

EPIDEMIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA MITRAL EN TERUEL. UN ESTUDIO DESCRIPTIVO OBSERVACIONAL

Dr. Jose Martínez Mendieta¹ / Dr. Joan Izquierdo Alabau¹ / Dr. Asensio Martínez Pérez¹ / Dña. Eva Martín Sánchez² / Dra. Yulia Perova¹ / Dra. Cristina Gargallo¹

¹ Médico Interno Residente de Medicina de Familia y Comunitaria. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Enfermera Cardiología/Pruebas funcionales. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

La insuficiencia mitral (IM) ha sufrido un gran cambio en los últimos 20 años en nuestro país, tanto a nivel etiológico como si hablamos de su tratamiento.

El control de algunas enfermedades infecciosas con los nuevos antibióticos así como el envejecimiento de nuestra población son factores determinantes para comprender estos cambios en torno a la patología mitral. Además la introducción de nuevos métodos de tratamiento para la anuloplastia mitral, como el mitraclip percutáneo, está permitiendo abarcar un mayor número de pacientes en los que el tratamiento quirúrgico va a ser de elección¹.

Por estos cambios y por la necesidad de conocer la situación de la población de nuestra provincia, Teruel, nace este estudio. Donde de un modo descriptivo observacional vamos a establecer los criterios que presentan nuestros pacientes así como con que tratamiento de los que disponemos estamos los profesionales médicos manejando dicha patología y las concomitantes.

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia Mitral, valvulopatía, mitraclip

ABSTRACT

Mitral insufficiency has been changing in a huge manner in the past 20 years in our country, as in its etiology as well as in the treatment given. The better control over many infectious diseases with the newest antibiotics as the aging of our population are main factors to understand all the changes around the mitral valve pathology. Furthermore the newcoming surgical methods, as the percutaneous Mitraclip, are allowing to choose the surgery treatment option in more patients previously rejected.

Due to these changes and the need of knowing the situation of the population in our county, Teruel, this epidemiological study was born. A study where, in a descriptive and observational way we can clear up the different criteria that our patients present and how the physicians are dealing to improve their health and life.

KEY WORDS

Mitral insufficiency, valvulopathy, mitraclip

INTRODUCCIÓN

Desde finales del pasado siglo, la cardiopatía valvular ha experimentado un interés creciente, tanto por sus cambios en su forma de presentación y en su etiología como por los nuevos algoritmos de manejo que han ido surgiendo con los avances de las últimas décadas.

El desarrollo exponencial desde mitad del siglo XX de la medicina basada en la evidencia ha permitido unas mejores condiciones socio-sanitarias que sitúan a nuestro país, España, como el tercero con mayor esperanza de vida, solamente por detrás de Japón y Suiza².

Es por esto, y por el aumento de eficacia en las últimas décadas en el tratamiento de enfermedades infecciosas, como el estreptococo beta hemolítico, que las enfermedades de características degenerativas han tomado una principal prevalencia en la actualidad.

La literatura de la que disponemos hoy en día nos indica como Insuficiencia mitral a toda lesión que produzca un cierre defectuoso de la válvula que une la aurícula izquierda con el ventrículo izquierdo produciendo una fuga hacia la aurícula que se conoce como regurgitación.

Las principales causas que pueden provocar dicha lesión y que veremos en nuestro estudio son: degenerativas, que básicamente provocan un agrandamiento del anillo; congénitas, éstas pese a estar presentes al nacimiento pueden diagnosticarse más adelante; reumáticas, las más comunes en los últimos años; funcionales, causadas por alguna enfermedad que provoca el mal funcionamiento de la válvula, como pueden ser los procesos isquémicos; iatrogénicas, lesión producida por el profesional durante un procedimiento médico invasivo. En la mayoría de ocasiones se diagnostica con un estudio ecocardiográfico realizado en paciente bien por patología cardinal como puede ser disnea, fatiga, dolor precordial, edemas... o por el hallazgo casual de un soplo cardíaco en pacientes asintomáticos. Los tratamientos se pueden clasificar en los de carácter farmacológico y los quirúrgicos, donde destaca la sustitución valvular, la plastia de la misma y el mitraclip^{3,4,5}.

El objetivo de nuestro estudio se centra en realizar un estudio epidemiológico poblacio-

nal de pacientes con Insuficiencia Mitral en el entorno de influencia del Hospital Obispo Polanco de Teruel; así como conocer las distintas variables que pueden estar relacionadas con la prevalencia de dicha valvulopatía y conocer a que tipo de tratamiento están siendo sometidos estos pacientes.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo, de forma prospectiva al plantear la necesidad de conocer la prevalencia en nuestra sociedad y recabar los datos durante el transcurso de 3 años. Dichos datos fueron tratados con el programa SPSS así como las tablas y gráficas.

La población de estudio estuvo formada por aquellos pacientes diagnosticados de insuficiencia mitral moderada, significativa o severa en el Hospital Obispo Polanco de Teruel, estudiados y diagnosticados mediante ecografía transtorácica en el servicio de cardiología. Los datos recogidos son al diagnóstico de la insuficiencia mitral de la base de datos ecográficos del Departamento de Cardiología de Hospital Obispo Polanco, de forma prospectiva y obviando aquellos que no cumplían los criterios de inclusión.

El periodo de estudio comprende desde el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2020, ambas fechas inclusive. La recogida de datos fue simultánea a la aparición de los casos y su estudio y revisión se realizó en enero de 2021.

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados mediante 2 o más ecocardiografías.
- Que dichas ecocardiografías reflejasen un diagnóstico de IM moderada, significativa o severa.

Criterios de exclusión:

- Ausencia de patología mitral en el estudio.
- Pacientes con IM leve en el diagnóstico, al no precisar los mismos de un estudio tan completo inmediato.

Originales

Durante el estudio ecocardiográfico también se observó y se notifica en el estudio la función del ventrículo izquierdo. Esto se hizo mediante el conocimiento de si había insuficiencia aórtica, la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) (establecida por los criterios Framingham⁸) y la dilatación anatómica del ventrículo izquierdo.

Las variables de estudio se recogen en la siguiente tabla: (Tabla 1):

VARIABLE	DESCRIPCION	TIPO
Sexo	Hombre, mujer	Cuantitativa continua
Edad	Edad en años	Cualitativa dicotómica
Indice de Masa Corporal (IMC)	Normal (<25), sobrepeso (25-30), obesidad tipo 1 (30-35), obesidad tipo 2 (>35)	Cualitativa nominal
Ritmo cardiaco	Ritmo sinusal o Fibrilación auricular	Cualitativa dicotómica
Grado de insuficiencia mitral	Moderada, significativa, severa.	Cualitativa ordinal
Etiología	Degenerativa, congénita, reumática, funcional, yatrogénica	Cualitativa nominal
Clase funcional por escala New York Heart Association (NYHA) 6	NYHA I, NYHA II, NYHA III, NYHA IV	Cualitativa ordinal
Dilatación de ventrículo izquierdo	Si existe dilatación del ventrículo izquierdo en el estudio por ecocardiografía	Cualitativa dicotómica
Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo (FEVI)	Valor en porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en cada latido	Cuantitativa continua
Insuficiencia renal asociada	No, moderada (60-30), severa (<30)	Cualitativa nominal
Zona de la lesión 7	Zona de la válvula que presenta la lesión:	
Festones anteriores, festones posteriores, ambos festones	Cualitativa nominal	
Tratamiento	Presenta el tratamiento al que estaban sometidos a día 31/12/2020.	
Mitraclip, otra cirugía, tratamiento médico, pendiente de valoración para cirugía, no consta.	Cualitativa nominal	

Tabla 1.

RESULTADOS

Durante el periodo de 3 años de estudio se recogieron 43 pacientes que cumplían los criterios de inclusión; excluyendo del mismo al resto de pacientes visto por el servicio de cardiología que no cumplían los mismos. Del total de los pacientes 24 fueron mujeres (55,8%) y 19 fueron hombres (44,2%). Comprendidos entre los 43 y los 86 años de edad, siendo la mediana 74 y la media 71,58 años (desviación estándar 9,649). También se estudió parámetros como peso y talla dando lugar a un cálculo del índice de masa corporal (IMC) donde encontramos: 15 pacientes con normopeso (34,9%), 14 con sobrepeso (32,6%), 12 con obesidad tipo I (27,9%) y 2 pacientes que presentaban obesidad tipo II (4,7%).

En el electrocardiograma 22 de los pacientes presentaban una fibrilación auricular (51,2%), estando 21 en ritmo sinusal (48,8%).

Se midió el grado de insuficiencia mitral en el ecocardiograma (figura 1) para determinar las diferentes necesidades de tratamiento encontrando: 7 pacientes con insuficiencia moderada (16,3%), 15 pacientes con insuficiencia significativa (34,9%) y 21 pacientes que presentaban en el ecocardiograma insuficiencia severa (48,8%). En cuanto al conocimiento del dato subjetivo de la sensación de disnea que presentaban los pacientes, recogiendo dichos datos en valor de la escala de la New York Heart Association (NYHA) nos encontramos con los siguientes resultados: 4 pacientes sin limitación ni disnea en las actividades física habituales con NYHA I

Originales

(9,3%), 16 pacientes que presentaban ligera limitación y disnea con NYHA II (37,2%), 16 pacientes que presentaba una marcada limitación al realizar actividades básicas con NYHA III (37,2%) y finalmente 7 pacientes con disnea de reposo y limitación total con NYHA IV (16,3%).

Al hablar de la etiología de la valvulopatía (figura 2), encontramos que 12 pacientes presentaban una IM degenerativa (27,9%), 4 pacientes presentaban características congénitas (9,3%), 14 pacientes sufrían de una IM por enfermedad reumática (32,6%), 12 pacientes teniendo defectos funcionales (27,9%) y quedando solo 1 con una IM yatrogénica (2,3%).

Dichas etiologías podían afectar por grupos a los festones anteriores de la válvula mitral, a los posteriores o a ambos a la vez; de este modo, vemos que en 25 pacientes estaban afectos tanto los festones anteriores como los posteriores (58,1%), solo los posteriores en 13 pacientes (30,2%) y los anteriores en 4 pacientes (9,3%); quedando 1 paciente (2,3%) donde no se especificó por diversos motivos el lugar de la lesión en ninguna de las ecocardiografías realizadas.

Al observar si los pacientes presentaban insuficiencia aórtica se pudo observar que 17 pacientes no presentaban insuficiencia aórtica mientras que en 26 pacientes si que se objetivó regurgitación en dicha válvula. Los datos de la FEVI recogidos nos arrojan una FEVI máxima de 80 y una mínima de 22 siendo la media aritmética entre todos los pacientes de 57,79 (desvia-

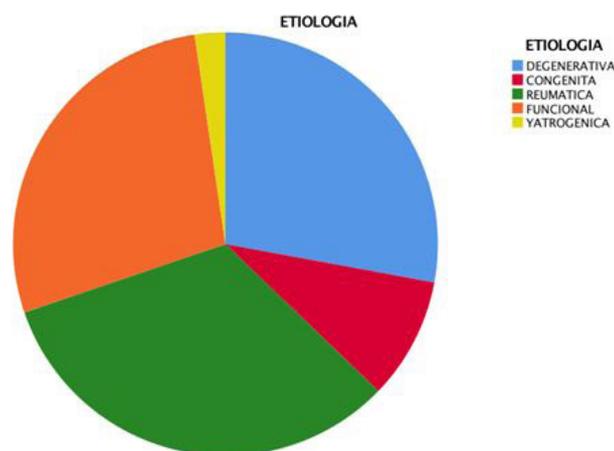


Fig. 2. Etiología de la Insuficiencia mitral.

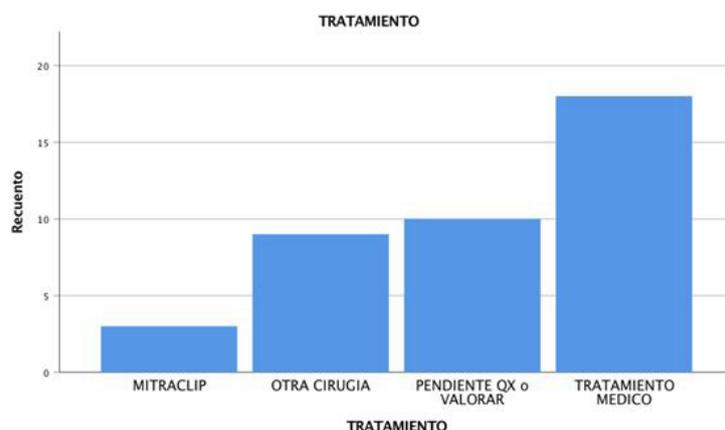


Fig. 3. Tratamiento de elección para la insuficiencia mitral.



Fig. 1. Grado de insuficiencia mitral.

ción estándar 12,365). Encontrando 11 pacientes (25,6%) con una FEVI inferior a 50% de modo que se encontraría con una insuficiencia moderada o severa; estando los 32 restantes (74,4%) con una FEVI superior a 50% y sin insuficiencia cardíaca sistólica.

