esta condición.<sup>7,9-11</sup> No obstante, la evidencia sobre la aplicación de estos biomarcadores en HAI, particularmente





**Figura 4.** Síntesis gráfica del desempeño diagnóstico de los índices evaluados para fibrosis hepática avanzada en HAI.

Clasificación de los biomarcadores según su capacidad predictiva, determinada a partir del análisis de curvas ROC:

- **Alta** capacidad predictiva (AUC ≥ 0,90);
- **Moderada** capacidad predictiva (AUC ≥ 0,70 y ≤ 0,90);
- **Baja** capacidad predictiva (AUC < 0,70).

Abreviaturas: FIB-4: (Edad x AST)/((plaquetas x √ALT); APRI: (AST/LSN, límite superior normal de AST)/(plaquetas x100); RDW CV, amplitud de distribución de glóbulos rojos - coeficiente de variación; RDW SD, amplitud de distribución de glóbulos rojos - desviación estándar; ALT, alanina aminotransferasa; FAL, fosfatasa alcalina; GGT, gamma-glutamil transferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGP: GGT/plaquetas; RPR: RDW-CV / plaquetas; RSP: RDW-SD /plaquetas; NLR: neutrófilos/linfocitos; RLR: RDW-CV /linfocitos; AAR: AST /ALT.

en el contexto de tratamiento inmunosupresor, sigue siendo limitada.

En este estudio exploratorio se evaluó el rendimiento diagnóstico de múltiples biomarcadores para la predicción de fibrosis hepática avanzada en pacientes con HAI, tanto bajo tratamiento inmunosupresor como sin él, en comparación con los individuos Co. Además, se aplicó un análisis de componentes principales -PCA- para identificar qué variables contribuyen de forma más significativa a la diferenciación entre los grupos, permitiendo así explorar patrones globales en los datos y reforzar la interpretación de los hallazgos clínicos.

En el análisis PCA de los parámetros bioquímicos y hematológicos, se observó que las variables hematológicas, RDW-CV, RDW-SD, hemoglobina, hematocrito y eritrocitos, fueron las principales responsables de la diferenciación del grupo Co respecto de los pacientes con

HAI. Los sujetos Co mostraron un perfil hematológico más homogéneo y compacto, mientras que los pacientes con HAI, especialmente aquellos sin tratamiento, exhibieron una mayor dispersión, posiblemente reflejando las alteraciones propias de la enfermedad. Por otro lado, las enzimas hepáticas AST, ALT y GGT, marcadores indirectos del estado funcional del hígado, se asociaron principalmente con la dimensión que permitió distinguir al grupo sin tratamiento inmunosupresor. Esto podría deberse a que, en estos pacientes, las transaminasas se mantienen elevadas por la actividad inflamatoria hepática activa, mientras que, en los pacientes tratados, la terapia inmunosupresora reduce sus niveles en sangre, independientemente del grado de daño hepático presente. En cuanto al grupo con tratamiento, se ubicó en una posición intermedia entre los individuos Co y los pacientes sin tratamiento, sin mostrar una separación

tan clara, lo que podría indicar un perfil clínico parcialmente modificado por la terapia, pero aún distinto del grupo Co.

Se ha documentado que niveles elevados de RDW se asocian con la severidad de varias enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, así como con patologías hepáticas, entre ellas la HAI, la hepatitis B crónica y la cirrosis biliar primaria. Aunque los mecanismos que vinculan al RDW con la fibrosis hepática no se comprenden completamente, se ha propuesto que la inflamación crónica podría interferir en la maduración eritrocitaria, favoreciendo la liberación de eritrocitos inmaduros de mayor tamaño al torrente sanguíneo y elevando así los valores de RDW.<sup>12-15</sup> En nuestro estudio, tanto el RDW-CV como el RDW-SD se encontraron significativamente aumentados en los grupos con HAI en comparación con los individuos Co, y ambos mostraron una elevada capacidad predictiva, incluso en pacientes bajo terapia inmunosupresora. Este hallazgo resulta relevante, dado que, aunque la literatura ya ha documentado su utilidad como predictor de fibrosis hepática, no se han encontrado trabajos que evalúen su comportamiento en pacientes con HAI tratados con inmunosupresores.<sup>16,17</sup> En línea con esto, el estudio de Wang et al., identificó al RDW como un posible predictor, pero remarcó la necesidad de investigar su valor diagnóstico en pacientes en tratamiento.<sup>14</sup>

Asimismo, ese mismo grupo sugirió que los índices compuestos RPR y RSP podrían ser útiles para predecir fibrosis hepática avanzada.<sup>18</sup> Nuestros resultados respaldan esta propuesta, ya que ambos biomarcadores presentaron un excelente desempeño diagnóstico. Aunque se observó una leve disminución en la sensibilidad y/o especificidad en los sujetos HAI<sub>C/TTO</sub>, estos índices mantuvieron una muy buena capacidad predictiva, consolidándose como herramientas no invasivas prometedoras para el monitoreo de fibrosis. Estos parámetros tienen como numerador al RDW-CV o RDW-SD, variables ya mencionadas como buenos predictores individuales, lo que puede explicar su buen rendimiento. Además, comparten un componente clave en el denominador: el recuento plaquetario, que en nuestra cohorte fue significativamente menor en pacientes con HAI en comparación con los individuos Co, aunque dentro de rangos normales. Esta disminución podría reflejar la progresión de la enfermedad hacia etapas más avanzadas, como la cirrosis, condición que pueden provocar hipertensión portal e inducir hiperesplenismo, aumentando la destrucción

esplénica de plaquetas. A su vez, el daño hepático podría reducir la producción de trombopoyetina, hormona clave en la generación de plaquetas. La combinación de ambos mecanismos llevaría a una disminución del recuento plaquetario.<sup>18</sup> Este parámetro también forma parte de los índices APRI y FIB-4, ampliamente validados como predictores no invasivos de fibrosis hepática.<sup>9</sup> Nuestros resultados refuerzan su utilidad en la identificación de fibrosis avanzada en pacientes con HAI.

Otro índice compuesto evaluado en este trabajo fue el GGP, el cual destacó como un buen predictor de fibrosis hepática avanzada tanto en el grupo HAI<sub>S/TTO</sub> como en HAI<sub>C/TTO</sub>. Este resultado puede interpretarse mejor al considerar que el GGP incluye en su fórmula a la enzima hepática GGT, la cual, junto con AST y ALT, desempeña un papel clave como marcador bioquímico del daño hepático. El aumento de AST, ALT y GGT en la HAI, refleja la presencia de daño hepatocelular, lo cual explica que estas enzimas sean buenos predictores de fibrosis hepática avanzada en esta cohorte. Además, nuestros resultados indican que, a pesar del tratamiento inmunosupresor, que tiende a mejorar el cuadro clínico y disminuir los niveles de estas enzimas, éstas continúan siendo marcadores útiles para evaluar el daño hepático. Sin embargo, el índice AAR (relación AST/ALT), no mostró una capacidad diagnóstica destacada para la predicción de fibrosis hepática avanzada, tal como lo evidenció el análisis de las curvas ROC. En línea con nuestros resultados, Chen et al. también reportaron que, en hepatitis viral, el AAR carece de utilidad para este fin.<sup>17</sup>

En cuanto al índice NLR, presenta en su numerador el porcentaje de neutrófilos y en el denominador porcentaje de linfocitos. Nuestros resultados muestran que los valores de linfocitos, al igual que los de neutrófilos no presentan variabilidad significativa entre los grupos de estudio. Esta homogeneidad explica su limitada capacidad para discriminar entre grupos y, consecuentemente, su bajo rendimiento predictivo de fibrosis hepática avanzada en HAI. Aunque nuestro enfoque difiere del estudio de Liu et al. (2019), quienes al evaluar el índice NLR para diferenciar entre estadios tempranos (F0-1) y avanzados (F3-4) de fibrosis en pacientes con HAI sin tratamiento inmunosupresor, encontraron que este índice presentaba una escasa utilidad clínica como predictor.<sup>19</sup> Esta concordancia sugiere que la limitación de este biomarcador se extiende a distintos contextos clínicos dentro de la HAI, ya sea vinculados al tratamiento o a diferentes estadios de fibrosis.

Por último, el índice RLR, aunque mostró un rendimiento aceptable según su área bajo la curva, presentó limitaciones importantes. En pacientes sin tratamiento, su baja especificidad podría conllevar una alta tasa de falsos positivos, mientras que, en aquellos bajo tratamiento, la baja sensibilidad indica una mayor probabilidad de falsos negativos. Por ello, a pesar de su desempeño moderado, RLR presenta limitaciones que restringen su utilidad como herramienta diagnóstica confiable en HAI.

## CONCLUSIÓN

Este trabajo confirmó la utilidad de los índices APRI y FIB-4 ya utilizados en la práctica clínica, en esta cohorte en estudio de pacientes con HAI. Además, se encontró que los índices eritrocitarios RDW-CV y RDW-SD, las enzimas hepáticas ALT, AST, FAL y GGT, y los índices compuestos GGP, RPR y RSP presentaron un excelente rendimiento diagnóstico incluso en pacien-

tes bajo tratamiento inmunosupresor. Estos resultados sugieren su potencial aplicación como herramientas de monitoreo no invasivas a lo largo del curso de la enfermedad. Por el contrario, AAR y NLR mostraron una escasa capacidad predictiva en esta cohorte, mientras que RLR, si bien presentó un rendimiento moderado según el AUC, evidenció limitaciones en sensibilidad y especificidad. En conjunto, estos tres índices muestran una aplicabilidad limitada para el diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática en el contexto de la HAI.

De este modo, el presente estudio establece un marco de referencia para futuras investigaciones con cohortes más amplias y en diversos estadios de fibrosis, dirigidas a validar y optimizar el uso de los índices con mayor capacidad discriminativa, incluso durante el tratamiento inmunosupresor. Su incorporación en la práctica clínica podría significar un avance relevante para el seguimiento no invasivo de pacientes con HAI.

## BIBLIOGRAFÍA

- Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ*.380:1-18,2023. doi:10.1136/bmj-2022-070201
- Reau NS, Lammert CS, Weinberg EM. Autoimmune hepatitis: Current and future therapies. *Hepatology Commun*.8(6):1-9,2024. doi:10.1097/hc9.0000000000000458
- Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*.4:1-22,2018. doi:10.1038/nrdp.2018.17
- Woo Hahn J, Ran Yang H, Soo Moon J, et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970-2022: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 65:1-14, 2023. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102280
- EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis q. 63:971-1004, 2015.
- Pellicano R, Ferro A, Cicerchia F, Mattivi S, Fagoonee S, Durazzo M. Autoimmune Hepatitis and Fibrosis. *J Clin Med*. 12(5):1-18, 2023. doi:10.3390/jcm12051979
- Mardini H, Record C. Detection assessment and monitoring of hepatic fibrosis: biochemistry or biopsy? *Ann Clin Biochem*.42:441-447, 2005.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 48(1):169-176, 2008. doi:10.1002/hep.22322
- Maroto-García J, Moreno-Álvarez A, Sanz De Pedro MP, Buño-Soto A, González Á. Biomarcadores séricos para la evaluación de la fibrosis hepática. *Advances in Laboratory Medicine*. 5:131-147, 2024. doi:10.1515/almed-2023-0172
- Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 20(45):16820-16830, 2014. doi:10.3748/wjg.v20.i45.16820
- Cequera A, García de León Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Rev Gastroenterol Mex*. 79:187-199, 2014. doi:10.1016/j.rgmx.2014.05.003
- Mohamed OSD, Azmy GJ, Elfadl EMA. Clinical significance of red blood cell distribution width in systemic lupus erythematosus patients. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 47:1-8, 2020. doi:10.1186/s43166-020-00037-y
- Al-Rawi ZS, Gorial FI, Al-Bayati AA. Red cell distribution width in rheumatoid arthritis. *Mediterr J Rheumatol*.29(1):38-42, 2018. doi:10.31138/mjr.29.1.38



14. Wang H, Wang J, Huang R, et al. Red blood cell distribution width for predicting significant liver inflammation in patients with autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 31(12):1527-1532, 2019. doi:10.1097/MEG.0000000000001447
15. Wang H, Xu H, Qu L, et al. Red blood cell distribution width and globulin, noninvasive indicators of fibrosis and inflammation in chronic hepatitis patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 28(9):997-1002, 2016. doi:10.1097/MEG.0000000000000662
16. Li X, Xu H, Gao P. Red blood cell distribution width-to-platelet ratio and other laboratory Indices associated with severity of histological hepatic fibrosis in patients with autoimmune hepatitis: A retrospective study at a single center. *Medical Science Monitor.* 26:1-10, 2020. doi:10.12659/MSM.927946
17. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to Platelet Ratio: A Novel Noninvasive Index for Predicting Hepatic Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. *PLoS One.* 8:1-8, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0068780
18. Wang H, Wang J, Xia J, et al. Red cell distribution width to platelet ratio predicts liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. *Medicine.* 99:1-6, 2020. doi:10.1097/MD.00000000000021408
19. Liu L, Cao J, Zhong Z, et al. Noninvasive indicators predict advanced liver fibrosis in autoimmune hepatitis patients. *J Clin Lab Anal.* 33(7):1-9, 2019. doi:10.1002/jcla.22922

# RESULTADOS POSTOPERATORIOS DE LA TIROIDECTOMÍA TOTAL EN CUSCO, PERÚ: HALLAZGOS DESDE UNA REGIÓN DE GRAN ALTITUD

YURI ANDRÉ RAMÍREZ PALIZA<sup>2,3,4,A</sup>, YURI PATRICK RAMÍREZ CHACÓN<sup>1,B,C\*</sup>

1 Hospital Antonio Lorena, Cusco, Perú.

2 Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

a. Estudiante de Medicina Humana

b. Cirujano Oncólogo

## Resumen

**Introducción:** La tiroidectomía total es una intervención común en el tratamiento de enfermedades tiroideas. Sin embargo, factores geográficos como la altitud podrían influir en sus resultados postoperatorios.

**Objetivo:** Evaluar la incidencia de complicaciones postoperatorias tras una tiroidectomía total e identificar factores de riesgo asociados en un entorno de gran altitud en Cusco, Perú.

**Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas de 85 pacientes sometidos a tiroidectomía total en el Hospital Antonio Lorena entre 2014 y 2024. Se analizaron datos demográficos, quirúrgicos y postoperatorios mediante estadística descriptiva y regresión logística.