Dada la importancia del sistema renal cuando existe una afectación del corazón 9, se recogió datos del filtrado glomerular de base de los pacientes encontrando 31 pacientes (72,1%) que no presentaban ningún grado de insuficiencia renal y teniendo a 12 pacientes (27,9%) con insuficiencia renal de moderada a grave y dentro de estos 1 (2,3%) con insuficiencia terminal y tratamiento con diálisis.

Originales

Por último, en cuanto al tratamiento establecido para dichos pacientes (figura 3) vemos a 18 pacientes (41,9%) con tratamiento médico definitivo no quirúrgico, 3 pacientes (7%) tratados con Mitraclip percutáneo, 9 pacientes (20,9%) con otro tipo de tratamiento quirúrgico, mientras 10 pacientes (23,3%) se encuentran a la espera de los resultados de la valoración quirúrgica. En 3 casos (7%) no consta el tipo de tratamiento al que están siendo sometidos.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En los datos vemos como la etiología degenerativa es la más frecuente en la población de Teruel, al tratarse de una población envejecida vemos como el resto de etiologías van teniendo menos importancia. Del mismo modo podemos encontrar una prevalencia baja de causa yatrogénica, dado que el avance en la medicina y en la tecnología nos permite realizar cada vez intervenciones más seguras y protocolizadas.

En lo referente al grado de insuficiencia nos encontramos con un gran número de pacientes que presentan insuficiencia severa su-

poniendo el 48,8% del total. Pese a que no se ha realizado un estudio analítico podemos ver como esto se refleja también en la NYHA donde encontramos al 71,4% de los pacientes con dicha regurgitación severa una disnea según la escala de III o IV, haciendo imposible el realizar la mayoría de sus actividades cotidianas.

Por todo esto es importante el avance de los tratamientos donde podemos observar que el 51,2% de los pacientes han sido tratados de forma quirúrgica o están a la espera de la valoración de que tipo de cirugía es conveniente en su caso.

Como conclusión podemos extrapolar el resultado de nuestro estudio y compararlo a otros con un mayor número de pacientes estudiados¹⁰. Encontrando similitudes en la etiología y en la situación presente de los pacientes; y sobretodo, observando que, pese a los diferentes tiempos establecidos para la introducción de las nuevas técnicas en nuestro hospital, encontramos ya un cambio en la actitud terapéutica y en la introducción de nuevos sistemas como el Mitraclip.

Originales

BIBLIOGRAFÍA

1. Luis Nombela-Franco et al. Avances en el tratamiento percutáneo de la Insuficiencia mitral. *Revista española de Cardiología*. 66.(7):566-588
2. Global Health Observatory Data Repository. (CSV). Geneva. Switzerland. World Health Statistics 2015, World Health Organization, 2020. (Consultado en diciembre 2020)
3. Clínica universitaria de Navarra, Insuficiencia Mitral por el Dr. Hernandez.
Felipe Hernández Hernandez. Insuficiencia Mitral. (Sitio Web) Clínica Universidad de Navarra. (Consultado en enero 2021) Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/insuficiencia-mitral>
4. Mayo Clinic syc-20350178 Rekha Mankad MD. Mitral regurgitation overview. (sitio web) Mayo Clinic. June 20th, 2019. (Consultado en enero 2021). Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mitral-valve-regurgitation/symptoms-causes/syc-20350178>
5. Ines Delgado et al. Mitraclip implantation under sedation. *Rev.Port.Cardiol*. 2018;37(8): 715.e1-715.e3.
6. New York Heart Association (NYHA), Classification of heart failure. MSDmanuals (internet) (Consultado en enero 2021) Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/professional/SearchResults?query=NYHA>
7. Javier G Castillo, Jorge Solís et al. Ecocardiografía quirúrgica de la válvula mitral. *Revista española de Cardiología*. 64(12): 1169-1181
8. A. Jimeno Sainz, V. Gil et al. Validez de los criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca sistólica. *Rev.clin.esp*. 206. (10): 495-498
9. J. Díez. Enfermedad renal y patología cardiovascular. Bases fisiopatológicas de la asociación. *Rev.Nefro*. 24 (S6) Diciembre 2004: 0-235
10. Daniel Gaitán Román. Situación actual de la insuficiencia mitral: aspectos epidemiológicos y clínicos. *Cardio-core*.2012. 47(3): 91-93

APLICACIÓN DE LA TRACTOGRAFÍA EN LA RESECCIÓN DE TUMORES GLIALES

Dra. Amanda Avedillo Ruidiaz / Dra. Laura Beatriz López López / Dra. Silvia Vázquez Sufuentes / Dra. Paula Alcázar Cid / Dr. Juan Casado Pellejero / Dr. Jesús Adrián Moles Herbera
Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

Objetivos. Describir las diferencias en pronóstico funcional, grado de resección y progresión tumoral en pacientes intervenidos de tumores gliales con ayuda de la tractografía y pacientes intervenidos sin ella. Establecer las indicaciones y el grado de recomendación de la tractografía en el momento actual.

Material y Métodos. Estudio retrospectivo de 29 pacientes diagnosticados de lesión glial supratentorial en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Miguel Servet. Las variables analizadas han sido: sexo, edad, estado funcional según escala de Karnofsky al ingreso y en la primera revisión, volumen tumoral prequirúrgico, porcentaje de resección, progresión a los tres meses y estadificación anatomopatológica.

Resultados. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para el grado de resección ni la progresión a los 3 meses. Se ha obtenido una mejoría del estado funcional en el grupo con tractografía (Karnofsky: 90, RIC=30) respecto al grupo control (70, RIC=70), aunque no se ha alcanzado la significación estadística. Se ha descrito un volumen tumoral prequirúrgico significativamente mayor en el grupo tractografía.

Conclusiones. Pese a que no se ha podido demostrar una mejoría funcional ni una mayor resección en pacientes intervenidos con apoyo de la tractografía, sí hemos encontrado un mayor volumen tumoral prequirúrgico en los casos, sin que eso haya condicionado el grado de resección ni una mayor progresión a los 3 meses. La tractografía es, por tanto, una herramienta útil en la planificación y abordaje de tumores gliales supratentoriales y su uso debería ser habitual en los servicios de neurocirugía.

PALABRAS CLAVE

tumor glial, tumor cerebral, tractografía

ABSTRACT

Purpose. To evaluate diffusion tensor imaging tractography in surgery of cerebral gliomas with respect to both extent of resection and follow-up outcome, between patients that went under tractography and those who went without it. To assess the evidence of Tractography applied to surgery of cerebral gliomas and to address a grade of recommendation to it.

Methods. A retrospective case-control study of 29 patients with cerebral gliomas operated on at the Department of Neurosurgery, Hospital Universitario Miguel Servet was performed. Sex, age, Karnofsky Performance Scale pre- and post-intervention, tumoral volume, extent of resection, 3-months progression and histological diagnoses were studied.

Results. There was no significant difference of extent of resection neither 3-months progression between tractography group and conventional neuronavigation group. There was a trend in the study group to have an improvement in Karnofsky Performance Scale postintervention (Karnofsky: 90, RIC=30) compared to control group (70, RIC=70) but no significant difference was achieved. There was a positive association between the use of tractography and a higher presurgical tumour volume.

Conclusion. We could not demonstrate an association between the use of tractography and an improvement in the extent of resection or Karnofsky Performance Scale. We found a significant difference in presurgical tumoral volume in the study group, without a variation in the extent of resection or 3-months progression. Tractography contributes to presurgical planning and resection of cerebral gliomas and it should be used in departments of Neurosurgery.

KEY WORDS

Glioma surgery, Brain Tumor, Tractography

INTRODUCCIÓN

Pese a su baja incidencia, los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) suponen una fuente importante de morbimortalidad¹.

Su tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica lo más amplia posible pues se asocia a una mayor supervivencia. Sin embargo, este hecho se ve limitado en aquellos tumores que asientan sobre áreas elocuentes o en zonas próximas a estas, condicionando el tamaño de dicha resección y empeorando el pronóstico funcional y vital^{2,3}.

Se hace necesario, por tanto, el desarrollo de nuevas técnicas que permitan lograr resecciones óptimas. Si bien la neurofisiología intraoperatoria constituye en el momento actual el gold-estándar para la localización neuroanatómica⁴, se trata de una técnica invasiva y costosa, no siempre disponible. Esto ha dado lugar a la aparición de nuevas modalidades de estudio más sencillas y no invasivas, encontrándose entre ellas la tractografía, una herramienta que permite identificar los haces axonales que componen la sustancia blanca del cerebro y estudiar su relación con las lesiones tumorales, permitiendo una mejor planificación prequirúrgica y abordaje intraoperatorio, logrando así aumentar el grado de resección de forma segura y obteniendo resultados equiparables a las técnicas de estimulación intraoperatoria⁵⁻⁷.

Dado que se trata de una técnica de reciente aparición, el alcance de su uso y sus aplicaciones están siendo todavía estudiados, siendo previsible en un futuro próximo su manejo diario en los servicios de Neurocirugía.

El presente trabajo tiene por objetivos estudiar las diferencias en términos de pronóstico funcional entre los pacientes intervenidos con y sin apoyo de tractografía, analizar las diferencias en cuanto al grado de resección y progresión y establecer indicaciones a cerca de su uso, según la evidencia disponible.

MÉTODO

Se ha realizado un estudio tipo casos-controles no apareados de pacientes intervenidos de tumores gliales con y sin apoyo de

tractografía de la vía piramidal en el servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Miguel Servet.

Se realizó una evaluación retrospectiva de 20 pacientes diagnosticados de lesión primaria maligna del SNC de localización supratentorial e intervenidos con apoyo de tractografía de la vía piramidal desde junio de 2015 hasta mayo de 2017.

Se consideraron criterios de inclusión las lesiones intra-axiales localizadas en áreas elocuentes o regiones cercanas a las mismas según la clasificación de Sawaya (grado I, lesión en área no elocuente; grado II, lesión cercana a área elocuente y grado III, lesión en área elocuente). Se definieron como áreas elocuentes el área 4 de Brodmann (área motora primaria), el área 6 de Brodmann (área premotora), el área 8 de Brodmann (área motora suplementaria) y el tracto corticoespinal⁸.

Se consideraron criterios de exclusión la localización infratentorial, histología distinta de estirpe glial y lesiones en áreas no elocuentes.

El grupo control, compuesto de 9 pacientes, fue obtenido de una serie histórica de pacientes intervenidos de tumores gliales situados en áreas motoras elocuentes o en zonas próximas a estas, en el año previo a la implantación de la tractografía en nuestro servicio y con los mismo.

En los pacientes seleccionados se recogieron la edad, el sexo, el estado funcional según la escala de Karnofsky en el momento del ingreso y en la primera revisión (a las 4-6 semanas del alta) y el estadiaje anatomopatológico definitivo. Además, mediante resonancia magnética (RMN) se definió el volumen tumoral prequirúrgico, el grado de resección, la existencia de progresión tumoral a los 3 meses de la intervención y la localización de la lesión.

Se realizó una resonancia prequirúrgica, con secuencias de tractografía para los casos. Todos los pacientes fueron sometidos a neuronavegación intraoperatoria.

Se realizó un estudio descriptivo de ambos grupos calculando la mediana como medida de tendencia central y el rango intercuartílico (RIC) como medida de dispersión para las

Originales

variables cuantitativas y, las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

En el estudio comparativo de las variables cualitativas (sexo, localización según Sawaya, anatomopatología definitiva, porcentaje de resección y progresión a los 3 meses) según grupo fue llevado a cabo mediante las pruebas del chi cuadrado, y test exacto de Fisher, cuando fuera necesario.

Para el análisis de las variables cuantitativas (edad, tamaño quirúrgico y estado funcional según la escala de Karnofsky en el momento del ingreso y a los 3 meses) según grupo se han empleado pruebas no paramétricas (U-Mann Whitney), debido al pequeño tamaño muestral.

Se consideró una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el programa IBM SPSS, versión 22 (licencia Universidad de Zaragoza).

RESULTADOS

1. Análisis descriptivo

Se estudiaron 29 pacientes, 20 casos de tractografía y 9 controles,

1.1. Tractografía + neuronavegación convencional

El grupo compuesto por pacientes a los que se les realizó tractografía, además de neuronavegación convencional, constaba de 20 pacientes, siendo 11 mujeres (55%), con una mediana de edad de 53 años (RIC=42).

La clínica inicial más frecuente fue la afectación predominante de vía piramidal en 6 de ellos (30%), seguido de afectación piramidal asociada a otros síntomas en 5 pacientes (25%) y crisis epilépticas en 5 pacientes (25%). Por último, 4 pacientes (20%) presentaron síntomas distintos de los anteriores.

De forma quirúrgica se evaluó el estado de los pacientes mediante la escala de Karnofsky, obteniéndose una mediana de 80 (RIC=30).

Tras la intervención quirúrgica se valoró el estado del paciente en el posoperatorio inmediato (48h) y una nueva evaluación en la primera revisión (realizada a las 4-6 semanas del alta) en la que se tuvo en cuenta el estado general del paciente, la persistencia o no de la clínica quirúrgica y la aparición de nuevos déficits. La escala de Karnofsky en ese momento obtuvo una mediana de 90 (RIC=60), logrando una mejoría de 10 puntos.

Estos datos se han recogido en la Tabla 1.

Tabla 1. Grupo tractografía: edad, sexo, clínica y Karnofsky

Nº paciente	Edad	Sexo	Clínica debut	Karnofsky al ingreso	Clínica 1ª revisión	Karnofsky 1ª revisión
1	67	Mujer	Paresia facial inferior derecha Disfasia motora ESD proximal 4/5, distal 4+/5, EID proximal 4+/5, distal 3+/5 Hemihipoestesia derecha	60	Disfagia Disfasia motora Hemiplejía derecha	40
2	39	Hombre	Crisis comicial	100	No focalidad neurológica	100
3	39	Mujer	Crisis comicial Apraxia mano izquierda	90	No focalidad neurológica	100
4	57	Hombre	Hemiparesia izquierda 4/5	80	Hemiparesia izquierda 4/5	80
5	36	Mujer	Hipoacusia residual	90	No focalidad neurológica	100

Originales

6	62	Hombre	Paresia facial izquierda Disartria, disfagia EII 4/5	70	Parálisis facial Disartria Hemiplejía hemicuerpo izquierdo Hemihipoestesia izquierda	40
7	69	Mujer	Afasia leve	90	Afasia leve	90
8	49	Hombre	Crisis comicial	100	Crisis comiciales aisladas	90
9	37	Mujer	Hemiparesia ESD distal 1/5 EID 4/5 Crisis comiciales	60	Hemiparesia ESD 3/5 EID 3/5	70
10	71	Hombre	Crisis comiciales Parestesias EID	80	Hemiparesia hemicuerpo derecho 4/5	80
11	54	Hombre	Crisis comicial con afasia prosocrítica Inestabilidad marcha Disminución bilateral agudeza visual	80	No focalidad neurológica	100
12	75	Mujer	Paresia facial izquierda central, Hemiparesia ESI 4-/5, EII 4+/5 Deterioro cognitivo previo	90	Paresia facial izquierda central, Hemiparesia ESI 4-/5, EII 4+/5 Agravamiento del deterioro cognitivo	70
13	41	Hombre	Afasia motora Hemiparesia derecha 4+5	80	Afasia motora leve	90
14	40	Hombre	Desorientación temporoespacial Afasia leve	90	No focalidad neurológica	100
15	61	Mujer	Hemiparesia izquierda 4/5	70	No focalidad neurológica	100
16	74	Hombre	Apraxia mano izquierda Parestesias	90	No focalidad neurológica	100
17	59	Mujer	Hemihipoestesia izquierda Inestabilidad marcha Cefalea	80	No focalidad neurológica	100
18	50	Mujer	Hemiparesia ESD 4/5	80	Hemiparesia hemicuerpo derecho 3/5	60
19	52	Mujer	Crisis comicial	90	No focalidad neurológica	100
20	33	Mujer	Apraxia y hemiparesia mano, derecha 4/5 Afasia progresiva	80	Apraxia mano derecha	90

Fuente: Elaboración propia

Originales

La mediana del tamaño tumoral prequirúrgico, medido mediante RMN, era de 95,6cm³. (RIC=171). Tras la cirugía se realizó una RMN posoperatoria dentro de los tres primeros días para valorar el grado de resección tumoral. De las 20 RMN realizadas 13 (60%) fueron informadas como resección completa, 6 (35%) como resección parcial con resto tumoral menor del 50% y sólo 1 (5%) con resto tumoral mayor del 50%.

Posteriormente (a partir del 3º mes tras la intervención) se realizó una RMN de control en todos los pacientes excepto en 3 (15%). De los pacientes a los que se les realizó la resonancia se comprobó enfermedad estable en 10 (50%), progresión tumoral en 6 (30%) y en 1 caso se ob-

servó una disminución del resto tumoral (5%).

Así mismo, se identificó mediante RMN el área de la lesión, que en 10 de los casos (50%) correspondió a un área elocuente (Sawaya III) y en 10 casos (50%) a una zona cercana a un área elocuente (Sawaya II).

Por último, la anatomía patológica definitiva reveló tumores gliales de grado IV según la OMS en 12 casos (60%), de grado III en 4 casos (20%) y de grado II en otros 4 casos (20%), correspondiéndose en los 20 casos (100%) con el diagnóstico prequirúrgico realizado mediante RMN.

Los datos se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2. Grupo tractografía: volumen tumoral prequirúrgico, anatomía patológica, progresión a los 3 meses y localización según Sawaya

Nº paciente	Volumen tumoral prequirúrgico (cm ³)	Anatomía Patológica	Grado de resección	Control a los 3 meses	Sawaya
1	165,24	Glioblastoma, g. IV	> 50%	Progresión	2
2	119,00	Oligodendroglioma, g. II	Completa	Enfermedad estable	2
3	95,00	Astrocitoma g. II	Completa	Enfermedad estable	2
4	17,10	Glioblastoma, g. IV	> 50%	Progresión	1
5	75,00	Astrocitoma g. II	> 50%	Enfermedad estable	1
6	71,04	Glioblastoma, g. IV	>50%	No RMN a los 3 meses. (fallecimiento)	1
7	8,80	Astrocitoma anaplásico g. III	Completa	Enfermedad estable	1
8	147,84	Astrocitoma anaplásico g. III	Completa	Enfermedad estable	1
9	174,00	Astrocitoma anaplásico g. III	< 50%	Disminución del tamaño.	1
10	3,00	Glioblastoma, g. IV	Completa	Progresión	1
11	96,13	Glioblastoma, g. IV	Completa	Progresión	2
12	56,00	Glioblastoma, g. IV	Completa	Enfermedad estable	2
13	138,40	Glioblastoma g. IV	> 50%	Progresión	2
14	99,75	Glioblastoma g. IV	Completa	Enfermedad estable	2
15	168,50	Glioblastoma, g. IV	>50%	Enfermedad estable	1
16	62,50	Glioblastoma con componente oligodendroglioma, g. IV	Completa	No RMN a los 3 meses	2
17	168,30	Glioblastoma g. IV	Completa	Progresión	2
18	93,61	Oligodendroglioma anaplásico, g. III	> 50%	No RMN a los 3 meses	2
19	3,78	Astrocitoma difuso g. II	Completa	Enfermedad estable	1
20	152,00	Glioblastoma, g. IV	Completa	Enfermedad estable	1

Fuente: Elaboración propia

Originales

1.2 Neuronavegación convencional

Del grupo de 9 pacientes sometidos a únicamente neuronavegación, 3 eran mujeres (33%), con una mediana de edad de 49 años (RIC=44).

La forma más frecuente de presentación fue la afectación piramidal asociada a otros síntomas en 6 pacientes (66,7%) seguida de afectación piramidal pura en 2 pacientes (22,2%) y por último crisis epiléptica en 1 (11,1%), con una

mediana para el estado funcional (escala Karnofsky) de 80 (RIC=20).

Igualmente se realizó una nueva valoración de la escala Karnofsky en la primera revisión, con una mediana de 70 (RIC=70), objetivándose una pérdida de 10 puntos respecto a la medición previa.

Los datos se exponen en la Tabla 3.

Tabla 3. Grupo control: edad, sexo, clínica y Karnofsky

Nº paciente	Edad	Sexo	Clínica debut	Karnofsky al ingreso	Clínica 1ª revisión	Karnofsky 1ª revisión
1	60	Hombre	Hemiparesia EID 4/5 Trastorno de la conducta Desorientación	70	No focalidad neurológica	100
2	26	Hombre	Crisis comicial	90	No focalidad neurológica	100
3	64	Mujer	Hemiparesia hemicuerpo izquierdo 4/5 Bradipsiquia	70	Paresia pierna 2/5, MEG	50
4	46	Mujer	Hemiparesia hemicuerpo derecho 4/5 Afasia motora leve	80	Hemiparesia hemicuerpo derecho 3/5 Afasia mixta moderada	60
5	33	Hombre	Hemiparesia hemicuerpo izquierdo residual 2/5	70	Hemiparesia hemicuerpo izquierdo residual 2/5	70
6	49	Mujer	Hemiparesia ESI 4-5 Crisis comicial	80	Hemiplejia hemicuerpo izquierdo Deterioro estado general	30
7	70	Hombre	Crisis comicial, Disartria Desorientación	70	No focalidad neurológica	100
8	34	Hombre	Hemiparesia ESD 3/5, EID 4/5 Crisis comicial	80	Hemiparesia ESD 3/5, EID 4/5	80
9	54	Hombre	Crisis comicial Afasia nominal leve episódica	80	Hemianopsia temporal derecha MEG	50

Fuente: Elaboración propia

Originales

La mediana del tamaño tumoral prequirúrgico fue de 10,1 mm (RIC=80,95). La resección completa se alcanzó en 4 de los pacientes (44,4%), mayor del 50% en 4 pacientes (44,4%) e inferior al 50% en 1 caso (11,1%).

En todos los casos excepto en 1 (11,1%) se realizó RMN de control a partir del 3º mes. Dichas RMN mostraron enfermedad estable en 6 casos (66,7%) y progresión en 2 (22,2%)

Las lesiones se localizaron sobre área elocuente (Sawaya III) en 4 casos (44,4%) y cercanas a área elocuente en 5 casos (55,6%).

Por último, la anatomía patológica definitiva mostró tumores gliales de grado IV en 6 pacientes (66,7%), tumor glial de grado II en 2 pacientes (22,2%) y un tumor de grado I en 1 paciente (11,1%). Excepto en 1 caso (11,1%) el informe anatomopatológico definitivo se correspondió con el diagnóstico realizado mediante RMN (8 casos, 88,9%). A continuación, se exponen los datos en la Tabla 4.

Tabla 4. Grupo control: volumen tumoral prequirúrgico, anatomía patológica, progresión a los 3 meses y localización según Sawaya

Nº paciente	Volumen tumoral prequirúrgico (cm ³)	Anatomía Patológica	Grado de resección	Control a los 3 m.	Sawaya
1	74,88	Glioblastoma g. IV	> 50%	Enfermedad estable	1
2	5,24	Astrocitoma g. I	Completa	Enfermedad estable	2
3	20,21	Glioblastoma g. IV	< 50%	Enfermedad estable	2
4	86,19	Glioblastoma g. IV	> 50%	Enfermedad estable	1
5	77,05	Astrocitoma g. II	> 50%	Enfermedad estable	2
6	8,97	Glioblastoma g. IV	Completa	No RMN a los 3 meses (fallecimiento)	1
7	5,49	Glioblastoma g. IV	> 50%	Progresión	2
8	10,08	Astrocitoma g. II	Completa	Enfermedad estable	1
9	9,43	Glioblastoma g. IV	Completa	Progresión	2

Fuente: Elaboración propia

2. Análisis inferencial

La única variable que ha alcanzado la significación estadística ha sido el volumen tumoral prequirúrgico, con una mediana de 95,6cm³, siendo aproximadamente 80 cm³ mayor en los pacientes intervenidos con apoyo de la tractografía frente a aquellos intervenidos sin ella (p=0,018).

Pese a no ser una diferencia estadísticamente significativa, consideramos clínicamente relevante la mejoría de 20 puntos en la escala de Karnofsky en el grupo tractografía frente a los casos, así como el grado de resección total, especialmente si tenemos en cuenta que el volumen tumoral prequirúrgico era mayor en los casos que en los controles. Los datos se exponen en la Tabla 5.

Originales

Tabla 5. Análisis inferencial

Variable a estudio	Tractografía + NN (n=20)	Sólo NN (n= 9)	p
Edad, mediana (RIC)	53 (42)	49 (44).	0,383
Sexo (Mujer), n (%)	11 (55)	3 (33,3)	0,427
Karnofsky ingreso, mediana (RIC)	80 (30).	80 (20).	0,106
Sawaya (III), n (%)	10 (50)	5 (55,6)	1
Tamaño preIQ, mediana (RIC)	95,56 (171)	10,08 (80,95)	0,018
AP (AG), n (%)	16 (80)	3 (33,3)	0,642
Resección, n (%)			
< 50%,	1 (5)	1 (11,1)	0,686
>50%	6 (30)	4 (44,4)	
Total	13 (65)	4 (44,4)	
Tamaño 3 meses, n (%)			
no RMN	3 (15)	1 (11,1)	0,809
recidiva	6 (30)	2 (22,2)	
estable	11 (55)	6 (66,7)	
Karnofsky revisión, mediana (RIC)	90 (60)	70 (70)	0,186

Fuente: Elaboración propia. p: valor p.

AP: Anatomía patológica

AG Alto grado

IQ: Intervención quirúrgica

DISCUSIÓN

El tratamiento de elección de los tumores gliales es la exéresis completa del mismo. Los diversos avances en neuroimagen y neurofisiología han permitido lograr exéresis amplias con mínima repercusión funcional, mejorando así el tamaño de la resección y el pronóstico funcional y vital.