**Resultados:** La edad media fue de  $45 \pm 12$  años, con predominio femenino (69,4%). El cáncer de tiroides (82,4%) fue la principal indicación quirúrgica. La tasa global de complicaciones fue de 47,1%, siendo la hipocalcemia transitoria la más común (40%). La hipocalcemia permanente se observó en el 2,4% y la lesión del nervio laríngeo recurrente en el 9,4%. Se registró hemorragia postoperatoria (1,2%) e infecciones del sitio quirúrgico (2,4%). La estancia hospitalaria promedio fue de  $4,2 \pm 1,1$  días. El 80% requirió suplementación con calcio y todos los pacientes recibieron levotiroxina.

**Conclusión:** La tiroidectomía total puede realizarse con seguridad en regiones de gran altitud, presentando principalmente complicaciones transitorias. Los resultados sugieren que la altitud podría influir en el perfil de complicaciones, destacando la necesidad de mayor investigación al respecto.

**Palabras clave:** Tiroidectomía total; resultados postoperatorios; Neoplasia Tiroidea

## POSTOPERATIVE OUTCOMES OF TOTAL THYROIDECTOMY IN CUSCO, PERU: FINDINGS FROM A HIGH-ALTITUDE REGION

### Abstract

**Introduction:** Total thyroidectomy is a common procedure in the treatment of thyroid diseases. However, geographical factors such as high altitude may influence postoperative outcomes.

**Objective:** To evaluate the incidence of postoperative complications following total thyroidectomy and identify associated risk factors in a high-altitude setting in Cusco, Peru.

**Methods:** This was a retrospective and observational study based on the review of medical records from 85 patients who underwent total thyroidectomy at Hospital Antonio Lorena between 2014 and 2024. Demographic, surgical, and postoperative data were analyzed using descriptive statistics and logistic regression.

---

\* Dirección de correo electrónico: yurich12343@gmail.com

**Results:** The mean age was  $45 \pm 12$  years, with a predominance of female patients (69.4%). Thyroid cancer (82.4%) was the most common surgical indication. The overall complication rate was 47.1%, with transient hypocalcemia being the most frequent (40%). Permanent hypocalcemia occurred in 2.4% of cases, and recurrent laryngeal nerve injury in 9.4%. Postoperative hemorrhage (1.2%) and surgical site infections (2.4%) were rare. The average hospital stay was  $4.2 \pm 1.1$  days. Calcium supplementation was required in 80% of patients, and all received levothyroxine.

**Conclusion:** Total thyroidectomy can be safely performed in high-altitude regions, with mostly transient complications. The findings suggest that altitude may influence the complication profile, highlighting the need for further research on its impact on surgical outcomes.

**Keywords:** Total thyroidectomy; postoperative outcomes; thyroid neoplasm

## INTRODUCCIÓN

La tiroidectomía total es un procedimiento común en el tratamiento de enfermedades tiroideas benignas y malignas, como el bocio multinodular, la enfermedad de Graves y el carcinoma diferenciado de tiroides.<sup>1,2</sup> A pesar de su efectividad, las complicaciones postoperatorias representan una preocupación importante, ya que afectan los resultados tanto a corto como a largo plazo.<sup>3</sup>

La hipocalcemia es una complicación frecuente, generalmente causada por lesión o desvascularización de las glándulas paratiroides. La hipocalcemia transitoria ocurre en el 20% al 50% de los casos, mientras que el hipoparatiroidismo permanente afecta al 1% al 3%.<sup>4,5</sup> Entre los factores de riesgo se encuentran la extensión de la tiroidectomía, la deficiencia preoperatoria de vitamina D y el autotrasplante paratiroideo.<sup>6</sup> La suplementación con calcio y la preservación intraoperatoria de las paratiroides pueden reducir estos riesgos.<sup>7,8</sup>

La lesión del nervio laríngeo recurrente (NLR) puede provocar cambios en la voz, aspiración o dificultad respiratoria. La parálisis temporal del NLR se presenta en el 3% al 10% de los casos, y la lesión permanente en el 0.5% al 2%.<sup>9-12</sup> El monitoreo intraoperatorio del nervio (IONM) reduce el riesgo de lesión del NLR, especialmente en cirugías complejas.<sup>9</sup> La hemorragia postoperatoria y los hematomas son poco frecuentes pero graves, con una incidencia del 0.1% al 1%.<sup>13</sup> Los hematomas pueden obstruir la vía aérea, lo que requiere intervención urgente.<sup>14-16</sup> Una hemostasia adecuada y una técnica quirúrgica cuidadosa minimizan este riesgo. Las infecciones del sitio quirúrgico son infrecuentes (0.3% al 2%), pero pueden causar abscesos y prolongar la hospitalización.<sup>17-19</sup> El hipotiroidismo es inevitable tras una tiroidectomía total, lo que requiere terapia sustitutiva con levotiroxina de por vida para prevenir el mixedema y alteraciones metabólicas.<sup>20-23</sup>

Los entornos de gran altitud complican el manejo postoperatorio. Cusco, ubicado a 3,600 metros sobre el nivel del mar, representa un desafío debido a la hipoxia, que interfiere con la cicatrización y la función inmunológica, aumentando el riesgo de infección y retraso en la recuperación.<sup>24,25</sup> Diversos estudios han evidenciado estancias hospitalarias prolongadas y tasas más altas de complicaciones en pacientes quirúrgicos en altitudes elevadas.<sup>26</sup> El metabolismo de los medicamentos, incluidos analgésicos y anestésicos, también puede verse alterado.<sup>27,28</sup> Asimismo, el metabolismo del calcio puede modificarse en altitudes elevadas, afectando la secreción de hormona paratiroidea y complicando el manejo de la hipocalcemia.<sup>29,30</sup> De igual modo, el manejo de la vía aérea tras hematomas se vuelve más complejo en ambientes hipóxicos.<sup>33</sup>

Considerando estos factores, el presente estudio evalúa las complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a tiroidectomía total en regiones de gran altitud como Cusco. Nuestra hipótesis plantea que las complicaciones ocurren con mayor frecuencia y con características diferentes en estos pacientes. El objetivo principal es evaluar la incidencia y naturaleza de las complicaciones en un hospital de tercer nivel en Cusco; el objetivo secundario es identificar factores de riesgo específicos asociados a una mayor tasa de complicaciones en este entorno particular. Los hallazgos ofrecerán una mejor comprensión del manejo quirúrgico tiroideo en altitudes elevadas y contribuirán al desarrollo de estrategias clínicas más efectivas.

## MÉTODOS

### Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, basado en el análisis secundario de historias clínicas.

### Población y muestra

Se incluyeron un total de 85 pacientes sometidos a tiroidectomía total en el Hospital Antonio Lorena de Cusco, Perú, entre los años 2014 y 2024. Los criterios de inclusión fueron: pacientes entre 18 y 80 años, con registros clínicos completos y diagnóstico de enfermedades tiroideas benignas o malignas. Se excluyeron los casos con información incompleta.

### Procedimientos

Se revisaron las historias clínicas físicas y electrónicas disponibles en el archivo central del hospital. Se elaboró una hoja de recolección de datos que incluyó variables como: edad, sexo, comorbilidades, tipo de intervención quirúrgica, duración de la cirugía, presencia de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias. Las complicaciones evaluadas fueron: hipocalcemia, lesión del nervio laríngeo recurrente (NLR), hemorragia, infecciones del sitio quirúrgico e hipotiroidismo.

### Análisis de datos

Se utilizaron estadísticas descriptivas para el análisis de las variables. Las variables categóricas se presentaron en frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), mientras que las variables continuas se expresaron mediante medidas de tendencia central. El procesamiento de los datos se realizó utilizando el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 26.

### Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Antonio Lorena del Cusco. Los datos de los pacientes fueron anonimizados para proteger su identidad y se siguieron las pautas éticas establecidas por la Declaración de Helsinki (2013). A pesar de las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo, esta investigación busca aportar evidencia relevante sobre la incidencia y los factores de riesgo asociados a complicaciones postoperatorias de la tiroidectomía total.

### RESULTADOS

Un total de 85 pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total, con una edad promedio de  $45 \pm 12$  años. La distribución por edades fue la siguiente: el 11.8% tenía menos de 30 años, el 52.9% se encontraba entre los 30 y 50 años, y el 35.3% tenía más de 50 años (Tabla 1). La mayoría de los pacientes eran de sexo femenino (69.4%), mientras que el 30.6% eran hombres. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (24.7%), diabetes mellitus (17.6%) y enfermedades cardiovasculares (7.1%) (Tabla I).

Con respecto a las indicaciones quirúrgicas, el 82.4% de los pacientes fue intervenido por cáncer de tiroides, el 8.2% por bocio multinodular y el 4.7% por hipertiroidismo no controlado. La mayoría de las cirugías fueron tiroidectomías totales (95.3%), con una duración

**Tabla I.** Variables demográficas

VARIABLE	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE (%)
<b>Edad media</b>	45 ± 12 years	
<b>Rango de edad</b>		
• <30 años	10	11.8%
• 30-50 años	45	52.9%
• >50 años	30	35.3%
<b>Sexo</b>		
• Femenino	59	69.4%
• Masculino	26	30.6%
<b>Comorbidities</b>		
• Hipertensión	21	24.7%
• Diabetes mellitus	15	17.6%
• Enfermedades cardiovasculares	6	7.1%
• Otros	18	21.2%

promedio de  $120 \pm 30$  minutos. Las complicaciones intraoperatorias fueron poco frecuentes, registrándose lesión accidental del nervio laríngeo recurrente (NLR) en el 2.4% de los casos (Tabla II).

Las complicaciones postoperatorias incluyeron hipocalcemia transitoria en el 40% de los pacientes e hipocalcemia permanente en el 2.4%. La lesión del nervio laríngeo recurrente (NLR) se presentó en el 9.4% de los

casos, siendo temporal en el 8.2% y permanente en el 1.2%. El sangrado que requirió intervención ocurrió en el 1.2% de los pacientes, mientras que los hematomas menores se observaron en el 2.4%. Las infecciones del sitio quirúrgico fueron poco frecuentes: el 1.2% presentó infecciones superficiales y otro 1.2% desarrolló infecciones profundas (abscesos). El hipotiroidismo se observó en el 100% de los pacientes (Tabla III).

**Tabla II.** Variables quirúrgicas

VARIABLE	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE (%)
<b>Indicaciones quirúrgicas</b>		
• Cáncer de tiroides	70	82.4%
• Bocio multinodular	7	8.2%
• Enfermedad de Graves	4	4.7%
• Otras	4	4.7%
<b>Tipo de cirugía</b>		
• Tiroidectomía total	81	95.3%
• Tiroidectomía subtotal	4	4.7%
<b>Duración de la cirugía (minutos)</b>	$120 \pm 30$	
<b>Complicaciones intraoperatorias</b>		
• Lesión accidental del NLR	2	2.4%
• Sangrado excesivo	1	1.2%
• Otras complicaciones	4	4.7%

**Table III.** Postoperative Complications

VARIABLE	NUMBER OF CASES	PERCENTAGE (%)
<b>Hipocalcemia</b>		
• Hipocalcemia transitoria	34	40%
• Hipocalcemia permanente	2	2.4%
<b>Lesión del nervio laríngeo recurrente</b>		
• Lesión temporal	7	8.2%
• Lesión permanente	1	1.2%
<b>Hemorragia / Hematoma postoperatorio</b>		
• Hemorragia que requirió intervención	1	1.2%
• Hematoma menor	2	2.4%
<b>Infecciones del sitio quirúrgico</b>		
• Infección superficial	1	1.2%
• Infección profunda (absceso)	1	1.2%
<b>Hipotiroidismo</b>	85	100%

La estancia hospitalaria media postoperatoria fue de  $4.2 \pm 1.1$  días. La mayoría de los pacientes (64.7%) permaneció entre 3 y 5 días, el 14.1% fue dado de alta en menos de 3 días y el 21.2% requirió más de 5 días para su recuperación (Tabla IV).

El tratamiento postoperatorio incluyó la suplementación con calcio en el 80% de los casos, y el 91.8% de los pacientes fueron monitoreados para medir los niveles de calcio. Se administró levotiroxina a todos los pacientes, y el 65.9% recibió suplementación con vitamina D como parte de su manejo postoperatorio (Tabla V).

## DISCUSIÓN

En este estudio, evaluamos la incidencia y los factores asociados con las complicaciones postoperatorias después de la tiroidectomía total en 85 pacientes del Hospital Antonio Lorena en Cusco, Perú. Nuestros hallazgos proporcionan información importante sobre los resultados de la tiroidectomía en un contexto de gran altitud, que puede diferir de los de altitudes más bajas debido a las condiciones fisiológicas únicas. La edad media de los pacientes fue de  $45 \pm 12$  años, siendo la mayoría de ellos de entre 30 y 50 años, lo cual es consistente con otros estudios en los que la tiroidectomía es común en adultos de mediana edad.<sup>34</sup> La mayoría fueron mujeres (69.4%), lo que refleja la mayor prevalencia de enfermedades tiroideas en mujeres, especialmente condiciones como el bocio multinodular y el cáncer de

tiroides.<sup>35</sup> Curiosamente, el 82.4% de las cirugías fueron por cáncer de tiroides, una proporción más alta en comparación con otros estudios en los que predominan las condiciones benignas.<sup>36</sup> Esto podría reflejar diferencias regionales en la prevalencia del cáncer de tiroides y el acceso a la atención médica. La mayoría de las cirugías fueron tiroidectomías totales (95.3%), lo cual se alinea con las guías actuales para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides.<sup>37</sup>

Respecto a las complicaciones postoperatorias, el 40% de los pacientes presentó hipocalcemia transitoria, lo que es consistente con la literatura, donde la hipocalcemia transitoria ocurre en el 20%-50% de los casos.<sup>38</sup> Los cambios relacionados con la altitud en el metabolismo del calcio pueden haber contribuido a esta mayor incidencia.<sup>39</sup> La hipocalcemia permanente ocurrió en el 2.4%, similar al 1%-3% reportado en otros estudios.<sup>9</sup> La tasa más baja de hipocalcemia permanente sugiere la eficacia de las técnicas intraoperatorias y de la suplementación con calcio.