La tractografía, al identificar la integridad de los haces axonales que componen la sustancia blanca y evaluar su relación con la lesión tumoral, permite una mayor estratificación del riesgo quirúrgico y una mejor planificación prequirúrgica tal y como han descrito Sollmann et al⁹. Esto permitiría el abordaje de lesiones de mayor tamaño como se ha observado en este trabajo, donde los pacientes intervenidos mediante tractografía presentaban un volumen tumoral significativamente mayor: 95,6cm³ (RIC=171) vs. 10,1cm³ (RIC=81) (p=0,018). Sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias estadísticamente significativas, aunque

los datos obtenidos por Barbosa et al¹⁰ muestran un volumen tumoral mayor en pacientes intervenidos con tractografía (volumen prequirúrgico medio 70,8cm³) frente a los intervenidos sin ella (58,2 cm³).

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos para el grado de resección ni la progresión tumoral a los tres meses de la intervención, pero consideramos este hecho un dato favorable pues amplía el número de pacientes candidatos a la intervención quirúrgica sin que ello limite el porcentaje de resección o empeore el pronóstico a corto plazo. Por otro lado, estudios similares (Wu et al¹¹, Ius et al¹²) sí han obtenido una mejoría en el porcentaje de resección. Wu et al¹¹ logró la resección total en el 74,4% de los pacientes intervenidos con apoyo de la tractografía frente al 33,3% de los pacientes intervenidos sin ella (p<0,001) para tumores gliales de alto grado, aunque no observó diferencias en tumores de bajo grado. Ius et al¹² logró una exéresis

Originales

completa en tumores gliales de bajo grado para el 90% de los pacientes intervenidos con tractografía frente al 70% de los intervenidos sin ella ($p=0,0001$).

En el control realizado a los 3 meses de la intervención quirúrgica el porcentaje de enfermedad estable en el grupo tractografía es del 55% frente al 66,67% del grupo control. En nuestra opinión este hecho podría ser debido a la pérdida de dos pacientes del grupo tractografía durante el seguimiento, por causas ajenas al servicio de Neurocirugía.

Respecto al pronóstico funcional, el grupo tractografía presentó una mejoría de 20 puntos en el estado funcional (escala de Karnofsky) frente al grupo control: 90 (RIC=60) vs. 70 (RIC=70). Pese a que no se ha logrado la significación estadística, este resultado estaría en consonancia con el obtenido por Barbosa et al¹⁰, quienes, en un estudio de 28 pacientes intervenidos de tumores gliales insulares, obtuvieron una mejoría ($p=0,021$) en la escala de Karnofsky en el 50% de los pacientes intervenidos con tractografía, frente al 5% de los pacientes intervenidos sin ella, si bien no indicaron la mejora cuantitativa.

La evidencia disponible en el momento actual avala el empleo de la tractografía, equiparándola a las técnicas intraoperatorias invasivas¹³ y siendo especialmente útil en aquellos casos en los que la cirugía awake no se puede

realizar¹⁴. Como se ha comentado con anterioridad, la localización de los tractos de la sustancia blanca realizada en este trabajo y en los artículos revisados se ha llevado a cabo mediante tensor de difusión (DTI). Las nuevas técnicas para la identificación de los tractos axonales (HDFTI -high-definition fiber tractography-, UKF -two-tensor unscented Kalman filter- o CSD -constrained spherical deconvolution-) están obteniendo en la actualidad resultados prometedores y en un futuro próximo permitirán identificar los haces de materia blanca de una forma más precisa.

La tractografía como herramienta de planificación y apoyo quirúrgico ha demostrado su utilidad y los avances en los distintos modelos de obtención permitirán mejorar los resultados de su aplicación, convirtiéndola en una herramienta indispensable en neurocirugía¹⁵.

Las principales limitaciones del trabajo son debidas al tipo de estudio, pues al ser retrospectivo los datos obtenidos provienen de historias clínicas y son por tanto indirectos. A su vez, el empleo de criterios de inclusión y exclusión muy estrictos ha condicionado un pequeño tamaño muestral que, sumado a que las variables de resección y progresión tumoral eran de naturaleza cualitativa, han supuesto una pérdida de la potencia estadística para detectar diferencias entre los grupos en estudio. Por último, no pudo obtener un control para cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *NeuroOncol.* 2015 Oct;17 Suppl 4: iv1-iv62. doi: 10.1093/neuonc/nov189. Epub 2015 Oct 27. PubMed PMID: 26511214; PubMed Central PMCID: PMC4623240.
2. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of surgery in the management of patients with diffuse low-grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J NeuroOncol.* 2015 Dec;125(3):503-30. doi: 10.1007/s11060-015-1867-1.
3. Noorbakhsh A, Tang JA, Marcus LP, McCutcheon B, Gonda DD, Schallhorn CS, Talamini MA, Chang DC, Carter BS, Chen CC. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis. *J Neurosurg.* 2014 Jan;120(1):31-9. doi: 10.3171/2013.9.JNS13877.
4. Lehericy S, Duffau H, Cornu P, Capelle L, Pidoux B, Carpentier A, Auliac S, Clemenceau S, Sichez JP, Bitar A, Valery CA, Van Effenterre R, Faillot T, Srour A, Fohanno D, Philippon J, Le Bihan D, Marsault C. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurg.* 2000 Apr; 92(4):589-98.
5. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG: Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology* 177:401-405, 1990.
6. Ahn S, Lee SK: Diffusion tensor imaging: exploring the motor networks and clinical applications. *Korean J Radiol* 12:651- 661, 2011.
7. Ohue S, Kohno S, Inoue A, Yamashita D, Harada H, Kumon Y, et al: Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging-based tractography for surgery of gliomas near the pyramidal tract: a significant correlation between subcortical electrical stimulation and postoperative tractography. *Neurosurgery* 70:283-294, 2012.
8. Gonzalez-Darder JM, Gonzalez-Lopez P, Talamantes F, Quilis V, Cortés V, Garcia-March G, et al. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. *Neurosurg Focus.* 2010 Feb 28; E5
9. Sollmann N, Wildschuetz N, Kelm A, Conway N, Moser T, Bulubas L, Kirschke JS, Meyer B, Krieg SM. Associations between clinical outcome and navigated transcranial magnetic stimulation characteristics in patients with motor-eloquent brain lesions: a combined navigated transcranial magnetic stimulation-diffusion tensor imaging fiber tracking approach. *J Neurosurg.* 2017 Mar 31:1-11. doi: 10.3171/2016.11.JNS162322. PubMed PMID: 28362239.
10. B.J. Barbosa, A. Dimostheni, M.J. Teixeira, M. Tatagiba, G. Lepski Insular gliomas and the role of intraoperative assistive technologies: results from a volumetry-based retrospective cohort *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 149 (2016), pp. 104-110
11. Wu JS, Zhou LF, Tang WJ, Mao Y, Hu J, Song YY, Hong XN, Du GH. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery.* 2007 Nov;61(5):935-48; discussion 948-9. PubMed PMID: 18091270.
12. Ius T, Isola M, Budai R, Pauletto G, Tomasino B, Fadiga L, Skrap M. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients: clinical article. *J Neurosurg.* 2012 Dec;117(6):1039-52. doi:10.3171/2012.8.JNS12393. Epub 2012 Oct 5. PubMed PMID: 23039150.
13. Javadi SA, Nabavi A, Giordano M, Faghihzadeh E, Samii A. Evaluation of Diffusion Tensor Imaging-Based Tractography of the Corticospinal Tract: A Correlative Study With Intraoperative Magnetic Resonance Imaging and Direct Electrical Subcortical Stimulation. *Neurosurgery.* 2017 Feb 1;80(2):287-299. doi: 10.1227/NEU.0000000000001347. PubMed PMID: 28175893.
14. G. D'Andrea, P. Familiari, A. Di Lauro, A. Angelini, G. Sessa Safe resection of gliomas of the dominant angular gyrus availing of preoperative FMRI and intraoperative DTI: preliminary series and surgical technique *World Neurosurg*, 87 (2016), pp. 627-639.
15. Essayed WI, Zhang F, Unadkat P, Cosgrove GR, Golby AJ, O'Donnell LJ. White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art. *Neuroimage Clin.* 2017 Jun 15; 15:659-672. doi: 10.1016/j.nicl.2017.06.011. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28664037; PubMed Central PMCID: PMC5480983

ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE APÓSITOS DE LIDOCAÍNA 5% A LA INDICACIÓN AUTORIZADA MEDIANTE VISADO

Dra. Cristina Pérez Díez / Dra. M^a Cristina Carcas de Benavides¹ / Dra. Matilde Martínez Martínez

Dirección de Atención Primaria Sector Teruel.

¹ Servicio de Evaluación y Acreditación. Dirección General de Asistencia Sanitaria

RESUMEN

Objetivo. Analizar el grado de adecuación de los apósitos de lidocaína 5% (AL5%) a la indicación autorizada en ficha técnica (FT) y evaluar el impacto económico de limitar su dispensación mediante visado.

Método. Estudio observacional retrospectivo. Se analizaron prescripciones activas de AL5% en receta electrónica (e-receta) y códigos diagnósticos asociados (CIAP) a 1 de octubre 2018, 1 de octubre 2019 y 1 de octubre 2020, considerándose adecuadas las prescripciones de AL5% asociadas al diagnóstico CIAP S70 (Herpes Zoster). Se analizaron datos de consumo farmacéutico con receta del SNS (número de envases y PVP) en tres periodos de tiempo: noviembre 2017-octubre 2018, noviembre 2018-octubre 2019 y noviembre 2019-octubre 2020.

Fuentes de datos: DATA de Farmacia, Farmasalud. Los datos fueron tratados de forma global y anónima para evitar identificar a los pacientes o a los prescriptores.

Resultados. A fecha 1 de octubre 2018, 664 pacientes tenían prescripciones activas de AL5% en e-receta, de los cuales el 2,1% (n=14) cumplía la indicación autorizada en FT (CIAP S70). A fecha 1 de octubre 2019, hubo 54 pacientes con prescripciones activas de AL5%, de las que en 18 pacientes (33,3%) se adecuaban a la indicación autorizada. A fecha 1 de octubre 2020, 13 y 19 pacientes de los que estaban en tratamiento con AL5% en 2018 y 2019 respectivamente, mantenían la prescripción activa de AL5% en e-receta, siendo a su vez, el 46,2% (n=6) y 52,6% (n=10) respectivamente, acordes a la indicación autorizada en FT.

El consumo de AL5% se redujo un 97,5% pasando de 6.527 envases facturados en el periodo de noviembre 2017 a octubre 2018 a 163 envases facturados desde noviembre 2019 a octubre 2020. El gasto farmacéutico asociado a AL5% disminuyó un 98,0% en el periodo noviembre 2019-octubre 2020 con respecto al mismo periodo de 2017-2018.

Conclusiones. La limitación de las condiciones de financiación de AL5% ha permitido la adecuación de la prescripción a la indicación en FT, una disminución en el número de pacientes con prescripciones activas en e-receta y una reducción del gasto farmacéutico.

PALABRAS CLAVE

Herpes Zoster, Prescripción, Gasto sanitario

ABSTRACT

Objetivo. To analyze the degree of adequacy of lidocaine 5% dressings (AL5%) to the authorized indication in the technical data sheet (FT) and evaluate the economic impact of limiting their dispensing by means of a visa.

Method. Retrospective observational study. Active prescriptions of AL5% in electronic prescription (e-prescription) and associated diagnostic codes (CIAP) were analyzed as of October 1, 2018, October 1, 2019 and October 1, 2020, considering the AL5% prescriptions associated with the CIAP S70 diagnosis as adequate. (Herpes zoster). Data on pharmaceutical consumption with prescription from the SNS (number of containers and RRP) were analyzed in three time periods: November 2017-October 2018, November 2018-October 2019 and November 2019-October 2020.

Data sources: DATA de Farmacia, Farmasalud. The data were processed globally and anonymously to avoid identifying patients or prescribers.

Results. As of October 1, 2018, 664 patients had active prescriptions of AL5% in e-prescription, of which 2.1% (n = 14) met the authorized indication in FT (CIAP S70). As of October 1, 2019, there were 54 patients with active prescriptions of AL5%, of which in 18 patients (33.3%) they were adapted to the authorized indication. As of October 1, 2020, 13 and 19 patients of those who were in treatment with AL5% in 2018 and 2019 respectively, maintained the active prescription of AL5% in e-prescription, being in turn, 46.2% (n = 6) and 52.6% (n = 10) respectively, according to the authorized indication in FT.

The consumption of AL5% was reduced by 97.5%, from 6,527 containers invoiced in the period from November 2017 to October 2018 to 163 containers invoiced from November 2019 to October 2020. Pharmaceutical expenditure associated with AL5% decreased by 98.0% in the period November 2019-October 2020 with respect to the same period of 2017-2018.

Conclusions. The limitation of the financing conditions of AL5% has allowed the adaptation of the prescription to the indication in FT, a decrease in the number of patients with active prescriptions in e-prescription and a reduction in pharmaceutical spending.

KEY WORDS

Herpes Zoster, Prescription, Health Expenditures

INTRODUCCIÓN

Los apósitos adhesivos de lidocaína al 5% (AL5%) están indicados en el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección por herpes zoster (neuralgia posherpética (NPH))¹. A pesar de la baja incidencia de neuralgia postherpética (NPH) (1-3 por 1000 en adultos mayores de 75 años)², AL5% supuso un elevado impacto económico para el sector sanitario en los años 2017 y 2018, lo que hacía suponer que se estaba utilizando para tratar otros tipos de dolor, un uso no indicado y no avalado por la evidencia científica³⁻⁴. Con efectividad a partir del 1 de noviembre de 2018, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social estableció reservas singulares en el ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS) para AL5% consistente en limi-

tar su dispensación, mediante visado (cupón precinto diferenciado (CPD)) para la indicación autorizada en FT. Por tanto, con posterioridad a esta fecha, el uso de AL5% en condiciones diferentes a las autorizadas en FT es excepcional y limitado a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento, según establece el Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales⁶.

La utilización de medicamentos fuera de FT u *off-label*, en su término anglosajón, es una práctica tan frecuente como incorrectamente manejada por los prescriptores⁵ que conlleva un

riesgo de utilización de medicamentos en situaciones en las que no haya evidencia de eficacia, se disponga de datos insuficientes de seguridad o la utilización no resulte coste-efectiva. En cuanto a la seguridad, AL5% son bien tolerados, las reacciones adversas son escasas y no suelen presentar interacciones relevantes⁴. El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en FT, incluyendo cuando la dosificación y/o duración de la medicación son diferentes a las autorizadas o se administran a un grupo de pacientes para los que no está autorizada esa indicación, cae dentro de la esfera clínica y, por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor^{4, 7-9}.

Con la finalidad de favorecer la implantación del visado, se difundieron las nuevas condiciones de prescripción y dispensación de AL5% con un mensaje en la historia clínica informatizada disponible en atención primaria (AP) de Aragón (OMI-AP) dirigido a los profesionales de AP y se incorporaron los pacientes en tratamiento con AL5% en la pestaña Pacientes VIP de Pendientes para identificarlos rápidamente. Para facilitar la revisión de los tratamientos ya iniciados, optimizar el uso de AL5% y conseguir un mayor beneficio en la analgesia de estos pacientes, se definieron unos criterios de uso y recomendaciones para el Servicio Aragonés de Salud (SALUD) en base a la evidencia científica disponible⁴.

El objetivo de este estudio es analizar el grado de adecuación de los AL5% a la indicación autorizada en FT, así como evaluar el impacto económico de limitar la dispensación de este medicamento mediante visado en el Sector de Teruel.

MÉTODO

Estudio observacional de tipo retrospectivo. Se analizaron las prescripciones activas de AL5% en receta electrónica (e-receta) y los códigos diagnósticos asociados (CIAP) a 1 de octubre 2018, 1 de octubre 2019 y 1 de octubre 2020. A fecha 1 de octubre 2018, 33.714 pacientes del sector tenían prescripciones activas en e-receta. Cada registro se corresponde con una prescripción electrónica y un episodio o código CIAP al que va asociada la prescripción. La his-

toria clínica informatizada disponible en AP de Aragón (OMI-AP) codifica los diagnósticos asociados al episodio en función de la Clasificación Internacional de AP (CIAP2)¹⁰. Se consideraron adecuadas las prescripciones de AL5% asociadas al diagnóstico CIAP S70 (Herpes Zoster).

Para evaluar el impacto económico de la implantación del visado, se analizaron los datos de consumo farmacéutico con receta del SNS, usando las variables número de envases y Precio de Venta al Público (PVP) en tres periodos de tiempo: noviembre 2017-octubre 2018, noviembre 2018-octubre 2019 y noviembre 2019-octubre 2020.

Fuentes de datos: Sistema de Información de Farmacia (DATA de Farmacia), que incluye todas las prescripciones activas en e-receta en Aragón. Sistema de Información de Consumo Farmacéutico (Farmasalud) que incluye datos de consumo farmacéutico de todas las recetas dispensadas con cargo al SALUD.

Consideraciones éticas: los datos fueron tratados de forma global y anónima para evitar identificar a los pacientes o a los prescriptores.

Análisis estadístico. Se calcularon proporciones (frecuencias absolutas y porcentajes) para las variables cuantitativas.

RESULTADOS

A fecha 1 de octubre 2018, 664 pacientes (23,5% hombres, edad media: 75,3 años) tenían prescripciones activas de AL5% en e-receta, de los cuales el 2,1% (n=14) cumplía la indicación autorizada en FT de dolor neuropático asociado a infección por herpes zoster (CIAP S70). El 78,3% (n=520) de las prescripciones fueron por algias en el sistema óseo-muscular, siendo los diagnósticos principales las lumbalgias (22,3%) y gonalgias (3,9%); el 19,6% (n=130) por otros tipos de neuralgia periférica.

A fecha 1 de octubre 2019, hubo 54 pacientes (17,0% hombres, edad media: 74,4 años) con prescripciones activas de AL5%, de las que en 18 pacientes (33,3%) se adecuaban a la indicación autorizada en FT. El 64,8% (n=35) de las prescripciones fueron por algias en el sistema óseo-muscular y el 1,9% (n=1) por otros tipos de neuralgia periférica.

Originales

A fecha 1 de octubre 2020, un total de 33 pacientes tenían una prescripción activa de AL5% de las cuales 18 (54,5%) eran acordes a la indicación autorizada en FT. Además 13 y 19 pacientes de los que estaban en tratamiento con AL5% en 2018 y 2019 respectivamente, mantienen la prescripción activa de AL5% en e-receta en octubre de 2020; siendo a su vez, el 46,2% (n=6) y 52,6% (n=10) respectivamente acordes a la indicación autorizada en FT. En la Figura 1 se muestran las prescripciones activas de AL5% en e-receta y diagnósticos CIAP asociados en las tres fechas de estudio.

El consumo de AL5% se redujo un 96,0% pasando de 6.527 envases facturados en el periodo de noviembre 2017 a octubre 2018 a 256 envases facturados en el mismo periodo de 2018-2019, y un 97,5% si se compara el primer periodo con el periodo de 2019-2020 llegando a facturar 163 envases es este último rango temporal (Fig. 2). El gasto farmacéutico asociado a AL5% disminuyó un 96,0% en el periodo noviembre 2018-octubre 2019 y un 98,1% en el periodo noviembre 2019-octubre 2020 con respecto al mismo periodo de 2017-2018.

DISCUSIÓN

La necesidad de cumplir con los requisitos de indicación y autorización de visado para poder dispensar AL5% ha permitido adecuar su utilización a la indicación terapéutica recogida en FT, logrando un uso racional del medicamento y una prestación farmacéutica de calidad. Previamente a la limitación de dispensación mediante visado de inspección, el análisis de las prescripciones puso de manifiesto una amplia utilización de AL5% para tratar el dolor musculoesquelético y neuropático, usos no indicados y que no disponen de evidencia científica consistente⁴. Para intentar entender la elevada utilización de AL5% antes del cambio en sus condiciones de prescripción, hay que tener en cuenta las dificultades del tratamiento del dolor, que es una experiencia individual extraordinariamente compleja que incluye aspectos sensoriales, emocionales y sociales¹¹.

El objetivo de someter a reservas singulares las condiciones específicas de prescripción y dispensación de los medicamentos en el SNS es verificar la adecuada utilización de los mis-

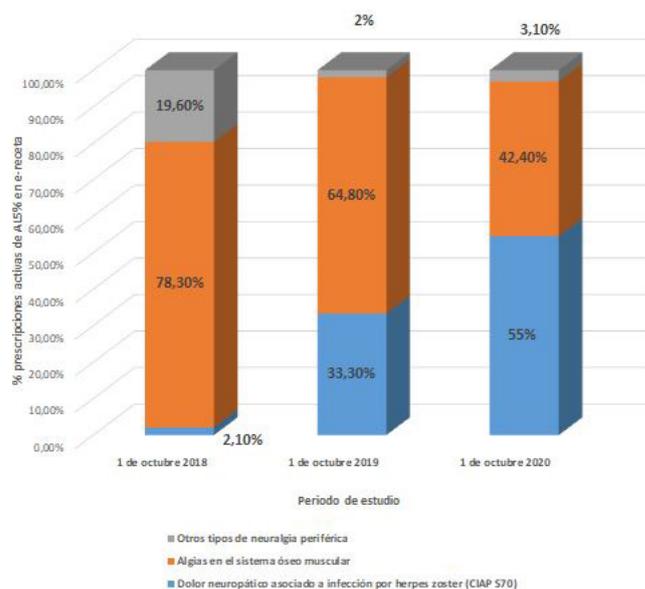


Fig. 1. Prescripciones activas de AL5% en e-receta y diagnósticos CIAP asociados.

AL5%: Apósitos de lidocaína 5%. CIAP: Clasificación Internacional de Atención Primaria.

Fuente: Sistema de Información de Farmacia (DATA de Farmacia).

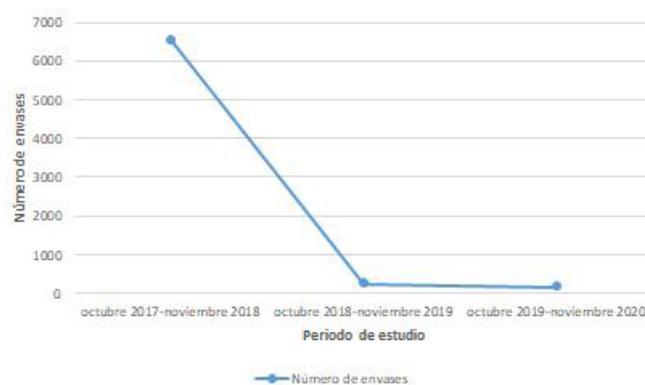


Fig. 2. Evolución del consumo farmacéutico con receta del SNS de AL5% durante el periodo de estudio (número de envases)

SNS: Sistema Nacional de Salud; AL5%: Apósitos de lidocaína 5%.

Fuente: Sistema de Información de Consumo Farmacéutico (Farmasalud).

mos para conseguir un mayor beneficio de los pacientes, prestando especial atención a los que están sujetos a prescripción médica restringida, de utilización reservada a determinados medios especializados, así como a aquellos que planteen especiales problemas de seguri-

dad o se circunscriban al tratamiento farmacológico de determinados grupos poblacionales considerados de riesgo¹². En el caso de los AL5%, tiene que ver con la falta de eficacia en el tratamiento de cualquier tipo de dolor, a excepción del dolor causado por neuropatía postherpética, y el coste elevado.

Conocer la FT de los medicamentos que se prescriben resulta imprescindible ya que reviste una gran importancia tanto desde el punto de vista asistencial como jurídico, porque condiciona la válida actuación del médico prescriptor⁵. La FT es el documento oficial y legal que contiene la información científica de un medicamento dirigida a los profesionales sanitarios, así como las indicaciones terapéuticas para las que ha sido autorizado de acuerdo con los estudios que avalan su autorización¹³. La FT de los medicamentos autorizados en España puede consultarse en el Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) – CIMA¹⁴.

Desde el punto de vista legal, es importante prescribir de forma adecuada los medicamentos para los usos *off-label*, puesto que estas prescripciones suponen la mayor parte de los expedientes sancionadores relacionados con la prescripción farmacéutica⁴. En ocasiones se prescriben medicamentos para indicaciones no autorizadas o en condiciones distintas a las que contempla la FT por desconocimiento del contenido de la FT o para continuar una prescripción inducida, fuente de conflictos en la relación médico-paciente y entre los propios profesionales. No obstante, la prescripción debe ser un proceso reflexivo que, en el caso de los medicamentos indicados fuera de FT, añade connotaciones éticas y legales¹⁵.

En España, el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas se regula en el Capítulo III del RD 1015/2009⁶, que exige que estemos ante situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dis-

pensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario que, en el caso de la Comunidad Autónoma (CA) de Aragón, implica disponer de la autorización de la Dirección del mismo¹⁶. A modo de garantías, el médico responsable del tratamiento deberá justificar en la historia clínica la necesidad de uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica¹⁷. El RD 1015/2009, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales⁶, introdujo una simplificación del proceso para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a la FT y desde entonces no es necesaria la autorización caso por caso por la AEMPS. Este hecho facilita la utilización de medicamentos fuera de FT en los cuales exista evidencia suficiente de eficacia y seguridad, pero, por el contrario, puede ocasionar un uso creciente de medicamentos *off-label* sin el suficiente aval científico que origine una disminución de la calidad de asistencia farmacoterapéutica al paciente. Las Comunidades Autónomas (CCAA) han establecido normas propias para regular esta práctica en sus respectivas instituciones sanitarias estableciendo el procedimiento a seguir y limitando el ámbito de aplicación, amplitud del informe médico, modelo de consentimiento que debe prestar el paciente y la necesidad o no de aprobación previa^{9,16}; sin olvidar que tanto los Servicios de Farmacia como las Comisiones Farmacoterapéuticas juegan un importante papel en garantizar la adecuada utilización de los medicamentos¹⁸.