La lesión del nervio laríngeo recurrente (NLR) se observó en el 9.4% de los pacientes, con un 8.2% de lesiones temporales y un 1.2% de lesiones permanentes. Esta tasa es ligeramente superior al 3%-10% de lesiones temporales y al 0.5%-2% de lesiones permanentes típicamente reportadas.<sup>40</sup> La mayor tasa de lesiones del NLR podría atribuirse a la complejidad de las cirugías, especialmente en pacientes con tumores

**Tabla IV.** Duración de la estancia hospitalaria

VARIABLE	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE (%)
Estancia postoperatoria media	$4.2 \pm 1.1$ días	
Estancia < 3 días	12	14.1%
Estancia 3-5 días	55	64.7%
Estancia > 5 días	18	21.2%

**Tabla V.** Tratamiento postoperatorio

VARIABLE	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE (%)
Suplementación con calcio	68	80%
Tratamiento con levotiroxina	85	100%
Monitoreo de calcio	78	91.8%
Uso de vitamina D	56	65.9%

tiroideos grandes o avanzados. La ausencia de monitoreo intraoperatorio del nervio (IONM, por sus siglas en inglés) en nuestra institución también pudo haber contribuido, ya que el IONM reduce las lesiones del NLR, especialmente en cirugías complejas.<sup>41</sup>

La hemorragia postoperatoria o el hematoma se presentaron en el 3.6%, lo que es consistente con las complicaciones raras pero graves observadas en el 0.1%-1% de los casos.<sup>13</sup> Los hematomas menores (2.4%) estuvieron dentro de los rangos esperados y generalmente no requirieron intervención significativa. Las infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) fueron raras (2.4%), lo que es similar a otros estudios donde las ISQ son infrecuentes, con un rango de 0.3%-2%.<sup>19</sup> Esto sugiere que las prácticas de control de infecciones y esterilidad fueron efectivas.

La estancia promedio postoperatoria fue de  $4.2 \pm 1.1$  días, con el 64.7% de los pacientes permaneciendo entre 3 y 5 días, lo cual está en línea con los tiempos típicos de recuperación. Se observaron estancias más cortas (14.1%) y más largas (21.2%), probablemente debido a complicaciones o comorbilidades. El cuidado postoperatorio siguió las mejores prácticas, con el 80% de los pacientes recibiendo suplementación con calcio y el 91.8% siendo monitoreados para niveles de calcio, conforme a los estándares actuales.<sup>4</sup> La terapia con levotiroxina fue administrada a todos los pacientes, como se requiere después de la tiroidectomía total para mantener el eutiroxismo.<sup>21</sup> La suplementación con vitamina D fue proporcionada al 65.9% de los pacientes, de acuerdo con las guías que la recomiendan para mejorar la absorción de calcio y prevenir la hipocalcemia postquirúrgica.<sup>42</sup>

Si bien este estudio proporciona datos valiosos, existen limitaciones. El diseño retrospectivo puede introducir sesgos, como la falta de datos completos. Los hallazgos tampoco pueden generalizarse a poblaciones fuera de regiones de gran altitud como Cusco, ya que la altitud podría afectar la recuperación y las tasas de complicaciones. El impacto de la altitud en los resultados de la cirugía tiroidea justifica estudios adicionales, ya que podría alterar el metabolismo del calcio y los tiempos de recuperación.<sup>39</sup> Además, la falta de monitoreo intraoperatorio del nervio en nuestra institución podría explicar la mayor tasa de lesiones del NLR en

comparación con estudios que utilizan esta técnica.<sup>41</sup> Los estudios prospectivos futuros que comparen los resultados en diferentes altitudes y con monitoreo del nervio podrían proporcionar una comprensión más clara de los factores que influyen en las complicaciones postoperatorias en la cirugía tiroidea.

#### AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría expresar nuestro más sincero agradecimiento al personal administrativo, médicos y enfermeras del Hospital Antonio Lorena en Cusco, especialmente a aquellos que facilitaron el acceso a los registros médicos y brindaron su apoyo a lo largo del estudio. Su colaboración fue esencial para el éxito de esta investigación.

#### CONCLUSIONES

Este estudio es el primero en explorar las complicaciones postoperatorias tras la tiroidectomía total en Cusco, Perú, una región de gran altitud a 3,600 metros sobre el nivel del mar. Destaca hallazgos clave, como una incidencia del 40% de hipocalcemia transitoria, con tasas menores de lo esperado de hipocalcemia permanente (2.4%) y daño al nervio laríngeo recurrente (1.2%). Estos resultados sugieren que técnicas quirúrgicas efectivas y un adecuado manejo postoperatorio pueden minimizar las complicaciones incluso en entornos de alta altitud.

El estudio es novedoso al examinar cómo las condiciones de alta altitud podrían impactar la recuperación postoperatoria, particularmente en lo que respecta al metabolismo del calcio y la cicatrización. Los cambios fisiológicos alterados a gran altitud podrían influir en las tasas de complicaciones y los tiempos de recuperación, un área que sigue siendo poco explorada en la literatura sobre cirugía tiroidea. Esta investigación abre la puerta a futuros estudios sobre los efectos de la altitud en los resultados de la tiroidectomía.

En general, este estudio proporciona valiosos conocimientos sobre la cirugía tiroidea en regiones de gran altitud y fomenta una mayor investigación sobre cómo la altitud afecta los resultados quirúrgicos. Comprender estos factores puede mejorar el manejo perioperatorio y optimizar la atención al paciente en regiones similares a nivel mundial.

## REFERENCIAS

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *PubMed Central* [Internet]. 2016 [cited 2025 Mar 1]; Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4739132/>
2. Hu J, Zhao N, Kong R, Wang D, Sun B, Wu L. Total thyroidectomy as primary surgical management for thyroid disease: surgical therapy experience from 5559 thyroidectomies in a less-developed region. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2016 Jan 22 [cited 2025 Mar 4];14:20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4722660/>
3. Fassas S, Mamidi I, Lee R, Pasick L, et al. Postoperative complications after thyroidectomy: time course and incidence before discharge. *PubMed* [Internet]. 2021 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33360304/>
4. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *PubMed Central* [Internet]. 1998 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9606288/>
5. Sturniolo G, Lo Schiavo MG, Tonante A, D'Alia C, Bonanno L. Hypocalcemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a clinical biological study and surgical considerations. *PubMed* [Internet]. 2000 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12678507/>
6. Ning K, Yu Y, Zheng X, et al. Risk factors of transient and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *PMC* [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11326036/>
7. Alhefdhi A, Mazeh H, Chen H. Role of postoperative vitamin D and/or calcium routine supplementation in preventing hypocalcemia after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *PMC* [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3662844/>
8. Arer IM, Kus M, Akkapulu N, et al. Prophylactic oral calcium supplementation therapy to prevent early post-thyroidectomy hypocalcemia and evaluation of postoperative parathyroid hormone levels to detect hypocalcemia: A prospective randomized study. *Int J Surg* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Mar 4];38:9–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919116312080>
9. Hayward NJ, Grodski S, Yeung M, et al. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery: a review. *PubMed* [Internet]. 2012 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989215/>
10. Röher HD, Goretzki PE, Hellmann P, Witte J. [Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy]. *Chirurg* [Internet]. 1999 Sep;70(9):999–1010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10501664/>
11. Zakaria HM, Al Awad NA, Al Kreedes AS, Al-Mulhim AMA, Al-Sharway MA, Hadi MA, et al. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery. *Oman Med J* [Internet]. 2011 Jan [cited 2025 Mar 4];26(1):34–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3191623/>
12. Mohil RS, Desai P, Narayan N, Sahoo M, Bhatnagar D, Venkatachalam V. Recurrent laryngeal nerve and voice preservation: routine identification and appropriate assessment – two important steps in thyroid surgery. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2011 Jan [cited 2025 Mar 4];93(1):49–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293272/>
13. Iliff HA, El-Boghdady K, Ahmad I, et al. Management of haematoma after thyroid surgery: systematic review and multidisciplinary consensus guidelines from the Difficult Airway Society, the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons and the British Association of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. *PMC* [Internet]. 2021 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9291554/>
14. Zhang X, Du W, Fang Q. Risk factors for postoperative haemorrhage after total thyroidectomy: clinical results based on 2,678 patients. *PMC* [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5539252/>
15. Carcoforo P, Sibilla MG, Koleva Radica M. Cervical hematoma and wound complications. In: Testini M, Gurrado A, editors. *Thyroid Surgery* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2024 [cited 2025 Mar 4]. p. 155–60. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-31146-8\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-031-31146-8_17)
16. Thakkar K, Nwangene NL, Maharjan R, Francis S, Carredo CKC, Dahal R, et al. A comprehensive management of neck hematoma in post-thyroidectomy



- patient for papillary thyroid cancer: a case report. *Cureus* [Internet]. 2023 Jul 30 [cited 2025 Mar 4];15(7):e42689. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10464918/>
17. Shaha A, Jaffe BM. Complications of thyroid surgery performed by residents - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3194837/>
  18. Huang X, Huang K, Zhang Y, Zhou L, Wu F, Qian S, et al. Risk factors for surgical site infection following thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg* [Internet]. 2024 Nov 30 [cited 2025 Mar 4];13(11):2010–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11635573/>
  19. Dionigi G, Rovera F, Boni L, et al. Surgical site infections after thyroidectomy. *Surg Infect* [Internet]. 2006 [cited 2025 Mar 4]. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2006.7.s2-117>
  20. Duntas LH, Jonklaas J. Levothyroxine dose adjustment to optimise therapy throughout a patient's lifetime. *PMC* [Internet]. 2019 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6822824/>
  21. Miccoli P, Materazzi G, Rossi L. Levothyroxine therapy in thyroidectomized patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2025 Mar 4];11:626268. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7878675/>
  22. Bocale R, Desideri G, Barini A, D'Amore A, Boscherini M, Necozone S, et al. Long-term adherence to levothyroxine replacement therapy in thyroidectomized patients. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Jan [cited 2025 Mar 4];11(15):4296. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/15/4296>
  23. Sharma PK. Complications of thyroid surgery: practice essentials, overview, bleeding. *Medscape* [Internet]. 2024 Mar 18 [cited 2025 Mar 4]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/852184-overview?form=fpf>
  24. Khan NZ, Hamaway SN, Weisberg MD, Horn AR, Vakharia RM, Razi AE. A higher altitude is associated with increased incidence of infections following primary total hip arthroplasty. *Hip Pelvis* [Internet]. 2021 Dec [cited 2025 Mar 4];33(4):219–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8654588/>
  25. Al-Sawat A, Fayoumi N, Alosaimi MA, Alhamyani AS, Aljuaid AM, Alnefaie AM, et al. The effect of high altitude on short-term outcomes of post-hemorrhoidectomy. *Cureus* [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 4];15(1):e33873. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9933788/>
  26. Shang K, Xia Z, Ye X, Li Z, Gong C. Positive end-expiratory pressure and risk of postoperative pulmonary complications in patients living at high altitudes and undergoing surgery at low altitudes: a single-centre, retrospective observational study in China. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Jun 14 [cited 2025 Mar 4];12(6):e057698. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9198711/>
  27. Bishop RA, Litch JA, Stanton JM. Ketamine anesthesia at high altitude. *High Alt Med Biol*. 2000;1(2):111–4.
  28. Yu X, Zhou Y, Zheng X, Shao S, He H. Clinical efficacy of intravenous anesthesia on breast segmental surgery and its effects on oxidative stress response and hemodynamics of patients. *Exp Ther Med* [Internet]. 2021 Jan [cited 2025 Mar 4];21(1):11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7678611/>
  29. Von Wolff M, Nakas CT, Tobler M, Merz TM, Hilty MP, Veldhuis JD, et al. Adrenal, thyroid and gonadal axes are affected at high altitude. *Endocr Connect* [Internet]. 2018 Aug 29 [cited 2025 Mar 4];7(10):1081–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198189/>
  30. Chen P, Liu Y, Liu W, Wang Y, Liu Z, Rong M. Impact of high-altitude hypoxia on bone defect repair: a review of molecular mechanisms and therapeutic implications. *Front Med* [Internet]. 2022 May 10 [cited 2025 Mar 4];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.842800/full>
  31. Nelson KL, Hinson AM, Lawson BR, Middleton D, Bodenner DL, Stack BC. Postoperative Calcium Management in Same-Day Discharge Thyroid and Parathyroid Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2016 May;154(5):854–60. Available from: <https://aao-hnsfjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0194599816631732>
  32. Slonimsky G, Goldenberg D. Postoperative Calcium Management. In: Singer MC, Terris DJ, editors. *Innovations in Modern Endocrine Surgery* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cited 2025 Mar 4]. p. 283–93. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-73951-5\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-030-73951-5_21)
  33. Hodnick R, Cohen ML, Loehner JB, Mazzanti J. Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of Pediatric High Altitude Pulmonary Edema: A Case Study. *Wilderness & Environmental Medicine* [Internet]. 2024

- Mar 1 [cited 2025 Mar 4];35(1):78–81. Available from: <https://doi.org/10.1177/10806032231222003>
34. Kim YA, Park YJ. Prevalence and Risk Factors of Subclinical Thyroid Disease. *Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Mar 14 [cited 2025 Mar 4];29(1):20–9. Available from: <http://e-nm.org/journal/view.php?doi=10.3803/EnM.2014.29.1.20>
  35. Papaleontiou M, Hughes DT, Guo C, Banerjee M, Haymart MR. Population-Based Assessment of Complications Following Surgery for Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Apr 28 [cited 2025 Mar 4];102(7):2543–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505192/>
  36. Ludwig B, Ludwig M, Dziekiewicz A, Mikuła A, Cisek J, Biernat S, et al. Modern Surgical Techniques of Thyroidectomy and Advances in the Prevention and Treatment of Perioperative Complications. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 May 26 [cited 2025 Mar 4];15(11):2931. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10251895/>
  37. Preda VA, Tamara C Preda, Learoyd DL. Thyroid cancer: an update on diagnosis and management. *Endocrinology Today* [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 4];20. Available from: <https://endocrinology.medicinetoday.com.au/et/2017/april/feature-article/thyroid-cancer-update-diagnosis-and-management>
  38. Puzziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, Perigli G, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Mar 4];47(2):537–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0209-y>
  39. Fitzpatrick TH, Magister MJ, Browne JD, Waltonen JD, Henderson BB, Patwa HS, et al. Impact of outcomes data on the management of postoperative hypocalcemia in head and neck endocrine surgery patients. *American Journal of Otolaryngology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Mar 4];41(4):102477. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196070920301599>
  40. Liu YC, Shen CL, Fu ZY, Zhang YC, Han YX, Chen BJ, et al. Effectiveness of the recurrent laryngeal nerve monitoring during endoscopic thyroid surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* [Internet]. 2023 Jun 14 [cited 2025 Mar 4];109(7):2070–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10389580/>
  41. Ling Y, Zhao J, Zhao Y, Li K, Wang Y, Kang H. Role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid and parathyroid surgery. *J Int Med Res* [Internet]. 2020 Sep 22 [cited 2025 Mar 4];48(9):0300060520952646. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7513400/>
  42. Alhefdhi A, Mazeh H, Chen H. Role of Postoperative Vitamin D and/or Calcium Routine Supplementation in Preventing Hypocalcemia After Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist* [Internet]. 2013 May [cited 2025 Mar 4];18(5):533–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662844/>

# POSTOPERATIVE OUTCOMES OF TOTAL THYROIDECTOMY IN CUSCO, PERU: INSIGHTS FROM A HIGH-ALTITUDE REGION

YURI ANDRÉ RAMÍREZ PALIZA<sup>2,3,4,A</sup>, YURI PATRICK RAMÍREZ CHACÓN<sup>1,B,C\*</sup>

1 Hospital Antonio Lorena, Cusco, Perú.

2 Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

a. Estudiante de Medicina Humana

b. Cirujano Oncólogo

## Abstract

**Introduction:** Total thyroidectomy is a common procedure in the treatment of thyroid diseases. However, geographical factors such as high altitude may influence postoperative outcomes.

**Objective:** To evaluate the incidence of postoperative complications following total thyroidectomy and identify associated risk factors in a high-altitude setting in Cusco, Peru.

**Methods:** This was a retrospective and observational study based on the review of medical records from 85 patients who underwent total thyroidectomy at Hospital Antonio Lorena between 2014 and 2024. Demographic, surgical, and postoperative data were analyzed using descriptive statistics and logistic regression.

**Results:** The mean age was  $45 \pm 12$  years, with a predominance of female patients (69.4%). Thyroid cancer (82.4%) was the most common surgical indication. The overall complication rate was 47.1%, with transient hypocalcemia being the most frequent (40%). Permanent hypocalcemia occurred in 2.4% of cases, and recurrent laryngeal nerve injury in 9.4%. Postoperative hemorrhage (1.2%) and surgical site infections (2.4%) were rare. The average hospital stay was  $4.2 \pm 1.1$  days. Calcium supplementation was required in 80% of patients, and all received levothyroxine.

**Conclusion:** Total thyroidectomy can be safely performed in high-altitude regions, with mostly transient complications. The findings suggest that altitude may influence the complication profile, highlighting the need for further research on its impact on surgical outcomes.

**Keywords:** Total thyroidectomy; postoperative outcomes; thyroid neoplasm

---

\* Correo electrónico: yurich12343@gmail.com

## INTRODUCTION

Total thyroidectomy is a common procedure for benign and malignant thyroid diseases, such as multinodular goiter, Graves' disease, and differentiated thyroid carcinoma.<sup>1,2</sup> Despite its effectiveness, postoperative complications are a major concern, affecting both short- and long-term outcomes.<sup>3</sup> Hypocalcemia is a frequent complication, typically caused by parathyroid injury or devascularization. Transient hypocalcemia occurs in 20%-50% of cases, while permanent hypoparathyroidism affects 1%-3%.<sup>4,5</sup> Risk factors include the extent of thyroidectomy, preoperative vitamin D deficiency, and parathyroid autotransplantation.<sup>6</sup> Calcium supplementation and intraoperative parathyroid preservation can reduce these risks.<sup>7,8</sup>

Recurrent laryngeal nerve (RLN) injury can lead to voice changes, aspiration, or respiratory distress. Temporary RLN palsy occurs in 3%-10% of cases, and permanent injury in 0.5%-2%.<sup>9-12</sup> Intraoperative nerve monitoring (IONM) reduces RLN injury, especially in complex surgeries.<sup>9</sup> Postoperative hemorrhage and hematomas are rare but serious, occurring in 0.1%-1% of cases.<sup>13</sup> Hematomas can obstruct the airway, requiring urgent intervention.<sup>14-16</sup> Proper hemostasis and careful surgical technique minimize this risk. Surgical site infections are uncommon (0.3%-2%), but they can cause abscesses and extended hospital stays.<sup>17-19</sup> Hypothyroidism is inevitable after total thyroidectomy, requiring lifelong levothyroxine therapy to prevent myxedema and metabolic disturbances.<sup>20-23</sup>

High-altitude environments complicate postoperative care. Cusco, at 3,600 meters above sea level, poses challenges due to hypoxia, which impairs wound healing and immune function, increasing infection risk and delayed recovery.<sup>24,25</sup> Studies show longer hospital stays and higher complication rates in high-altitude surgical patients.<sup>26</sup> Medication metabolism, including pain relievers and anesthetics, can also be altered.<sup>27,28</sup> Calcium metabolism may be affected at high altitudes, altering parathyroid hormone secretion and complicating hypocalcemia management.<sup>29,30</sup> Similarly, airway management after hematomas is more challenging in hypoxic environments.<sup>33</sup>

Given these factors, this study assesses postoperative complications in thyroidectomy patients from high-altitude regions like Cusco. We hypothesize that complications occur more frequently and with altered

characteristics in these patients. The primary objective is to evaluate the incidence and nature of complications at a tertiary hospital in Cusco, while the secondary objective is to identify specific risk factors for higher complication rates in this unique environment. Findings will provide insights into managing thyroid surgery at high altitudes and contribute to better clinical strategies.

## METHODS

### Study Design

This cross-sectional, retrospective, observational, and descriptive study was based on secondary analysis of medical records.

### Population and Sample

A total of 85 patients who underwent total thyroidectomy at Antonio Lorena Hospital in Cusco, Peru, between 2014 and 2024 were included. Eligible participants were patients aged 18 to 80 years with complete medical records and a diagnosis of either benign or malignant thyroid disease. Cases with incomplete information were excluded.

### Procedures

Medical records were reviewed from the hospital's central physical and electronic archives. A data collection sheet was created, including the following variables: age, sex, comorbidities, type and duration of surgery, intraoperative complications, and postoperative complications. The postoperative complications evaluated were hypocalcemia, recurrent laryngeal nerve (RLN) injury, hemorrhage, surgical site infections, and hypothyroidism.

### Data Analysis

Descriptive statistics were used for the analysis of the variables. Categorical variables were reported as absolute and relative frequencies (percentages), and continuous variables were expressed as means. Data were processed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26.

### Ethical Considerations

The study was approved by the Ethics Committee of Antonio Lorena Hospital. Patient data were anonymized to protect confidentiality, and the study adhered to the ethical guidelines outlined in the Declaration of Helsinki (2013). Despite potential limitations such as incomplete

data due to the retrospective design, this research aims to provide valuable insights into the incidence and risk factors of postoperative complications following total thyroidectomy. The findings aim to improve clinical practice and patient care locally, with implications for similar healthcare contexts.

**RESULTS**

A total of 85 patients underwent total thyroidectomy, with a mean age of 45 ± 12 years. The age distribution was as follows: 11.8% were under 30, 52.9% between 30 and 50, and 35.3% over 50 (Table I). Most patients

were female (69.4%), while 30.6% were male. The most common comorbidities were hypertension (24.7%), diabetes (17.6%), and cardiovascular diseases (7.1%) (Table I).

Regarding surgical indications, 82.4% of patients underwent surgery for thyroid cancer, 8.2% for multinodular goiter, and 4.7% for uncontrolled hyperthyroidism. Most surgeries were total thyroidectomies (95.3%), with a mean duration of 120 ± 30 minutes. Intraoperative complications were rare, with accidental RLN injury occurring in 2.4% of cases (Table II).

**Table I.** Demographic Variables

VARIABLE	NUMBER OF CASES	PERCENTAGE (%)
<b>Mean Age</b>	45 ± 12 years	
<b>Age Range</b>		
• <30 years	10	11.8%
• 30-50 years	45	52.9%
• >50 years	30	35.3%
<b>Sex</b>		
• Female	59	69.4%
• Male	26	30.6%
<b>Comorbidities</b>		
• Hypertension	21	24.7%
• Diabetes	15	17.6%
• Cardiovascular Diseases	6	7.1%
• Other	18	21.2%

**Table II.** Surgical Variables

VARIABLE	NUMBER OF CASES	PERCENTAGE (%)
<b>Indications for Surgery</b>		
• Thyroid Cancer	70	82.4%
• Multinodular Goiter	7	8.2%
• Graves' Disease	4	4.7%
• Other	4	4.7%
<b>Type of Surgery</b>		
• Total Thyroidectomy	81	95.3%
• Subtotal Thyroidectomy	4	4.7%
<b>Duration of Surgery (minutes)</b>	120 ± 30	
<b>Intraoperative Complications</b>		
• Accidental Recurrent Laryngeal Nerve Injury	2	2.4%
• Excessive Bleeding	1	1.2%
• Other Complications	4	4.7%

Postoperative complications included transient hypocalcemia in 40% of patients and permanent hypocalcemia in 2.4%. Recurrent laryngeal nerve injury occurred in 9.4% of patients, with 8.2% having temporary injury and 1.2% permanent injury. Hemorrhage requiring intervention occurred in 1.2%, and minor hematomas in 2.4%. Surgical site infections were rare, with 1.2% of patients experiencing superficial infections and 1.2% developing deep infections (abscesses). Hypothyroidism was observed in 100% of patients (Table III).

The mean postoperative hospital stay was  $4.2 \pm 1.1$  days. The majority of patients (64.7%) stayed between 3 to 5 days, with 14.1% discharged in less than 3 days, and 21.2% requiring more than 5 days for recovery (Table IV).

Postoperative treatment included calcium supplementation in 80% of cases, and 91.8% of patients were monitored for calcium levels. Levothyroxine was administered to all patients, and 65.9% received vitamin D supplementation as part of their postoperative management (Table V).

**Table III.** Postoperative Complications

VARIABLE	NUMBER OF CASES	PERCENTAGE (%)
<b>Hypocalcemia</b>		
• Transient Hypocalcemia	34	40%
• Permanent Hypocalcemia	2	2.4%
<b>Recurrent Laryngeal Nerve Injury</b>		
• Temporary Injury	7	8.2%
• Permanent Injury	1	1.2%
<b>Postoperative Hemorrhage / Hematoma</b>		
• Hemorrhage Requiring Intervention	1	1.2%
• Minor Hematoma	2	2.4%
<b>Surgical Site Infections</b>		
• Superficial Infection	1	1.2%
• Deep Infection (Abscess)	1	1.2%
<b>Hypothyroidism</b>	85	100%

**Table IV.** Length of Hospital Stay

VARIABLE	NUMBER OF CASES	PERCENTAGE (%)
<b>Mean Postoperative Stay</b>	$4.2 \pm 1.1$ days	
<b>Stay &lt; 3 days</b>	12	14.1%
<b>Stay 3-5 days</b>	55	64.7%
<b>Stay &gt; 5 days</b>	18	21.2%

**Table V.** Postoperative Treatment

VARIABLE	NUMBER OF CASES	PERCENTAGE (%)
<b>Calcium Supplementation</b>	68	80%
<b>Levothyroxine Treatment</b>	85	100%
<b>Calcium Monitoring</b>	78	91.8%
<b>Vitamin D Use</b>	56	65.9%

## DISCUSSION

In this study, we evaluated the incidence and factors associated with postoperative complications following total thyroidectomy in 85 patients at Antonio Lorena Hospital in Cusco, Peru. Our findings offer important insights into thyroidectomy outcomes in a high-altitude context, which may differ from those at lower altitudes due to the unique physiological conditions. The mean age of patients was  $45 \pm 12$  years, with most being in the 30-50 age range, consistent with other studies where thyroidectomy is common in middle-aged adults.<sup>34</sup> The majority were female (69.4%), reflecting the higher prevalence of thyroid disease in women, especially conditions like multinodular goiter and thyroid cancer.<sup>35</sup> Interestingly, 82.4% of surgeries were for thyroid cancer, a higher proportion compared to other studies where benign conditions are more common.<sup>36</sup> This could reflect regional differences in the prevalence of thyroid cancer and access to healthcare. Most surgeries were total thyroidectomies (95.3%), aligning with current guidelines for differentiated thyroid cancer.<sup>37</sup>

Regarding postoperative complications, 40% of patients had transient hypocalcemia, consistent with literature where transient hypocalcemia occurs in 20%-50% of cases.<sup>38</sup> Altitude-related changes in calcium metabolism may have contributed to this higher incidence.<sup>39</sup> Permanent hypocalcemia occurred in 2.4%, similar to the reported 1%-3% in other studies.<sup>9</sup> The lower rate of permanent hypocalcemia suggests effective intraoperative techniques and calcium supplementation.

Recurrent laryngeal nerve (RLN) injury was noted in 9.4% of patients, with 8.2% having temporary and 1.2% permanent injury. This rate is slightly higher than the typical 3%-10% for temporary injury and 0.5%-2% for permanent injury (40). The increased RLN injury rate may be attributed to the complexity of surgeries, particularly in patients with large or advanced thyroid tumors. The absence of intraoperative nerve monitoring (IONM) at our institution might also have contributed, as IONM reduces RLN injury, especially in complex surgeries.<sup>41</sup>

Postoperative hemorrhage or hematoma occurred in 3.6%, consistent with the rare but serious complications seen in 0.1%-1% of cases.<sup>13</sup> Minor hematomas (2.4%) were within expected ranges and generally required no significant intervention. Surgical site infections (SSIs) were rare (2.4%), similar to other studies where SSIs are infrequent, ranging from 0.3%-2%.<sup>19</sup> This suggests that

infection control and sterility practices were effective.

The average postoperative hospital stay was  $4.2 \pm 1.1$  days, with 64.7% staying between 3 and 5 days, which aligns with typical recovery times. Shorter (14.1%) and longer stays (21.2%) were observed, likely due to complications or comorbidities. Postoperative care followed best practices, with 80% of patients receiving calcium supplementation and 91.8% monitored for calcium levels, in line with current standards.<sup>4</sup> Levothyroxine therapy was given to all patients, as required after total thyroidectomy to maintain euthyroidism.<sup>21</sup> Vitamin D supplementation was provided to 65.9% of patients, consistent with guidelines recommending it to enhance calcium absorption and prevent hypocalcemia post-surgery.<sup>42</sup>

While this study provides valuable data, there are limitations. The retrospective design may introduce biases, such as incomplete data. The findings may also not be generalizable to populations outside high-altitude regions like Cusco, as altitude could affect recovery and complication rates. Altitude's impact on thyroid surgery outcomes warrants further study, as it may alter calcium metabolism and recovery times.<sup>39</sup> Additionally, the lack of intraoperative nerve monitoring at our institution may explain the higher rate of RLN injury compared to studies using this technique.<sup>41</sup> Future prospective studies comparing outcomes across different altitudes and with nerve monitoring could provide a clearer understanding of factors influencing postoperative complications in thyroid surgery.

## Acknowledgments

We would like to thank the administrative staff, doctors, and nurses at Antonio Lorena Hospital in Cusco, especially those who facilitated access to medical records.

## CONCLUSIONS

This study is the first to explore postoperative complications following total thyroidectomy in Cusco, Peru, a high-altitude region at 3,600 meters above sea level. It highlights key findings, including a 40% incidence of transient hypocalcemia, with lower-than-expected rates of permanent hypocalcemia (2.4%) and recurrent laryngeal nerve injury (1.2%). These results suggest that effective surgical techniques and postoperative care can minimize complications even in challenging high-altitude environments.