CONCLUSIONES

La limitación de las condiciones de financiación de los AL5% ha conseguido la adecuación de la prescripción a la indicación en FT y ha supuesto una importante disminución en el número de pacientes con prescripciones activas en e-receta y una reducción del gasto farmacéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Versatis®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos-CIMA. [consultado 18/08/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/71848/FT_71848.html
2. Redondo Fernández M, Costillo Rodríguez J, Jiménez Rodríguez M. Abordaje de la neuralgia postherpética en Atención Primaria: situación actual del tratamiento farmacológico. *Semergen* 2007;33(2):80-5. DOI: 10.1016/S1138-3593(07)73853-4.
3. Boletín de Información Terapéutica Sacylite Nº1 (modificado)-2018. Lidocaína 5% apósito. Criterios de uso y recomendaciones en SACYL. 2018. [consultado 10/09/2020] Disponible en: https://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/facm/1379106/1167518-SACYLITE%202018%2001%20_Lidoca%C3%ADna%20%20ap%C3%B3sito.%20Criterios%20de%20uso%20y%20recomendaciones%20en%20Sacyl.%20Modificado%20sep%202018.pdf
4. Comisión de Información y Actualización en Farmacoterapia de Aragón (CIAFAR) y la Unidad de Coordinación Autonómica del Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios. Lidocaína 5% en apósitos. Informe de visado.
5. Lomas Hernández V. El uso de medicamentos fuera de ficha técnica: la responsabilidad profesional del médico y la importancia de las comisiones farmacoterapéuticas. *Revista CESCO de Derecho de Consumo*, nº18, 2016. Disponible en: <http://www.revista.uclm.es/index.php/cesco>.
6. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado* núm. 174, de 20 de julio de 2009 [consultado 18/08/2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2009/06/19/1015>
7. Avendaño C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin* 2009; 133:425-426.
8. Montero D, Vargas E, de la Cruz C, Andrés-Telles F. Nuevo real decreto de acceso a los medicamentos en situaciones especiales. *Med Clin* 2009; 133: 427-432.
9. Cruz Martos E. Uso de medicamentos fuera de indicación autorizada. *Legislación de Comunidades Autónomas*. 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH): 19-22 de octubre de 2010, Madrid.
10. Comité Internacional de Clasificación de la WONCA. Clasificación Internacional de la Atención Primaria segunda edición. CIAP-2. Barcelona: Masson; 1999.
11. Sobre el dolor. Consejos y Recomendaciones para el tratamiento del dolor. Sociedad Española del Dolor (SED). [consultado 18/08/2020]. Disponible en: <https://www.sedolor.es/pacientes/consejos-y-recomendaciones/>
12. Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo, por el que se regula el procedimiento para el establecimiento, mediante visado, de reservas singulares a las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos. *Boletín Oficial del Estado* núm. 114, de 12 de mayo de 2007. [consultado 18/08/2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2007/05/11/618>
13. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado* núm. 177, de 25 de julio de 2015 [consultado 18/08/2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
14. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) – CIMA. [consultado 18/08/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
15. Martínez González C, Bravo Acuña J. Prescripción off-label inducida. Responsabilidad ¿compartida? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016; 69:59-63.
16. Instrucción de 18 de febrero de 2010 del Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón en desarrollo de lo dispuesto en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. [consultado 18/08/2020]. Disponible en: http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/INSTRUCCION_18_2_2010_ARAGON_MED.pdf
17. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *Boletín Oficial del Estado* núm. 274, de 15 de noviembre de 2002. [consultado 15/02/2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41/con>
18. Orden SAN/1112/2017, de 20 de julio, por la que se crea y regula la Red de uso racional del medicamento y productos sanitarios de Aragón. [consultado 18/08/2020]. Disponible en: <http://www.boa.aragon.es/cgi-bin/EBOA/BRSCGI?CMD=VEROBJ&MLKOB=974969503737>

HIPOVITAMINOSIS “D” EN EPOC Y POSIBLE RELACIÓN CON LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

Dra. Dunibel Morillo-Vanegas¹ / Dr. José Arnoldo Grajeda Juárez¹ / Dra. Laura Martínez González² / Dra. María Elena Castro Vilela³ / Dr. Jorge Sánchez Melús⁴

¹ Servicio de Neumología. Hospital Ernest Lluch. Calatayud (Zaragoza)

² Servicio de Medicina Interna. Hospital Ernest Lluch. Calatayud (Zaragoza)

³ Servicio de Geriátrica. Hospital San José. Teruel

⁴ Residente de Medicina de Familia y Comunitaria. Hospital Ernest Lluch. Calatayud (Zaragoza)

RESUMEN

Introducción: EPOC y déficit de vitamina D (vitD) son problemas frecuentes. Se ha detectado posible asociación entre ambos. **Objetivo:** cuantificar niveles de vitD en EPOC vistos en Neumología del Hospital Ernest Lluch (Junio - Diciembre 2019) y determinar su relación con la severidad de la enfermedad.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo de series de casos de EPOC con/sin déficit de vitD. Medición de vitD, parámetros clínicofuncionales y de calidad de vida. Test no paramétricos: Exacto de Fisher (variables cualitativas) y U de Mann Whitney (variables cuantitativas). Significancia 95%.

Resultados: 45 pacientes. 86.7% hombres. Edad media 70 años. 22% fumadores. Predominio de EPOC moderado-severo (FEV1% medio: 50.07%). Prevalencia de déficit de vitD: 86.7%. Peor función pulmonar y capacidad de esfuerzo, mayor número de exacerbaciones y de medicación de mantenimiento en el grupo de pacientes con déficit de vitD (sin diferencias significativas). Peor calidad de vida en el grupo con déficit de vitD con valores medios de cuestionario de evaluación de la EPOC (CAT) de 10 puntos frente a 6 puntos (p. 0.019).

Discusión: El déficit de vitD fue prevalente. La observación de mayor tendencia (no significativa) a peor control y gravedad en EPOC, y significativa mala calidad de vida en pacientes con déficit de vitD, indican que este podría ser un factor modificable en la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

EPOC; Deficiencia de vitamina D; Exacerbaciones; Función pulmonar; Calidad de vida

HYPOVITAMINOSIS “D” IN COPD AND POSSIBLE RELATIONSHIP WITH THE DISEASE SEVERITY

ABSTRACT

Background: COPD and vitamin D deficiency (vitD) are common problems. A possible association between the two has been detected. **Objective:** to quantify the vitD levels in COPD patients treated at the Respiratory Medicine of the Ernest Lluch Hospital (June - December 2019) and determine its relationship with the severity of the disease.

Patients and methods: A prospective COPD case series with/without vitD deficiency was conducted. VitD levels, clinical, functional parameters and quality of life were measured. Non-parametric Fisher's exact test (qualitative variables) and Mann Whitney U test (quantitative variables). 95% CI.

Results: 45 patients. 86.7% men. Average age 70 years. 22% smokers. Moderate-severe COPD was frequent (mean FEV1%: 50.07%). Prevalence of vitD deficiency: 86.7%. Worse lung function and exercise capacity, greater number of exacerbations and maintenance medication in the group of patients with vitD deficiency (without significant differences). Worse quality of life in the group with vitD deficiency with mean values of the COPD Assessment Test (CAT) of 10 points versus 6 points (p. 0.019).

Discussion: VitD deficiency was prevalent. Patients with vitD deficiency tend to have a worse severity of COPD and a significant poor quality of life, indicating that vitD could be a modifiable factor.

KEY WORDS

COPD; Vitamin D deficiency; COPD exacerbations; Lung function; Quality of life

INTRODUCCIÓN

La vitamina D (vitD) ha sido tradicionalmente considerada junto con la paratohormona (PTH) y la calcitonina como una hormona calciotropa vital en la homeostasis del calcio y su acción en el tejido óseo. Sin embargo, se han detectado receptores de vitD en casi todos los tejidos del cuerpo, descubriéndose su capacidad de regular la expresión de genes que influyen en la función inmune, respuesta al estrés y reparación del ADN¹.

Las acciones extra-óseas de la vitD han sido estudiadas en los últimos años y se ha encontrado asociación entre niveles bajos y riesgo de desarrollar patologías respiratorias o presentar peor pronóstico en pacientes que ya padecen una enfermedad crónica (mayores infecciones y peor función pulmonar). Se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto de dicha asociación, pero se cree que intervienen fenómenos inmunológicos y existe posible acción directa sobre la musculatura lisa bronquial².

El déficit de vitD es más prevalente en EPOC respecto a la población general fumadora sin EPOC (33 – 77%), siendo aún más frecuente en pacientes con mayor gravedad de la enfermedad^{3,4}.

El objetivo del estudio es determinar la prevalencia del déficit de vitD en un grupo de pacientes EPOC seguidos en una consulta especializada y describir su posible relación con variables de gravedad y pronóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de series de casos con diagnóstico de EPOC con/sin déficit de vitD seguidos por Neumología del Hospital Ernest Lluch (HELL). Período: Junio - Diciembre 2019. Tras aceptación del proyecto por el Comité de Ética de Investigación Clínica - HELL, se solicitó consentimiento informado del paciente. Se construyeron cuestionarios de recolección simplificados elaborados por los investigadores y enumerados por historia clínica para registro de información, siguiendo las normas de confidencialidad.

Mediciones

Demográficas: Edad (años); Sexo (hombre/mujer).

Clínicas: Consumo de tabaco actual o previo (sí/no); Comorbilidades (HTA, Diabetes, Dislipemia, Cardiopatía, SAHS); Peso; Talla; Índice de Masa Corporal (IMC).

De la Enfermedad: Grado de EPOC según clasificación GOLD 2019⁵; Exacerbaciones y hospitalizaciones (año previo a la valoración e inclusión en el estudio); EPOC exacerbador (≥ 2 exacerbaciones moderadas o 1 ingreso el año previo a la inclusión en el estudio)⁵; Calidad de vida según el cuestionario de evaluación de la EPOC (CAT): bajo impacto sintomático (< 10 puntos) y alto impacto sintomático (≥ 10 puntos)⁶; Espirometría: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1%), capacidad vital forzada (FVC%), cociente FEV1/FVC; Medicación de mantenimiento: broncodilatadores anticolinérgicos de acción larga (LAMA), broncodilatadores agonista Beta-2 de acción larga (LABA), corticoides inhalados (CI), LABA+LAMA, LABA+CI, LABA+LAMA+CI, oxigenoterapia crónica domiciliaria; Capacidad de ejercicio en metros medidos con el test de marcha de 6 minutos.

Laboratorio: Niveles de VitD ($\mu\text{g/L}$); Calcio (mg/dL); Fosfato (mg/dL); PTH (pg/ml) recogidas el mismo día de la visita médica e inclusión en el estudio.

Muestra del estudio

Hombres y mujeres con EPOC (FEV1/FVC post broncodilatador $< 0,7$) que acudieron a consulta de neumología y su clasificación según presencia o ausencia de déficit de vitD ($< 30 \mu\text{g/L}$ o $\geq 30 \mu\text{g/L}$).

Valores de referencia del laboratorio:

Deficiencia 0-10 $\mu\text{g/L}$; Insuficiencia 11-29 $\mu\text{g/L}$; Suficiencia 30 -150 $\mu\text{g/L}$.

Criterios de inclusión: Hombres y mujeres con diagnóstico de EPOC.

Criterios de exclusión: Diagnóstico de osteoporosis (emitido por el Médico de cabecera y/o Reumatólogo en historia clínica electrónica); Tratamiento sustitutivo con calcio + vitD o vitD sola.

Originales

Determinación y clasificación de las variables

Variable dependiente: Déficit de vitD (presente o ausente).

Variables independientes: Espirometría; Exacerbaciones; Hospitalizaciones; CAT; Capacidad de ejercicio, tratamiento con LABA+LAMA+CI; Oxigenoterapia crónica.

Análisis estadístico

Se utilizó para el tratamiento de datos el paquete estadístico SPSS 12® para la cuantificación de casos con déficit de vitD y la clasificación posterior de pacientes EPOC en función de dicho déficit. Se interpretaron variables de severidad y control del riesgo de exacerbaciones (función pulmonar, capacidad de esfuerzo, tratamiento de mantenimiento, exacerbaciones, ingresos hospitalarios y calidad de vida)⁵. Se utilizaron test no paramétricos por ser una muestra pequeña (< 30 pacientes en cada grupo comparativo): Test exacto de Fisher (variables cualitativas) y U de Mann Whitney (variables cuantitativas). Se estableció un nivel de significancia estadística del 95%.

Resultados

45 pacientes incluidos. 39 hombres (86.7%) con edad media de 70 años (DS 8), 10 fumadores activos (22%) (Tabla 1). Alto porcentaje de pacientes (93.3%) presentó comorbilidades asociadas, siendo las más prevalentes: HTA (64.4%), Dislipemia (57.8%), SAHS (42.2%) y Diabetes (33.3%) (Tabla 1).