The study is novel in examining how high-altitude conditions might impact postoperative recovery, particularly concerning calcium metabolism and healing. Altered physiological changes at high altitudes could influence complication rates and recovery times, an area that remains underexplored in thyroid surgery literature. This research opens the door for further studies on the effects of altitude on thyroidectomy outcomes.

Overall, this study provides valuable insights into thyroid surgery in high-altitude regions and encourages further investigation into how altitude affects surgical outcomes. Understanding these factors can improve perioperative management and enhance patient care in similar regions worldwide.

#### REFERENCES

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *PubMed Central* [Internet]. 2016 [cited 2025 Mar 1]; Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4739132/>
2. Hu J, Zhao N, Kong R, Wang D, Sun B, Wu L. Total thyroidectomy as primary surgical management for thyroid disease: surgical therapy experience from 5559 thyroidectomies in a less-developed region. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2016 Jan 22 [cited 2025 Mar 4];14:20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4722660/>
3. Fassas S, Mamidi I, Lee R, Pasick L, et al. Postoperative complications after thyroidectomy: time course and incidence before discharge. *PubMed* [Internet]. 2021 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33360304/>
4. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *PubMed Central* [Internet]. 1998 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9606288/>
5. Sturniolo G, Lo Schiavo MG, Tonante A, D'Alia C, Bonanno L. Hypocalcemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a clinical biological study and surgical considerations. *PubMed* [Internet]. 2000 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12678507/>
6. Ning K, Yu Y, Zheng X, et al. Risk factors of transient and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *PMC* [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11326036/>
7. Alhefdhi A, Mazeh H, Chen H. Role of postoperative vitamin D and/or calcium routine supplementation in preventing hypocalcemia after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *PMC* [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3662844/>
8. Arer IM, Kus M, Akkapulu N, et al. Prophylactic oral calcium supplementation therapy to prevent early post-thyroidectomy hypocalcemia and evaluation of postoperative parathyroid hormone levels to detect hypocalcemia: A prospective randomized study. *Int J Surg* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Mar 4];38:9–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919116312080>
9. Hayward NJ, Grodski S, Yeung M, et al. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery: a review. *PubMed* [Internet]. 2012 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989215/>
10. Röher HD, Goretzki PE, Hellmann P, Witte J. [Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy]. *Chirurg* [Internet]. 1999 Sep;70(9):999–1010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10501664/>
11. Zakaria HM, Al Awad NA, Al Kreedes AS, Al-Mulhim AMA, Al-Sharway MA, Hadi MA, et al. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery. *Oman Med J* [Internet]. 2011 Jan [cited 2025 Mar 4];26(1):34–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3191623/>
12. Mohil RS, Desai P, Narayan N, Sahoo M, Bhatnagar D, Venkatachalam V. Recurrent laryngeal nerve and voice preservation: routine identification and appropriate assessment – two important steps in thyroid surgery. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2011 Jan [cited 2025 Mar 4];93(1):49–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293272/>
13. Iliff HA, El-Boghdady K, Ahmad I, et al. Management of



- haematoma after thyroid surgery: systematic review and multidisciplinary consensus guidelines from the Difficult Airway Society, the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons and the British Association of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. *PMC* [Internet]. 2021 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9291554/>
14. Zhang X, Du W, Fang Q. Risk factors for postoperative haemorrhage after total thyroidectomy: clinical results based on 2,678 patients. *PMC* [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5539252/>
  15. Carcoforo P, Sibilla MG, Koleva Radica M. Cervical hematoma and wound complications. In: Testini M, Gurrado A, editors. *Thyroid Surgery* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2024 [cited 2025 Mar 4]. p. 155–60. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-31146-8\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-031-31146-8_17)
  16. Thakkar K, Nwangene NL, Maharjan R, Francis S, Carredo CKC, Dahal R, et al. A comprehensive management of neck hematoma in post-thyroidectomy patient for papillary thyroid cancer: a case report. *Cureus* [Internet]. 2023 Jul 30 [cited 2025 Mar 4];15(7):e42689. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10464918/>
  17. Saha A, Jaffe BM. Complications of thyroid surgery performed by residents - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3194837/>
  18. Huang X, Huang K, Zhang Y, Zhou L, Wu F, Qian S, et al. Risk factors for surgical site infection following thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg* [Internet]. 2024 Nov 30 [cited 2025 Mar 4];13(11):2010–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11635573/>
  19. Dionigi G, Rovera F, Boni L, et al. Surgical site infections after thyroidectomy. *Surg Infect* [Internet]. 2006 [cited 2025 Mar 4]. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2006.7.s2-117>
  20. Duntas LH, Jonklaas J. Levothyroxine dose adjustment to optimise therapy throughout a patient's lifetime. *PMC* [Internet]. 2019 [cited 2025 Mar 1]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6822824/>
  21. Miccoli P, Materazzi G, Rossi L. Levothyroxine therapy in thyroidectomized patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2025 Mar 4];11:626268. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7878675/>
  22. Bocale R, Desideri G, Barini A, D'Amore A, Boscherini M, Necozone S, et al. Long-term adherence to levothyroxine replacement therapy in thyroidectomized patients. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Jan [cited 2025 Mar 4];11(15):4296. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/15/4296>
  23. Sharma PK. Complications of thyroid surgery: practice essentials, overview, bleeding. *Medscape* [Internet]. 2024 Mar 18 [cited 2025 Mar 4]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/852184-overview?form=fpf>
  24. Khan NZ, Hamaway SN, Weisberg MD, Horn AR, Vakharia RM, Razi AE. A higher altitude is associated with increased incidence of infections following primary total hip arthroplasty. *Hip Pelvis* [Internet]. 2021 Dec [cited 2025 Mar 4];33(4):219–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8654588/>
  25. Al-Sawat A, Fayoumi N, Alosaimi MA, Alhamyani AS, Aljuaid AM, Alnefaie AM, et al. The effect of high altitude on short-term outcomes of post-hemorrhoidectomy. *Cureus* [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 4];15(1):e33873. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9933788/>
  26. Shang K, Xia Z, Ye X, Li Z, Gong C. Positive end-expiratory pressure and risk of postoperative pulmonary complications in patients living at high altitudes and undergoing surgery at low altitudes: a single-centre, retrospective observational study in China. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Jun 14 [cited 2025 Mar 4];12(6):e057698. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9198711/>
  27. Bishop RA, Litch JA, Stanton JM. Ketamine anesthesia at high altitude. *High Alt Med Biol*. 2000;1(2):111–4.
  28. Yu X, Zhou Y, Zheng X, Shao S, He H. Clinical efficacy of intravenous anesthesia on breast segmental surgery and its effects on oxidative stress response and hemodynamics of patients. *Exp Ther Med* [Internet]. 2021 Jan [cited 2025 Mar 4];21(1):11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7678611/>
  29. Von Wolff M, Nakas CT, Tobler M, Merz TM, Hilty MP, Veldhuis JD, et al. Adrenal, thyroid and gonadal axes are affected at high altitude. *Endocr Connect* [Internet]. 2018 Aug 29 [cited 2025 Mar 4];7(10):1081–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198189/>
  30. Chen P, Liu Y, Liu W, Wang Y, Liu Z, Rong M. Impact of high-altitude hypoxia on bone defect repair: a review of molecular mechanisms and therapeutic implications. *Front Med* [Internet]. 2022 May 10 [cited 2025 Mar

- 4];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.842800/full>
31. Nelson KL, Hinson AM, Lawson BR, Middleton D, Bodenner DL, Stack BC. Postoperative Calcium Management in Same-Day Discharge Thyroid and Parathyroid Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2016 May;154(5):854–60. Available from: <https://aao-hnsfjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0194599816631732>
  32. Slonimsky G, Goldenberg D. Postoperative Calcium Management. In: Singer MC, Terris DJ, editors. *Innovations in Modern Endocrine Surgery* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cited 2025 Mar 4]. p. 283–93. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-73951-5\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-030-73951-5_21)
  33. Hodnick R, Cohen ML, Loehner JB, Mazzanti J. Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of Pediatric High Altitude Pulmonary Edema: A Case Study. *Wilderness & Environmental Medicine* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Mar 4];35(1):78–81. Available from: <https://doi.org/10.1177/10806032231222003>
  34. Kim YA, Park YJ. Prevalence and Risk Factors of Subclinical Thyroid Disease. *Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Mar 14 [cited 2025 Mar 4];29(1):20–9. Available from: <http://e-enm.org/journal/view.php?doi=10.3803/EnM.2014.29.1.20>
  35. Papaleontiou M, Hughes DT, Guo C, Banerjee M, Haymart MR. Population-Based Assessment of Complications Following Surgery for Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Apr 28 [cited 2025 Mar 4];102(7):2543–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505192/>
  36. Ludwig B, Ludwig M, Dziekiewicz A, Mikuła A, Cisek J, Biernat S, et al. Modern Surgical Techniques of Thyroidectomy and Advances in the Prevention and Treatment of Perioperative Complications. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 May 26 [cited 2025 Mar 4];15(11):2931. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10251895/>
  37. Preda VA, Tamara C Preda, Learoyd DL. Thyroid cancer: an update on diagnosis and management. *Endocrinology Today* [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 4];20. Available from: <https://endocrinology.medicinetoday.com.au/et/2017/april/feature-article/thyroid-cancer-update-diagnosis-and-management>
  38. Puziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, Perigli G, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Mar 4];47(2):537–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0209-y>
  39. Fitzpatrick TH, Magister MJ, Browne JD, Waltonen JD, Henderson BB, Patwa HS, et al. Impact of outcomes data on the management of postoperative hypocalcemia in head and neck endocrine surgery patients. *American Journal of Otolaryngology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Mar 4];41(4):102477. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196070920301599>
  40. Liu YC, Shen CL, Fu ZY, Zhang YC, Han YX, Chen BJ, et al. Effectiveness of the recurrent laryngeal nerve monitoring during endoscopic thyroid surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* [Internet]. 2023 Jun 14 [cited 2025 Mar 4];109(7):2070–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10389580/>
  41. Ling Y, Zhao J, Zhao Y, Li K, Wang Y, Kang H. Role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid and parathyroid surgery. *J Int Med Res* [Internet]. 2020 Sep 22 [cited 2025 Mar 4];48(9):0300060520952646. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7513400/>
  42. Alhafdhi A, Mazeh H, Chen H. Role of Postoperative Vitamin D and/or Calcium Routine Supplementation in Preventing Hypocalcemia After Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist* [Internet]. 2013 May [cited 2025 Mar 4];18(5):533–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662844/>

APPENDIX

<i>Abbreviation</i>	<i>Full Term</i>
<b>RLN</b>	Recurrent Laryngeal Nerve
<b>IONM</b>	Intraoperative Nerve Monitoring
<b>STROBE</b>	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
<b>SSIs</b>	Surgical Site Infection

## PIELONEFRITIS XANTOGRANULOMATOSA. A PROPÓSITO DE UN CASO

MICAELA MONTALDI<sup>2\*</sup>, JUAN IGNACIO RODRIGUEZ LIA<sup>2</sup>, MICAELA SANDOVAL GUGGIA<sup>2</sup>, LUCÍA ANTUNES<sup>2-3</sup>, ANDRÉS TABORRO<sup>1</sup>, BERGALLO LAURA<sup>3</sup>, ANDALUZ WALTER<sup>4</sup>, GILL DANIELA<sup>1</sup>, TEGLIA OSVALDO<sup>1</sup>

1 Servicio de Infectología, Policlínico PAMI I, Sarmiento 373, 2000 Rosario, Argentina

2 Residencia de Enfermedades Infecciosas – UNR-PAMI.

3 Servicio de Clínica médica, Policlínico PAMI I, Sarmiento 373, 2000 Rosario, Argentina

4 Servicio de Unidad de cuidados críticos, Policlínico PAMI I, Sarmiento 373, 2000 Rosario, Argentina

### Resumen

La pielonefritis xantogranulomatosa (PXG) es una afección poco común y a veces agresiva; que representa el 1% de todas las infecciones renales. La presentación clínica; si bien generalmente asociada a infección crónica y nefrolitiasis que puede llevar a la insuficiencia renal, no difiere de otras patologías urológicas frecuentes. Ciertos microorganismos suelen predisponer a su generación, aunque esta relación es poco clara. Esta inusual afección renal se caracteriza; como fue posible constatar, por invasión del parénquima renal por macrófagos cargados de lípidos, conocidos como células xantomáticas, lo que causa una apariencia amarillenta característica.

Se presenta el caso de una mujer de 82 años, con antecedentes de infección del tracto urinario (ITU) que concurre a consulta por dolor abdominal y fiebre. La tomografía computarizada (TC) mostró en el riñón izquierdo, hidronefrosis crónica asociado a múltiples litiasis compatible con PXG asociada a consolidación pulmonar. Se realizó una nefrostomía sin éxito por lo que se procedió a la nefrectomía con buen resultado.

**Palabras claves:** reporte de caso, infectología, pielonefritis crónica, urología, nefrectomía.

### XANTHOGRANULOMATOUS PYELONEPHRITIS. A CASE REPORT

#### Abstract

*Xanthogranulomatous pyelonephritis (XGP) is a rare condition that accounts for 1% of all kidney infections.*

*The clinical presentation does not differ from other common urological pathologies. Certain microorganisms tend to predispose to its generation, although this relationship. Invasion of the renal parenchyma by lipid-laden macrophages, known as xanthoma cells, causing a characteristic yellowish appearance is unclear. Is presented a rare case of an 82-year-old woman with a history of urinary tract infection (UTI). She consulted for abdominal pain and fever. Computed tomography (CT) showed chronic hydronephrosis in the left kidney associated with multiple stones compatible with PXG associated with pulmonary consolidation. A nephrostomy was performed without success, so a nephrectomy was performed with good results.*

**Keywords:** case report, infectious disease, chronic pyelonephritis, urology, nephrectomy.

\* Dirección de correo electrónico: mmontaldi9@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La pielonefritis xantogranulomatosa es una afección crónica causada por una reacción granulomatosa a una infección renal crónica destructiva del parénquima renal. Debe su nombre al color amarillento (Xanto) observado durante la contemplación macroscópica y a la presencia de una reacción granulomatosa en el examen histológico.

Los síntomas, signos y hallazgos de laboratorio asociados con PXG no son específicos, por lo cual constituye un desafío y el diagnóstico suele ser difícil. A menudo se confunde con el carcinoma de células renales, especialmente en sus formas focales o segmentarias. Por otro lado, la invasividad a órganos adyacentes, como el hígado, el bazo, el duodeno, el páncreas y los grandes vasos, pueden interpretarse como un signo de malignidad. También puede simular a la malacoplasia.