La clasificación de severidad de la EPOC más prevalente en los casos estudiados fue la moderada (57.80%), seguida de la severa (26.70%) y solo un 13% de EPOC muy severos. Funcionalmente los valores medios de FEV1% post broncodilatador fueron 50.07 (\pm 16.22) (Tabla 1).

Respecto al tratamiento de mantenimiento, la triple terapia (LAMA + LABA + CI) y la broncodilatación dual (LAMA + LABA) fueron los tratamientos más prescritos (46.7% y 40% respectivamente) (Tabla 1).

Del total de pacientes, 70% fue clasificado como agudizadores frecuentes (\geq 2 agudizaciones/año) y 15.6% refirió al menos un ingreso hospitalario por exacerbación severa de EPOC en el año previo a la inclusión en el estudio.

El déficit de vitD fue observado en 39 pacientes (86.7%), siendo clasificados como insuficientes 32 pacientes y como deficientes 7 pacientes (Tabla 1).

En el subanálisis de pacientes con/sin déficit de vitD hubo diferencias significativas respecto al valor medio de vitD (15.28 vs 33.50 μ g/L; $p = 0.001$) (Tabla 2), y se demostró similitud de ambos grupos respecto a variables epidemiológicas como sexo, edad, tabaquismo, IMC y funcionales como el grado de obstrucción espirométrico (Tabla 2).

En el grupo de pacientes con déficit de vitD se observó mayor prevalencia de variables representativas de gravedad de la EPOC respecto al grupo de pacientes sin déficit de vitD: mayor número de exacerbaciones (76.92% vs 50%), ingresos hospitalarios (84.61% vs 66.6%), triple terapia de mantenimiento (53.84% vs 50%) y oxigenoterapia crónica domiciliaria (89.74% vs 83.33) sin diferencias significativas (Tabla 2).

Funcionalmente en el grupo de déficit de vitD se observó mayor gravedad de obstrucción, siendo clasificados fundamentalmente como EPOC moderados y graves, así como una peor capacidad de tolerancia al ejercicio (Tabla 3).

Finalmente la calidad de vida relacionada con la EPOC fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con déficit de vitD, siendo el número de enfermos con gran impacto sintomático (CAT \geq 10 puntos) de 20 pacientes en el grupo de estudio y ninguno en el grupo control ($p = 0.019$) (Tabla 3).

Originales

Tabla 1. Características generales de los pacientes estudiados.

Variables cualitativas: cualitativas: n (%)*	(n=45)
Sexo (Masculino)	39 (86.7)
<i>Comorbilidades</i>	42 (93.30)
HTA	29 (64.40)
DM	15 (33.33)
Dislipemia	26 (57.80)
Cardiopatía	12 (26.70)
SAHS	19 (42.20)
Otras	23 (51.10)
Tabaquismo activo	10 (22.2)
<i>Grados de EPOC</i>	
Leve (FEV1 ≥ 80%)	0 (0)
Moderado (FEV1 ≥ 50 y < 80% del predicho)	26 (57.80)
Severo (FEV1 ≥ 30 y < 50% del predicho)	12 (26.70)
Muy severo (FEV1 < 30%)	6 (13.30)
<i>Medicación</i>	
LAMA	4 (8.9)
LABA	0 (0)
LAMA + LABA	18 (40)
LABA + CI	2 (4.4)
LABA + LAMA + CI	21 (46.7)
Oxigenoterapia	5 (11.5)
Otros	2 (4.4)
<i>Déficit de vitD</i>	39 (86.7)
Insuficiente (11-29 µg/L)	32 (71.1)
Deficiente (0-10 µg/L)	7 (15.6)
Variables cuantitativas: Media ± DS**	
Edad (años)	70 ± 8.67
IMC (kg/m ²)	29.54 ± 5.55
FVC (l)	1.96±0.96
FVC %	61.48±18.08
FEV1 (l)	1.03±0.54
FEV1%	50.07±16.22
FEV ₁ /FVC	56.48±12,75
Test de marcha (mts)	213±41.63
Vitamina D (µg/L)	17.71±8.01
Calcio (mg/dL)	9.04±0.47
Fosfato (mg/dL)	2.70±0.63
Paratohormona (pg/ml)	62.13±27.68

Abreviaciones: FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), LAMA (broncodilatadores anticolinérgicos de acción larga), LABA (broncodilatadores agonista beta-2 de acción larga), CI (corticoides inhalados), µg/L(microgramo/litros), kg/m² (Kilogramos/metros cuadrados), FVC (capacidad vital forzada), l (litros), mts (metros), µg/L (microgramo/litros, mg/dL (miligramo/decilitros), pg/ml (picogramo/militros). * n (%) número y porcentaje. **Media ± DS (Desviación estándar).

Originales

Tabla 2. Características clínico funcionales y analíticas de casos y controles

	Déficit vitD (n=39)	No déficit vitD (n= 6)	p-Valor
Variables cualitativas: n (%)*			
Sexo (Masculino)	34 (87.17)	5.00 (83.33)	0.796
Comorbilidades	36 (92.30)	6 (100)	0.482
HTA	15 (38.46)	1 (16.6)	0.299
DM	28 (71.79)	2 (33.33)	0.063
Dislipemia	18 (46.15)	1 (16.6)	0.173
Cardiopatía	29 (74.35)	4 (66.6)	0.692
SAHS	23 (58.97)	3 (50)	0.679
Otras	18 (46.15)	4 (66.6)	0.349
Tabaquismo			
Fumador activo	9 (23.10)	1 (83.3)	0.300
Exfumador	29 (74.40)	5 (66.6)	0.400
Variables cuantitativas: Media ± DS**			
Edad (años)	69.64 ± 8.60	73.33 ± 9.62	0.394
IMC (kg/m²)	29.55 ± 5.91	29.50 ± 2.50	0.870
FVC (l)	2.11±0.90	1±0.81	0.052
FVC %	62.67±17.08	53.40±24.62	0.260
FEV1 (l)	1.03±0.58	1±0	0.880
FEV₁ %	49.91±16.13	51.20±18.78	0.919
FEV1/FVC	56.29±13.48	57.80±6.45	0.860
Test de marcha (mts)	213±41.63	250±51.10	0.892
Vitamina D (µg/L)	15.28±5.19	33.50±3.83	0.001
Calcio (mg/dL)	9.02±0.42	9.16±0.75	0.613
Fosfato (mg/dL)	2.73±0.64	2.50±0.54	0.422
Paratohormona (pg/ml)	62.13±27.68	66.67±20.59	0.899

Abreviaciones:

VitD (vitamina D), MC (Índice de masa Corporal), Kg/m² (kilogramo/metros cuadrados, FVC (capacidad vital forzada), l (Litros), FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), mts (metros), µg/L(microgramo/litros) mg/dL (miligramo/decilitros), pg/ml (picogramo/mililitros)

* n (%) número y porcentaje. Test Chi² con p < 0.05 (95% de intervalo de confianza) **Media ± DS (desviación estándar).Test U de Mann Whitney con p < 0.05 (95% de intervalo de confianza)

Originales

Tabla 3. Características representativas de severidad de EPOC en casos y controles

	Caso (n= 39)	Control (n= 6)	p-Valor
VARIABLES CUALITATIVAS: n (%)*			
Grados de EPOC			
Leve (FEV1 ≥ 80%)	0 (0)	0 (0)	--
Moderado (FEV1 ≥ 50 y < 80% del predicho)	23 (58.97)	3 (50)	0.100
Severo (FEV1 ≥ 30 y < 50% del predicho)	11 (28.20)	1 (16.66)	0.307
Muy severo (FEV1 < 30%)	4 (10.25)	2 (33.33)	0.280
Exacerbaciones ≥ 2/año	30 (76.92)	3 (50)	0.128
Hospitalizaciones ≥ 1/año	33 (84.61)	4 (66.6)	0.209
Tratamiento			
Triple terapia (LAMA+ LABA+CI)	21 (53.84)	3 (50)	0.860
Oxigenoterapia	35 (89.74)	5 (83.33)	0.642
Test de marcha (mts)	213±41.63	250±51.10	0.892
CAT ≥ 10 puntos	20 (61.28)	0 (0)	0.019

Abreviaciones: FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo). LAMA (broncodilatadores de acción larga anticolinérgicos), LABA (broncodilatadores de acción larga agonista beta-2), CI (corticoides inhalados), mts (metros), CAT (COPD Assessment Test con valores ≥10 puntos (alto impacto sintomático), n (%) * número y porcentaje, test exacto de Fisher con p < 0.05 (95% de intervalo de confianza).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se detectó al igual que en estudios previos⁷ predominio de pacientes EPOC hombres con edad media elevada (70 años), fumadores y con comorbilidades importantes. La mayor proporción de EPOC moderado-severo, así como el alto porcentaje de EPOC agudizadores, resulta esperable por el tipo de pacientes que se suele tratar en consultas especializadas (más graves y con mayor impacto clínico funcional de la enfermedad).

La prevalencia del déficit de vitD fue de 86%, cifras similares a los datos actuales de prevalencia en EPOC respecto a población general (33 – 77%)⁸. Dicha prevalencia se podría explicar por mayor propensión al envejecimiento cutáneo (tabaquismo), actividad física e ingesta disminuida y el frecuente uso de corticoides con aumento del catabolismo de vitD⁹.

En el grupo de pacientes con déficit de vitD se observó mayor número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios, diferencias no sig-

nificativas pero que han sido vistas en previas investigaciones que relacionan hipovitaminosis D con severidad de EPOC⁸. En este sentido, un reciente metanálisis llevado a cabo en 2019 en un total de 469 pacientes demostró que el uso de suplementos de vitD oral reducía un 45% las exacerbaciones moderadas/graves en pacientes EPOC con niveles séricos de vitD inferiores a 10ng/mL, poniéndose de manifiesto la necesidad de suplementación en caso necesario¹⁰.

En el grupo con déficit de vitD se observaron menores valores medios de FEV1 y FVC así como menor distancia recorrida en el test de marcha. En este sentido, a pesar de no haber diferencias estadísticas, Ferrari et al.¹¹ a través de una cohorte de 79 hombres con EPOC estable y niveles bajos de vitD consiguieron demostrar que el déficit estaba asociado con menor capacidad aeróbica, reportando una correlación significativa entre vitD y FEV1 (r = 0.504) (p<0,001), teniendo en cuenta variables confusoras como edad, IMC y altura.

Un hallazgo novedoso en el estudio pre-

sentado fue la significativa mejor calidad de vida (medida con el cuestionario CAT) en el grupo de pacientes sin déficit de vitD. A pesar de la utilización de cuestionarios diferentes de medición de calidad de vida (Cuestionario St. George: SGRQ), estudios previos reflejan datos similares: Altas dosis parenterales de vitD podrían mejorar la calidad de vida en pacientes hospitalizados con EPOC y niveles bajos de vitD¹². Es necesario recalcar que el cuestionario CAT ha sido validado con anterioridad y tiene buena correlación con el SGRQ. Por ello, la guía GOLD 2019 recomienda la evaluación multidimensional del paciente, que incluye además del FEV1

y su historia de reagudizaciones, la puntuación del CAT⁵.

Considerando la alta prevalencia de déficit de vitD, así como mayor tendencia (aunque no significativa) a un peor control y la significativa mala calidad de vida en pacientes EPOC con déficit de vitD, se puede concluir que es fundamental la necesidad de estudios con mayor tamaño muestral y poder estadístico que confirmen la relación causal entre déficit de vitD y EPOC. De esta forma, con un tratamiento seguro, eficiente y de bajo coste, incidiríamos en un factor modificable de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6):1689S-1696S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1689S.
2. Martineau AR, James WY, Hooper RL, et al. Vitamin D 3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(2):120-130. doi:10.1016/S2213-2600(14)70255-3.
3. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 95(1):91-100. doi:10.3945/ajcn.111.014779.
4. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):1165-1185. doi:10.1183/09031936.00128008.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1>.
6. Jones PW, et al. Development and first validation of COPD Assessment Test. *Eur Respr J*. 2009; 34 (3): 648-654.
7. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863-868. doi:10.1136/thx.2009.115725.
8. Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010; 65(3):215-220. doi:10.1136/thx.2009.120659.
9. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *NEngl J Med*. 2007; 357(3):266-281. doi:10.1056/NEJMra070553.
10. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019;74(4):337-345. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212092.
11. Ferrari M, Schenk K, Papadopoulou C, Ferrari P, DalleCarbonare L, Bertoldo F. Serum 25-hydroxy vitamin D and exercise capacity in COPD. *Thorax*. 2011;66(6):544-545. doi:10.1136/thx.2010.152785.
12. Pourrashid MH, Dastan F, Salamzadeh J, Eslaminejad A, Edalatfard M. Role of Vitamin D Replacement on Health Related Quality of Life in Hospitalized Patients with "Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Iran J Pharm Res*. 2018; 17(2):801-810.