La TC se considera la técnica de imagen más precisa para orientar el diagnóstico, cabe destacar que el diagnóstico final es por anatomía patológica.

La cirugía constituye el tratamiento de elección en pacientes adultos, ya que está relacionada con un pronóstico excelente y una disminución de las tasas de morbilidad y mortalidad.<sup>1-2</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer; de 82 años, con antecedente de hipertensión arterial en tratamiento, consultó por cuadro de 24 horas de evolución, caracterizado por fiebre de 38° que no cedió con antitérmicos, asociado a dolor abdominal difuso de intensidad 6/10.

Al examen físico, se constató normotensa, con una frecuencia cardíaca 100 lpm (latidos por minuto), taquipneica con saturación de oxígeno de 92% aire ambiente, a la auscultación pulmonar con buena entrada bilateral de aire con rales crepitantes en base pulmonar izquierda. Se evidenció abdomen globuloso doloroso en hipocondrio y flanco izquierdo sin reacción peritoneal. El análisis de sangre informó Hb 8 g/dL, Hto 24,6%, GB 7800 (N73%- L19%), Cr 1,11 mg/dL., y una radiografía de tórax mostró una radiopacidad en base pulmonar izquierda. Por el hallazgo de fiebre se decidió solicitar dos Hemocultivos; siendo estos negativos y un urocultivo donde se obtuvo desarrollo de *Escherichia coli* con betalactamasa espectro extendido.

El cuadro fue asumido como neumonía, iniciándose tratamiento con levofloxacina 500 mg/día intravenoso (IV) por 5 días. A pesar de dicha intervención persiste febril con agravamiento del dolor abdominal. Se soli-

citó ecografía abdominal que informó riñón izquierdo hidronefrótico, mide 102 x 65 x 74 mm, volumen aproximado 260 cc, escaso parénquima 3 mm, litiasis en proyección a pelvis de 14 mm.

Ante dicho hallazgo se solicitó nueva tomografía con contraste (ver figura 1) que informó pielonefritis xantogranulomatosa izquierda y fístula pleuro pulmonar. Se rotó esquema antibiótico a meropenem 1gr cada 8 hs en infusión prolongada IV, el cual cumplió 22 días totales por germen obtenido al ingreso de la internación.

Previa evaluación de la paciente, el servicio de urología, realizó nefrostomía y en un segundo tiempo nefrectomía de riñón izquierdo, (ver figura 2). La operación quirúrgica fue difícil, debido a la inflamación de todos los tejidos adyacentes. No hubo complicaciones durante ni después de la cirugía. Observándose buena evolución clínica a partir de entonces.

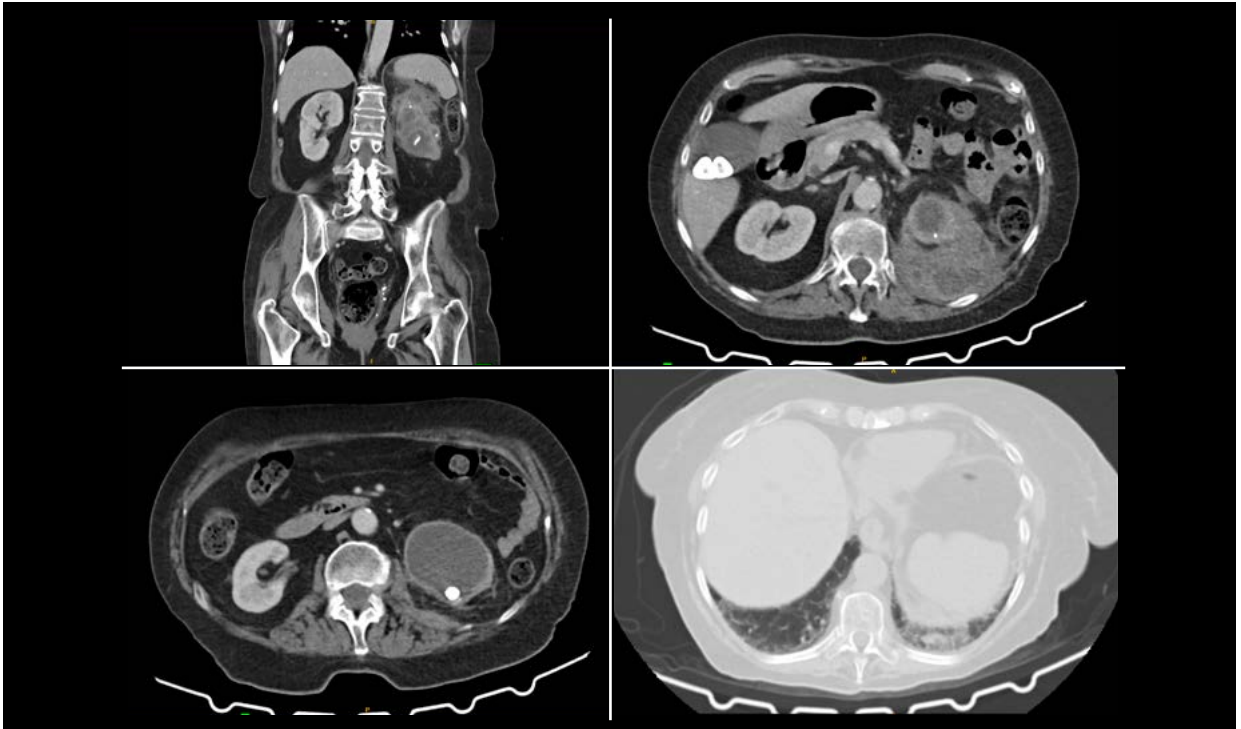
El examen histopatológico (ver figura 3 y 4) confirmó el diagnóstico de PXG con un parénquima renal completamente remodelado y destruido por el infiltrado inflamatorio. Siete días posteriores al procedimiento quirúrgico se otorgó alta hospitalaria con controles por consultorio externo, objetivándose buena evolución en el seguimiento

## DISCUSIÓN

La pielonefritis xantogranulomatosa es una forma infrecuente de inflamación granulomatosa crónica caracterizada por la destrucción del parénquima renal y su sustitución por láminas sólidas de macrófagos cargados de lípidos. El primer caso fue informado por Schlagenhauer en 1916.

La PXG, es conocida como la gran simuladora, dado que afecta los cálices, el parénquima renal y las áreas de los senos renales, y puede extenderse al tejido perinefrico con la formación de abscesos e incluso fístulas, como es el caso de esta paciente, donde se evidencia la presencia de una fístula reno-pleuro-pulmonar, pudiendo confundirse con neoplasias renales (incluido el carcinoma de células renales de células claras, el carcinoma de células renales papilar, el carcinoma de células renales sarcomatoide, el leiomiomasarcoma, el tumor de Wilms), pielonefritis crónica, nefrolitiasis, tuberculosis, malacoplasia y nefritis intersticial megalocítica.

Constituye menos del 1% de la pielonefritis crónica, este proceso inflamatorio crónico es unilateral, afecta con mayor frecuencia a mujeres de mediana edad y ocasionalmente se manifiesta en la infancia.



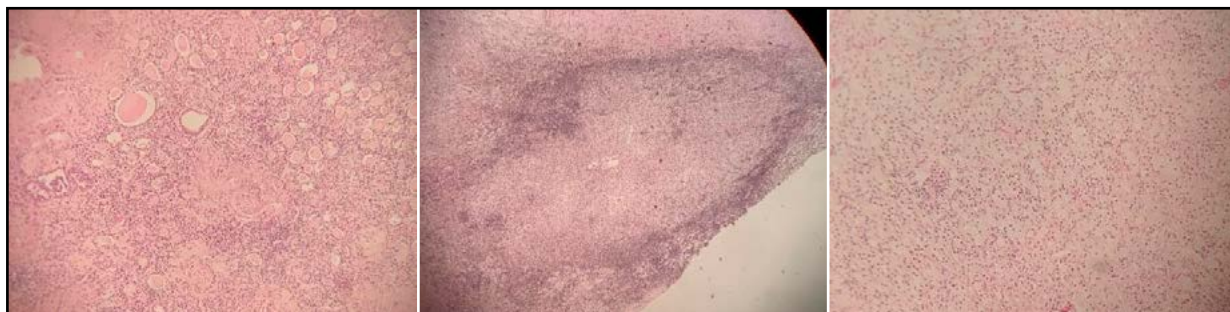
**Figura 1:** Imágenes 1, 2, 3 y 4: Tomografía axial computada con contraste donde se visualiza riñón izquierdo signos de hidronefrosis crónica, secundaria a estenosis de la unión pieloureteral. Litiasis en cáliz inferior no complicada. Tejido de densidad de partes blandas que se extiende desde el polo superior del riñón hidronefrótico hasta el hemidiafragma izquierdo con consolidación basal pulmonar adyacente. Hallazgos compatibles con litiasis coraliforme con signos de pielonefritis crónica xantogranulomatosa y fístula renopulmonar.



**Figura 2.** Aspecto macroscópico de la muestra de riñón.



**Figura 3.** Anatomía patológica: Macroscópica: pieza de 17 x 8 x 6 cm. Presenta pérdida de su arquitectura por proceso inflamatorio con aflujo de linfocitos, plasmocitos, polimorfonucleares (neutrófilos) que se asocian a macrófagos xantomizados que configuran sectorialmente estructuras de aspecto granulomatoso.



**Figura 4.** Imagen A,B y C Extendidos citológicos integrados por fondo granular sobre el que asientan numerosos leucocitos, polimorfonucleares y neutrófilos.

Su patogénesis no está clara, aunque el antecedente de infección bacteriana asociada a la obstrucción urinaria son factores determinantes. Los organismos más comúnmente asociados son *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella*. En una de las series más grande publicada en el 2020, en más del 50% se desarrolló una bacteria productora de betalactamasas de espectro extendido, como en este caso.<sup>3</sup> Otros factores de riesgo lo constituyen la diabetes mellitus, hipertensión, inmunocompromiso, metabolismo anormal de los lípidos y el trasplante renal.

Histológicamente, la pielonefritis xantogranulomatosa consiste en un infiltrado inflamatorio granulomatoso compuesto de neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas, histiocitos xantomatosos y células gigantes multinucleadas.<sup>4</sup>

La presentación clínica, no es característica de la patología lo que suele generar confusión y retraso en el diagnóstico, los síntomas van desde disuria, hematuria, polaquiuria, anorexia, pérdida de peso, fiebre a dolor unilateral en el flanco que suele ser sordo y persistente.<sup>5</sup> El caso de esta investigación presentaba estos mismos síntomas, por lo que se corresponde con los reportados por otros autores.

El diagnóstico es difícil. Las características típicas en urografía incluyen agrandamiento renal unilateral, un riñón no funcionante y la presencia de cálculos renales grandes.

La TC se utiliza ampliamente para diagnosticar y estadificar. Un hallazgo característico es el signo de la "pata de oso" ("bear paw sign") representa la evidencia radiológica del reemplazo del parénquima renal por áreas necróticas o colecciones xantomatosas, con un pa-

trón que simula dilatación calicial hidronefrótica asociado a realce periférico tras la administración de contraste intravenoso. La clasificación de Malek y Elder diferencia 3 estadios según su extensión: Estadio I: afectación exclusiva del parénquima renal. Estadio II: afectación renal y de la grasa perirrenal. Estadio III: afectación renal, perirrenal y pararrenal, pudiendo afectar a retroperitoneo, diafragma y músculo psoas.<sup>6</sup>

Como vemos en el caso que se reporta, tenemos un diagnóstico tardío por una interpretación errónea del primer estudio por imagen realizado, por tal motivo corresponde al estadio III de la clasificación, evidenciando en la TAC realizada la presencia de compromiso pulmonar.

La antibioticoterapia se utiliza como medida temporal, mientras se realizan las pruebas diagnósticas, antes de la cirugía para controlar el proceso infeccioso y evitar compromiso sistémico. La nefrectomía total es el tratamiento de elección, con la excepción de pacientes con compromiso bilateral, en los cuales se debe llevar a cabo una nefrectomía parcial, nefrostomía o la enucleación de la zona comprometida. En la paciente se optó por nefrostomía y antibioticoterapia que podríamos considerarlo un paso previo, a modo de acción facilitadora, al tratamiento definitivo con resultados beneficiosos objetivos.<sup>7</sup>

#### CONCLUSIÓN

La pielonefritis xantogranulomatosa es una entidad rara, es importante conocer su presentación clínica y potencial gravedad, así como los microorganismos más frecuentemente implicados y su perfil de resistencia a los antibióticos, para seleccionar la terapia antibiótica más

adecuada. Su diagnóstico oportuno no puede dejar de enfatizarse, ya puede afectar estructuras, órganos y adyacentes. Debe pensarse como un potencial diagnóstico diferencial ya que clínicamente no se diferencia de otras patologías de presentación frecuente. El diagnóstico es

histopatológico y la nefrectomía total es el tratamiento de elección. Casos como la PXG, destacan y jerarquizan al equipo médico interdisciplinario en la atención de los pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bkiri S, Abbad F, Ghadouane M. Xanthogranulomatous pyelonephritis with extension to the liver: A case report. *Cureus*;15(8). 2023.
2. Tamburrini S, Comune R, Lassandro G, Pezzullo F, Liguori C, Fiorini V, et al. MDCT diagnosis and staging of xanthogranulomatous pyelonephritis. *Diagnostics (Basel)*;13(7):1340. 2023.
3. Avilés-Ibarra OJ, Maldonado-Alcaraz E, Carrasco-González Á, León-Mar R, López-Samano V, et al. Factores de riesgo preoperatorios en pacientes con pielonefritis xantogranulomatosa sometidos a nefrectomía. Preoperative risk factors in patients with xanthogranulomatous pyelonephritis undergoing nephrectomy. *Cir Cir*;89(3):411–415. 2021.
4. Artiles-Medina A, Laso-García I, Lorca-Álvaro J, Mata-Alcaraz M, Duque-Ruiz G, Hevia-Palacios, et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis: a focus on microbiological and antibiotic resistance profiles. *BMC Urol*;21(1):56. 2021.
5. National Center for Biotechnology Information. Xanthogranulomatous Pyelonephritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponible en: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk557399>. 2023.
6. Cheng P-Y, Huang Y-Y, Jaw F-S, Chung S-D. Lung abscess with chronic cough secondary to xanthogranulomatous pyelonephritis: A rare case report. *Medicine (Baltimore)*;102(19):e33787. 2023.
7. Darías MJL, Noda SLC. Pielonefritis xantogranulomatosa. *Rev Cub Med Mil*;45(2):235-241. 2016.

## DE LA ENFERMEDAD A LA PERSONA O DE LA PERSONA A LA ENFERMEDAD

ALBERTO RUIZ CANTERO<sup>1\*</sup>

*1 Médico especialista en Medicina Interna*

*Exjefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Serranía. Ronda (Málaga). España.*

Planteado el dilema, se puede responder desde una perspectiva docente desde dos escenarios:

Escenario 1: persona de 78 años, profesional con estudios universitarios, con antecedentes clínicos de insuficiencia cardíaca crónica, diabetes mellitus tipo 2 con retinopatía diabética, hipertensión arterial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Barthel, 60 puntos. Vive en barrio residencial, en la tercera planta de un edificio con ascensor. Persona cuidadora, su esposa ayudada por su hija.

Escenario 2: persona de 78 años, realizó estudios primarios, con antecedentes de insuficiencia cardíaca crónica, diabetes mellitus tipo 2 con retinopatía diabética, hipertensión arterial y EPOC. Barthel 60 puntos. Vive sola, en barrio en proceso de gentrificación, en la tercera planta de un edificio sin ascensor.

Persistimos en la atención sanitaria basada en modelos lineales: atención centrada en la enfermedad o centrada en el paciente. En el primer caso, Medicina Basada en la Evidencia (MBE), con el desarrollo de protocolos, vías clínicas, guías de práctica clínica... En el segundo, el paciente, los ocho Principios de Picker. El Diccionario Panhispánico de Términos Médicos (DPTM) define paciente "persona que recibe o va a recibir atención médica, ya sea por padecer una enfermedad o con fines preventivos" y continúa diciendo que "se usa con frecuencia de manera laxa como si fuera sinónimo de enfermo".

Sabemos que a medida que avanza la edad<sup>1</sup> se produce una pérdida de la reserva multisistémica y funcional, enraizada con los determinantes biológicos y que está asociada con mayor susceptibilidad para presentar en-

fermedades crónicas, que se hace clínicamente evidente como la presencia de múltiples enfermedades crónicas en una misma persona. Cuando se ha alcanzado un cierto umbral de deterioro depara pobre calidad de vida, discapacidad, interacciones medicamentosas, interacciones medicamentos-enfermedad, hospitalización y mortalidad. Así, conocemos<sup>2</sup> que en personas de más de 80 años pueden presentar ocho o más enfermedades crónicas.

En el estudio de Lee<sup>3</sup> se entrevistan a 11.113 personas  $\geq 65$  años (representando 37,1 millones de estadounidenses), el 75% tenían una edad  $\geq 76$  años, el 58% eran de género femenino. Existía concurrencia de cinco condiciones altamente prevalentes: 3 enfermedades (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus) y 2 síndromes geriátricos (incontinencia urinaria y caídas con lesión). Tenían el 56% al menos 1 condición, tenían  $\geq 2$  condiciones adicionales (20-55%) y el 23%  $\geq 2$  condiciones. El perfil con más condiciones: edad avanzada, mujer, vivir sola o residir en residencia de personas mayores. Por tanto, se debe hacer un abordaje integral y coordinado de las enfermedades concomitantes y síndromes geriátricos.

En esta situación surge una disyuntiva, la comorbilidad o la multimorbilidad. La comorbilidad,<sup>4,5</sup> se define como cualquier entidad clínica que ha existido o que podría ocurrir durante el curso clínico de un paciente que tiene una enfermedad índice bajo estudio. La multimorbilidad, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la presencia de dos o más condiciones crónicas. El problema de la multimorbilidad es

---

\* Dirección de correo electrónico: aruizc@telefonica.net



que hay distintos autores e instituciones<sup>6,7</sup> que la definen de forma diferente, por lo que los estudios no son comparables. Aún así es más asertivo hablar de multimorbilidad, pluripatología o múltiples enfermedades o condiciones crónicas que de comorbilidad. Esto conlleva a una visión más holística, integradora y generalista. La comorbilidad es una visión especialista, que conlleva problemas al ser atendida una persona por varios especialistas de forma multidisciplinar (actúa cada uno de forma independiente) y sus consecuencias son aumentar el número de errores tanto diagnósticos como terapéuticos y la polifarmacia.<sup>3</sup> Hay que tender a una asistencia interdisciplinar (atendido por varios profesionales de forma coordinada y con un fin común). Otro problema añadido es el uso de la MBE, distintas guías para distintas enfermedades en el que pueden existir contradicciones, sobretudo terapéuticas, ya que las mismas están vinculadas a la enfermedad.

En los dos escenarios, ambas personas presentan las mismas enfermedades pero hay algunos hechos relevantes, entre otros que las diferencian, como las siguientes:

- El nivel educativo,<sup>8,9,10</sup> que influye directamente sobre la esperanza de vida y la salud. Cuanto mayor sea dicho nivel, mayor será la esperanza de vida y mejor salud.
- La soledad,<sup>11,12</sup> tiene implicaciones significantes con varias enfermedades físicas y mentales como la depresión, el alcoholismo, problemas cardiovasculares, dificultades del sueño, alteración del sistema inmunológico, enfermedad de Alzheimer, estado de salud general y mortalidad temprana.
- El nivel socioeconómico<sup>13,14,15</sup>

es un factor de riesgo en gran medida no reconocido en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares (ECV). Las puntuaciones de riesgo que excluyen la privación socioeconómica como covariable subestiman y sobrestiman el riesgo en las personas más y menos desfavorecidas, respectivamente. Este estudio destaca la importancia de incorporar el estado de privación socioeconómica en los sistemas de estimación de riesgo para, en última instancia, reducir las desigualdades en la prestación de servicios de salud para las ECV. El estatus socioeconómico (ESE) tiene un efecto medible y significativo en la salud cardiovascular. Los factores de riesgo biológicos, conductuales y psicosociales que prevalecen en las personas desfavorecidas acentúan el vínculo entre el ESE y la ECV. Cuatro medidas se han asociado sistemáticamente con ECV en países de altos ingresos: nivel de ingresos, nivel educativo, situación laboral y factores socioeconómicos del vecindario.

Así, si la atención se centra en las enfermedades o en los propios pacientes, se obviarán las condiciones de vida que son las que los hacen diferentes. De la primera forma se estará extendiendo una visión transversal<sup>16</sup> en la que todos son iguales, y en la segunda (determinantes sociales de la salud) se visualizará una perspectiva individual que es la que nos hace ser personas.

*“Es más importante saber qué tipo de persona tiene una enfermedad que saber qué tipo de enfermedad tiene una persona”* (frase atribuida a Hipócrates, 460-377 a. C.).

## BIBLIOGRAFÍA

- Fabbri E, Zoli M, Gonzalez-Freire M, et al. Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *J Am Med Dir Assoc.* Aug 1;16(8):640-7. 2015 doi: 10.1016/j.jamda.2015.03.013.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* Jul 7;380(9836):37-43. 2012 doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
- Lee PG, Cigolle C, Blaum C. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc.* Mar;57(3):511-6. 2009 doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02150.x.
- Feinstein AR. Clinical epidemiology. 3. The clinical design of statistics in therapy. *Ann Intern Med.* Dec;69(6):1287-312. 1968 doi: 10.7326/0003-4819-69-6-1287.
- Feinstein AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *J Chronic Dis.* Dec;23(7):455-68. 1970 doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
- Le Reste JY, Nabbe P, Rivet C, et al. The European general practice research network presents the translations

- of its comprehensive definition of multimorbidity in family medicine in ten European languages. *PLoS One*. Jan 21;10(1):e0115796. 2015 doi: 10.1371/journal.pone.0115796.
7. Multimorbidity: clinical assessment and management. NICE guideline (NG56). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>
  8. Blanes A, Trías Llimós S. Vivir menos y con peor salud: el peaje de la población menos instruida de España. *Perspectives Demogràfiques*. Julio. N° 024. 2021 [https://ced.cat/PD/PerspectivesDemografiques\\_024\\_ESP.pdf](https://ced.cat/PD/PerspectivesDemografiques_024_ESP.pdf) Consultado 27 de enero de 2025.
  9. Roy B, Kiefe CI, Jacobs DR, et al. Education, Race/Ethnicity, and Causes of Premature Mortality Among Middle-Aged Adults in 4 US Urban Communities: Results From CARDIA, 1985–2017. *Am J Public Health*. Apr;110(4):530-536. 2020 doi: 10.2105/AJPH.2019.305506.
  10. Vilhelmsson A, Östergren PO. Reducing health inequalities with interventions targeting behavioral factors among individuals with low levels of education - A rapid review. *PLoS One*. Apr 16;13(4):e0195774. 2018 doi: 10.1371/journal.pone.0195774.
  11. Rico-Uribe LA, Caballero FF, Martín-María N, et al. Association of loneliness with all-cause mortality: A meta-analysis. *PLoS One*. Jan 4;13(1):e0190033. 2018 doi: 10.1371/journal.pone.0190033.
  12. Measuring loneliness: guidance for use of the national indicators on surveys. Methodological guidance on how to use the recommended loneliness questions for adults and children and how to interpret and report the findings. Office of National Statistics. UK. Última revisión 5 de diciembre de 2018. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/wellbeing/methodologies/measuringlonelinessguidance-foruseofthenationalindicatorsonsurveys> Consultado 27 de enero de 2025.
  13. Kimenai DM, Pirondini L, Gregson J, et al. Socioeconomic Deprivation: An Important, Largely Unrecognized Risk Factor in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. Jul 19;146(3):240-248. 2022 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060042.
  14. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation*. May 15;137(20):2166-2178. 2018 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652.
  15. Sabio R, Valdez P, Nachón MN, et al. Position of the international forum of internal medicine on habits, lifestyle changes and a healthy environment for the prevention of cardiovascular diseases. *Medicina (B Aires)*. Jan 10;83 Suppl 1:1-53. 2023 English. PMID: 38290428.
  16. Ruiz Cantero A, Cámara LA. Medicine with our head in the clouds or our feet on the ground. *Rev Clin Esp (Barc)*. Dec;221(10):598-599. 2021 doi: 10.1016/j.rceng.2021.03.004.

## FROM DISEASE TO PERSON OR FROM PERSON TO DISEASE

ALBERTO RUIZ CANTERO<sup>1\*</sup>

*1 Medical specialist in Internal Medicine*

*Former Head of the Internal Medicine Department, Hospital de la Serranía, Ronda (Málaga), Spain.*

Once the dilemma is posed, it can be answered from a teaching perspective in two scenarios:

Scenario 1: A 78-year-old college-educated professional with a history of chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy, high blood pressure, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Barthel, 60 points. He lives in a residential neighborhood, on the third floor of a building with an elevator. His wife, assisted by their daughter, is the caregiver.

Scenario 2: A 78-year-old with primary education and a history of chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy, high blood pressure, and COPD. Barthel score: 60. She lives alone in a gentrifying neighborhood, on the third floor of a building without an elevator.

We persist in healthcare based on linear models: disease-centered or patient-centered care. In the first case, Evidence-Based Medicine (EBM), with the development of protocols, clinical pathways, clinical practice guides... In the second, the patient, Picker's eight Principles. The Pan-Hispanic Dictionary of Medical Terms (DPTM) defines patient as "a person who receives or is going to receive medical care, either for a disease or for preventive purposes" and goes on to say that "it is often used loosely as if it were synonymous with sickness."

We know that with advancing age,<sup>1</sup> there is a loss of multisystem and functional reserve, rooted in biological determinants and associated with a greater susceptibility to chronic diseases. This becomes clinically evident as

the presence of multiple chronic diseases in the same person. When a certain threshold of deterioration is reached, it leads to poor quality of life, disability, drug interactions, drug-disease interactions, hospitalization, and mortality. Thus, we know<sup>2</sup> that people over 80 years of age may have eight or more chronic diseases.

In Lee's study,<sup>3</sup> 11,113 individuals aged  $\geq 65$  years (representing 37.1 million Americans) were interviewed; 75% were aged  $\geq 76$  years, and 58% were female. Five highly prevalent conditions were present: three diseases (ischemic heart disease, heart failure, and diabetes mellitus) and two geriatric syndromes (urinary incontinence and injurious falls). 56% had at least one condition,  $\geq 2$  additional conditions (20%–55%), and 23% had  $\geq 2$  conditions. The profile with the most conditions was advanced age, female, living alone, or residing in a nursing home. Therefore, a comprehensive and coordinated approach to concomitant diseases and geriatric syndromes is essential.

In this situation, a dilemma arises: comorbidity or multimorbidity. Comorbidity<sup>4,5</sup> is defined as any clinical entity that has existed or could occur during the clinical course of a patient with an index disease under study. Multimorbidity, defined by the World Health Organization (WHO) as the presence of two or more chronic conditions. The problem with multimorbidity is that different authors and institutions<sup>6,7</sup> define it differently, so the studies are not comparable. Even so, it is more assertive to speak of multimorbidity, pluripathology or multiple diseases or chronic conditions than of comorbidity. This leads to a more

\* Dirección de correo electrónico: aruizc@telefonica.net

holistic, integrative and generalist vision. Comorbidity is a specialist vision, which entails problems when a person is treated by several specialists in a multidisciplinary manner (each acting independently), and its consequences are an increase in the number of diagnostic and therapeutic errors and polypharmacy.<sup>3</sup> We must strive for interdisciplinary care (assisted by several professionals in a coordinated manner and with a common goal). Another added problem is the use of EBM, which uses different guidelines for different diseases, which can lead to contradictions, especially regarding treatments, since they are linked to the disease.

In both scenarios, both individuals present the same diseases, but some relevant factors, among others, differentiate them, such as the following: a) Educational level,<sup>8,9,10</sup> which directly influences life expectancy and health. The higher this level, the longer the life expectancy and better the health. b) Loneliness,<sup>11,12</sup> has significant implications for several physical and mental illnesses such as depression, alcoholism, cardiovascular problems, sleep difficulties, immune system disorders, Alzheimer's disease, general health status, and early mortality. c) Socioeconomic status,<sup>13,14,15</sup> is a largely unrecognized risk factor in the primary prevention of cardiovascular diseases (CVD). Risk scores that exclude socioeconomic deprivation as

a covariate underestimate and overestimate risk in the most and least disadvantaged individuals, respectively. This study highlights the importance of incorporating socioeconomic deprivation into risk assessment systems to ultimately reduce inequalities in health service provision for CVD. Socioeconomic status (SES) has a measurable and significant impact on cardiovascular health. Biological, behavioral, and psychosocial risk factors prevalent among disadvantaged individuals accentuate the link between SES and CVD. Four measures have been consistently associated with CVD in high-income countries: income level, educational attainment, employment status, and neighborhood socioeconomic factors.

Thus, if attention is focused on diseases or on the patients themselves, the living conditions that make them different will be overlooked. The first approach will expand a transversal view<sup>16</sup> in which everyone is equal, and the second (social determinants of health) will showcase an individual perspective, which is what makes us human.

*“It is more important to know what sort of person has a disease than to know what sort of disease a person has”* (quote attributed to Hippocrates, 460-377 BC).

## REFERENCES

1. Fabbri E, Zoli M, Gonzalez-Freire M, et al. Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *J Am Med Dir Assoc.* Aug 1;16(8):640-7. 2015 doi: 10.1016/j.jamda.2015.03.013.
2. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* Jul 7;380(9836):37-43. 2012 doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
3. Lee PG, Cigolle C, Blaum C. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc.* Mar;57(3):511-6. 2009 doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02150.x.
4. Feinstein AR. Clinical epidemiology. 3. The clinical design of statistics in therapy. *Ann Intern Med.* Dec;69(6):1287-312. 1968 doi: 10.7326/0003-4819-69-6-1287.
5. Feinstein AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *J Chronic Dis.* Dec;23(7):455-68. 1970 doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
6. Le Reste JY, Nabbe P, Rivet C, et al. The European general practice research network presents the translations of its comprehensive definition of multimorbidity in family medicine in ten European languages. *PLoS One.* Jan 21;10(1):e0115796. 2015 doi: 10.1371/journal.pone.0115796.
7. Multimorbidity: clinical assessment and management. NICE guideline (NG56). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>
8. Blanes A, Trías Llimós S. Vivir menos y con peor salud:

- el peaje de la población menos instruida de España. *Perspectives Demográfiques*. Julio. N° 024. 2021 [https://ced.cat/PD/PerspectivesDemografiques\\_024\\_ESP.pdf](https://ced.cat/PD/PerspectivesDemografiques_024_ESP.pdf) Consultado 27 de enero de 2025.
9. Roy B, Kiefe CI, Jacobs DR, et al. Education, Race/Ethnicity, and Causes of Premature Mortality Among Middle-Aged Adults in 4 US Urban Communities: Results From CARDIA, 1985–2017. *Am J Public Health*. Apr;110(4):530-536. 2020 doi: 10.2105/AJPH.2019.305506.
  10. Vilhelmsson A, Östergren PO. Reducing health inequalities with interventions targeting behavioral factors among individuals with low levels of education - A rapid review. *PLoS One*. Apr 16;13(4):e0195774. 2018 doi: 10.1371/journal.pone.0195774.
  11. Rico-Urbe LA, Caballero FF, Martín-María N, et al. Association of loneliness with all-cause mortality: A meta-analysis. *PLoS One*. Jan 4;13(1):e0190033. 2018 doi: 10.1371/journal.pone.0190033.
  12. Measuring loneliness: guidance for use of the national indicators on surveys. Methodological guidance on how to use the recommended loneliness questions for adults and children and how to interpret and report the findings. Office of National Statistics. UK. Última revisión 5 de diciembre de 2018. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/wellbeing/methodologies/measuringlonelinessguidance-foruseofthenationalindicatorsonsurveys> Consultado 27 de enero de 2025.
  13. Kimenai DM, Pirondini L, Gregson J, et al. Socioeconomic Deprivation: An Important, Largely Unrecognized Risk Factor in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. Jul 19;146(3):240-248. 2022 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060042.
  14. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation*. May 15;137(20):2166-2178. 2018 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652.
  15. Sabio R, Valdez P, Nachón MN, et al. Position of the international forum of internal medicine on habits, lifestyle changes and a healthy environment for the prevention of cardiovascular diseases. *Medicina (B Aires)*. Jan 10;83 Suppl 1:1-53. 2023 English. PMID: 38290428.
  16. Ruiz Cantero A, Cámara LA. Medicine with our head in the clouds or our feet on the ground. *Rev Clin Esp (Barc)*. Dec;221(10):598-599. 2021 doi: 10.1016/j.rceng.2021.03.004.

## OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

DR. JAVIER CHIARPENELLO<sup>(1)(2)(3)</sup>

(1) Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Provincial del Centenario.

(2) Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP).

(3) Director Médico de la Revista Médica de Rosario.

(1) Head of the Endocrinology Department at the Centenario Provincial Hospital.

(2) Member of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology (SLEP).

(3) Medical Director of the Rosario Medical Journal

**Palabras claves:** osteogénesis imperfecta, osteoporosis, densitometría, baja masa ósea, fractura.

**Key words:** osteogenesis imperfecta, osteoporosis, densitometry, low bone mass, fracture.

### PACIENTE 1.

PATIENTS 1.

**Imágenes 1 y 2.** Radiografías del codo de una paciente de 44 años con diagnóstico de osteogénesis imperfec-

ta. Se puede observar la falta de densidad mineral ósea, acompañada de una desorganización total de la silueta del codo, corticales tanto de húmero como de radio y cúbito muy adelgazadas. La paciente mide 70 cm. de talla.

**Images 1 and 2.** Elbow radiographs of a 44-year-old patient diagnosed with osteogenesis imperfecta. A lack of bone mineral density can be observed, accompanied by a complete disorganization of the elbow silhouette, and very thin cortices of the humerus, radius, and ulna. The patient is 70 cm tall.



Imagen 1 (Images 1)

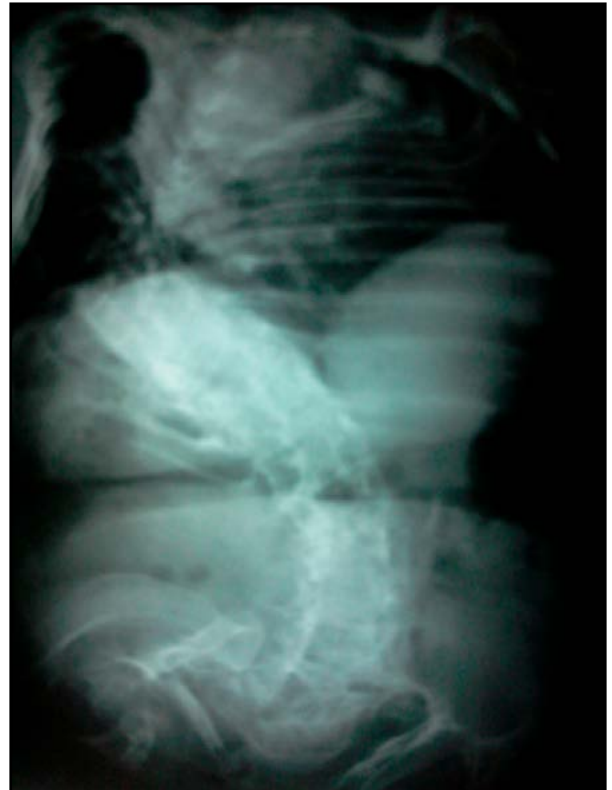


Imagen 2 (Images 2)

\* Dirección de correo electrónico: jchiarpenello@hotmail.com

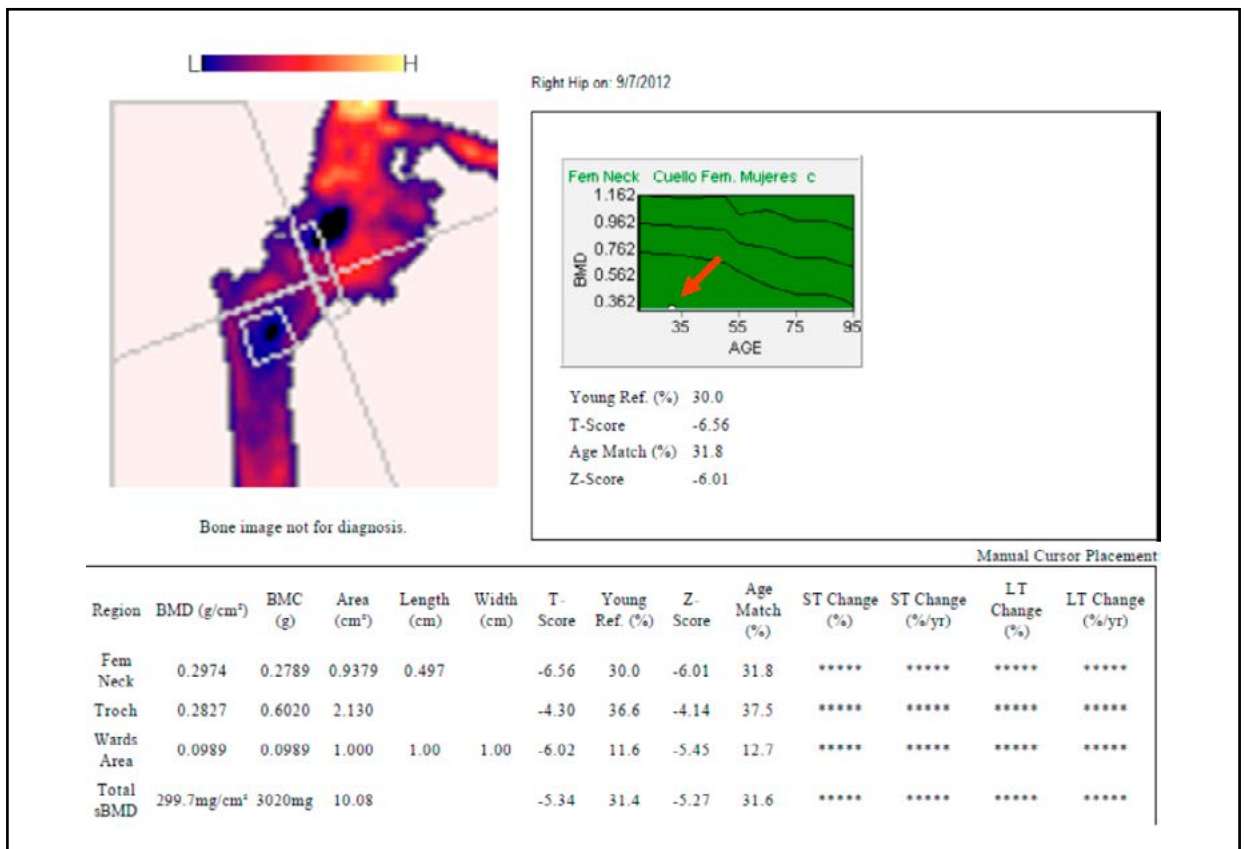
En la imagen N° 3 de tórax y abdomen se aprecia la gran escoliosis y disminución de la densidad mineral ósea.

*In image No. 3 of the thorax and abdomen, the severe scoliosis and decreased bone mineral density can be seen.*



La densitometría de cadera derecha (realizada a los 34 años de edad) expresa el grado de osteoporosis de la paciente: cuello femoral T-score: -6,56 y Z-score: -6,01. The right hip densitometry (performed at 34 years of age) shows the patient's degree of osteoporosis: femoral neck T-score: -6.56 and Z-score: -6.01.

**Imagen 3** (Images 3)



**PACIENTE 2.**

*PATIENTS 2.*

Las imágenes siguientes pertenecen a un varón de 40 años de edad con el mismo diagnóstico: osteogénesis imperfecta. Imágenes N° 1, 2 y 3. El paciente mide 82 cm. de talla.

*The following images are from a 40-year-old man with the same diagnosis: osteogenesis imperfecta. Images 1, 2, and 3. The patient is 82 cm tall.*



**Imagen 1** (*Images 1*)



**Imagen 3** (*Images 3*)



**Imagen 2** (*Images 2*)



**PACIENTE 3.**

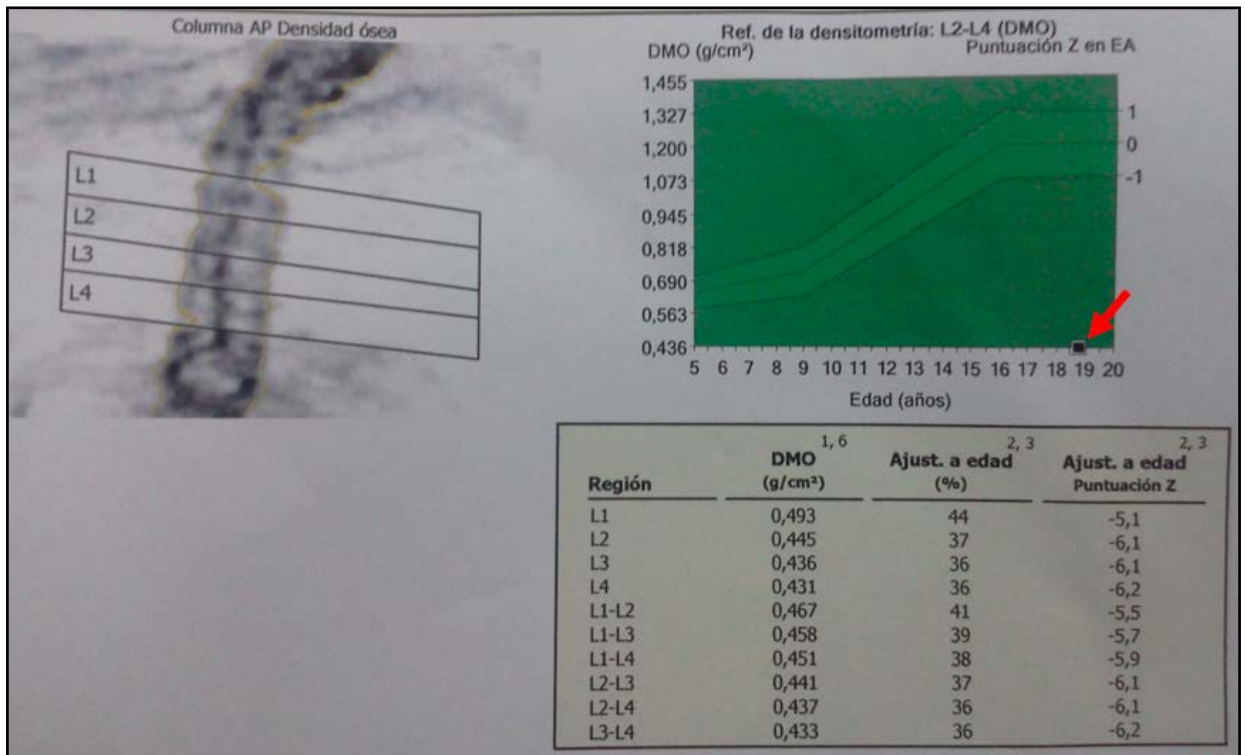
*PATIENTS 3.*

Y la tercer paciente es una mujer de 18 años de edad con osteogénesis imperfecta. Se muestra radiografía de rodilla derecha que expresa la desorganización ósea y baja densidad mineral. Imágenes N° 1 y 2.

*The third patient is an 18-year-old woman with osteogenesis imperfecta. An X-ray of her right knee shows bone disorganization and low mineral density. Images 1 and 2.*



**Imagen 1** (*Images 1*)



**Imagen 2** (*Images 2*)