Disfruta de un renting completo y flexible
con tu seguro de coche.



Desde hoy, nuestros profesionales sanitarios tendrán la oportunidad de disfrutar, con su seguro de coche, de un producto innovador de renting.

Infórmate | 900 82 20 82
en: | www.amaseguros.com

Servicio prestado por ALD Automotive



A.M.A. TERUEL Joaquín Arnau, 2; 1º Tel. 978 61 72 10 teruel@amaseguros.com

LA MUTUA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

www.amaseguros.com

978 61 72 10 / 913 43 47 00

Síguenos en     

y en nuestra APP 



INTRODUCCIÓN

La vitamina D (vitD) ha sido tradicionalmente considerada junto con la paratohormona (PTH) y la calcitonina como una hormona calciotropa vital en la homeostasis del calcio y su acción en el tejido óseo. Sin embargo, se han detectado receptores de vitD en casi todos los tejidos del cuerpo, descubriéndose su capacidad de regular la expresión de genes que influyen en la función inmune, respuesta al estrés y reparación del ADN¹.

Las acciones extra-óseas de la vitD han sido estudiadas en los últimos años y se ha encontrado asociación entre niveles bajos y riesgo de desarrollar patologías respiratorias o presentar peor pronóstico en pacientes que ya padecen una enfermedad crónica (mayores infecciones y peor función pulmonar). Se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto de dicha asociación, pero se cree que intervienen fenómenos inmunológicos y existe posible acción directa sobre la musculatura lisa bronquial².

El déficit de vitD es más prevalente en EPOC respecto a la población general fumadora sin EPOC (33 – 77%), siendo aún más frecuente en pacientes con mayor gravedad de la enfermedad^{3,4}.

El objetivo del estudio es determinar la prevalencia del déficit de vitD en un grupo de pacientes EPOC seguidos en una consulta especializada y describir su posible relación con variables de gravedad y pronóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de series de casos con diagnóstico de EPOC con/sin déficit de vitD seguidos por Neumología del Hospital Ernest Lluch (HELL). Período: Junio - Diciembre 2019. Tras aceptación del proyecto por el Comité de Ética de Investigación Clínica - HELL, se solicitó consentimiento informado del paciente. Se construyeron cuestionarios de recolección simplificados elaborados por los investigadores y enumerados por historia clínica para registro de información, siguiendo las normas de confidencialidad.

Mediciones

Demográficas: Edad (años); Sexo (hombre/mujer).

Clínicas: Consumo de tabaco actual o previo (sí/no); Comorbilidades (HTA, Diabetes, Dislipemia, Cardiopatía, SAHS); Peso; Talla; Índice de Masa Corporal (IMC).

De la Enfermedad: Grado de EPOC según clasificación GOLD 2019⁵; Exacerbaciones y hospitalizaciones (año previo a la valoración e inclusión en el estudio); EPOC exacerbador (≥ 2 exacerbaciones moderadas o 1 ingreso el año previo a la inclusión en el estudio)⁵; Calidad de vida según el cuestionario de evaluación de la EPOC (CAT): bajo impacto sintomático (< 10 puntos) y alto impacto sintomático (≥ 10 puntos)⁶; Espirometría: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1%), capacidad vital forzada (FVC%), cociente FEV1/FVC; Medicación de mantenimiento: broncodilatadores anticolinérgicos de acción larga (LAMA), broncodilatadores agonista Beta-2 de acción larga (LABA), corticoides inhalados (CI), LABA+LAMA, LABA+CI, LABA+LAMA+CI, oxigenoterapia crónica domiciliaria; Capacidad de ejercicio en metros medidos con el test de marcha de 6 minutos.

Laboratorio: Niveles de VitD ($\mu\text{g/L}$); Calcio (mg/dL); Fosfato (mg/dL); PTH (pg/ml) recogidas el mismo día de la visita médica e inclusión en el estudio.

Muestra del estudio

Hombres y mujeres con EPOC (FEV1/FVC post broncodilatador $< 0,7$) que acudieron a consulta de neumología y su clasificación según presencia o ausencia de déficit de vitD ($< 30 \mu\text{g/L}$ o $\geq 30 \mu\text{g/L}$).

Valores de referencia del laboratorio:

Deficiencia 0-10 $\mu\text{g/L}$; Insuficiencia 11-29 $\mu\text{g/L}$; Suficiencia 30 -150 $\mu\text{g/L}$.

Criterios de inclusión: Hombres y mujeres con diagnóstico de EPOC.

Criterios de exclusión: Diagnóstico de osteoporosis (emitido por el Médico de cabecera y/o Reumatólogo en historia clínica electrónica); Tratamiento sustitutivo con calcio + vitD o vitD sola.

Originales

Determinación y clasificación de las variables

Variable dependiente: Déficit de vitD (presente o ausente).

Variables independientes: Espirometría; Exacerbaciones; Hospitalizaciones; CAT; Capacidad de ejercicio, tratamiento con LABA+LAMA+CI; Oxigenoterapia crónica.

Análisis estadístico

Se utilizó para el tratamiento de datos el paquete estadístico SPSS 12[®] para la cuantificación de casos con déficit de vitD y la clasificación posterior de pacientes EPOC en función de dicho déficit. Se interpretaron variables de severidad y control del riesgo de exacerbaciones (función pulmonar, capacidad de esfuerzo, tratamiento de mantenimiento, exacerbaciones, ingresos hospitalarios y calidad de vida)⁵. Se utilizaron test no paramétricos por ser una muestra pequeña (< 30 pacientes en cada grupo comparativo): Test exacto de Fisher (variables cualitativas) y U de Mann Whitney (variables cuantitativas). Se estableció un nivel de significancia estadística del 95%.

Resultados

45 pacientes incluidos. 39 hombres (86.7%) con edad media de 70 años (DS 8), 10 fumadores activos (22%) (Tabla 1). Alto porcentaje de pacientes (93.3%) presentó comorbilidades asociadas, siendo las más prevalentes: HTA (64.4%), Dislipemia (57.8%), SAHS (42.2%) y Diabetes (33.3%) (Tabla 1).

La clasificación de severidad de la EPOC más prevalente en los casos estudiados fue la moderada (57.80%), seguida de la severa (26.70%) y solo un 13% de EPOC muy severos. Funcionalmente los valores medios de FEV1% post broncodilatador fueron 50.07 (\pm 16.22) (Tabla 1).

Respecto al tratamiento de mantenimiento, la triple terapia (LAMA + LABA + CI) y la broncodilatación dual (LAMA + LABA) fueron los tratamientos más prescritos (46.7% y 40% respectivamente) (Tabla 1).

Del total de pacientes, 70% fue clasificado como agudizadores frecuentes (\geq 2 agudizaciones/año) y 15.6% refirió al menos un ingreso hospitalario por exacerbación severa de EPOC en el año previo a la inclusión en el estudio.

El déficit de vitD fue observado en 39 pacientes (86.7%), siendo clasificados como insuficientes 32 pacientes y como deficientes 7 pacientes (Tabla 1).

En el subanálisis de pacientes con/sin déficit de vitD hubo diferencias significativas respecto al valor medio de vitD (15.28 vs 33.50 μ g/L; $p = 0.001$) (Tabla 2), y se demostró similitud de ambos grupos respecto a variables epidemiológicas como sexo, edad, tabaquismo, IMC y funcionales como el grado de obstrucción espirométrica (Tabla 2).

En el grupo de pacientes con déficit de vitD se observó mayor prevalencia de variables representativas de gravedad de la EPOC respecto al grupo de pacientes sin déficit de vitD: mayor número de exacerbaciones (76.92% vs 50%), ingresos hospitalarios (84.61% vs 66.6%), triple terapia de mantenimiento (53.84% vs 50%) y oxigenoterapia crónica domiciliaria (89.74% vs 83.33) sin diferencias significativas (Tabla 2).

Funcionalmente en el grupo de déficit de vitD se observó mayor gravedad de obstrucción, siendo clasificados fundamentalmente como EPOC moderados y graves, así como una peor capacidad de tolerancia al ejercicio (Tabla 3).

Finalmente la calidad de vida relacionada con la EPOC fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con déficit de vitD, siendo el número de enfermos con gran impacto sintomático (CAT \geq 10 puntos) de 20 pacientes en el grupo de estudio y ninguno en el grupo control ($p = 0.019$) (Tabla 3).

Originales

Tabla 1. Características generales de los pacientes estudiados.

Variables cualitativas: cualitativas: n (%)*	(n=45)
Sexo (Masculino)	39 (86.7)
<i>Comorbilidades</i>	42 (93.30)
HTA	29 (64.40)
DM	15 (33.33)
Dislipemia	26 (57.80)
Cardiopatía	12 (26.70)
SAHS	19 (42.20)
Otras	23 (51.10)
Tabaquismo activo	10 (22.2)
<i>Grados de EPOC</i>	
Leve (FEV1 ≥ 80%)	0 (0)
Moderado (FEV1 ≥ 50 y < 80% del predicho)	26 (57.80)
Severo (FEV1 ≥ 30 y < 50% del predicho)	12 (26.70)
Muy severo (FEV1 < 30%)	6 (13.30)
<i>Medicación</i>	
LAMA	4 (8.9)
LABA	0 (0)
LAMA + LABA	18 (40)
LABA + CI	2 (4.4)
LABA + LAMA + CI	21 (46.7)
Oxigenoterapia	5 (11.5)
Otros	2 (4.4)
<i>Déficit de vitD</i>	39 (86.7)
Insuficiente (11-29 µg/L)	32 (71.1)
Deficiente (0-10 µg/L)	7 (15.6)
Variables cuantitativas: Media ± DS**	
Edad (años)	70 ± 8.67
IMC (kg/m ²)	29.54 ± 5.55
FVC (l)	1.96±0.96
FVC %	61.48±18.08
FEV1 (l)	1.03±0.54
FEV1%	50.07±16.22
FEV ₁ /FVC	56.48±12,75
Test de marcha (mts)	213±41.63
Vitamina D (µg/L)	17.71±8.01
Calcio (mg/dL)	9.04±0.47
Fosfato (mg/dL)	2.70±0.63
Paratohormona (pg/ml)	62.13±27.68

Abreviaciones: FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), LAMA (broncodilatadores anticolinérgicos de acción larga), LABA (broncodilatadores agonista beta-2 de acción larga), CI (corticoides inhalados), µg/L(microgramo/litros), kg/m² (Kilogramos/metros cuadrados), FVC (capacidad vital forzada), l (litros), mts (metros), µg/L (microgramo/litros, mg/dL (miligramo/decilitros), pg/ml (picogramo/militros). * n (%) número y porcentaje. **Media ± DS (Desviación estándar).

Originales

Tabla 2. Características clínico funcionales y analíticas de casos y controles

	Déficit vitD (n=39)	No déficit vitD (n= 6)	p-Valor
Variables cualitativas: n (%)*			
Sexo (Masculino)	34 (87.17)	5.00 (83.33)	0.796
Comorbilidades	36 (92.30)	6 (100)	0.482
HTA	15 (38.46)	1 (16.6)	0.299
DM	28 (71.79)	2 (33.33)	0.063
Dislipemia	18 (46.15)	1 (16.6)	0.173
Cardiopatía	29 (74.35)	4 (66.6)	0.692
SAHS	23 (58.97)	3 (50)	0.679
Otras	18 (46.15)	4 (66.6)	0.349
Tabaquismo			
Fumador activo	9 (23.10)	1 (83.3)	0.300
Exfumador	29 (74.40)	5 (66.6)	0.400
Variables cuantitativas: Media ± DS**			
Edad (años)	69.64 ± 8.60	73.33 ± 9.62	0.394
IMC (kg/m²)	29.55 ± 5.91	29.50 ± 2.50	0.870
FVC (l)	2.11±0.90	1±0.81	0.052
FVC %	62.67±17.08	53.40±24.62	0.260
FEV1 (l)	1.03±0.58	1±0	0.880
FEV₁ %	49.91±16.13	51.20±18.78	0.919
FEV1/FVC	56.29±13.48	57.80±6.45	0.860
Test de marcha (mts)	213±41.63	250±51.10	0.892
Vitamina D (µg/L)	15.28±5.19	33.50±3.83	0.001
Calcio (mg/dL)	9.02±0.42	9.16±0.75	0.613
Fosfato (mg/dL)	2.73±0.64	2.50±0.54	0.422
Paratohormona (pg/ml)	62.13±27.68	66.67±20.59	0.899

Abreviaciones:

VitD (vitamina D), MC (Índice de masa Corporal), Kg/m² (kilogramo/metros cuadrados, FVC (capacidad vital forzada), l (Litros), FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), mts (metros), µg/L(microgramo/litros) mg/dL (miligramo/decilitros), pg/ml (picogramo/mililitros)

* n (%) número y porcentaje. Test Chi2 con p < 0.05 (95% de intervalo de confianza) **Media ± DS (desviación estándar).Test U de Mann Whitney con p < 0.05 (95% de intervalo de confianza)

Originales

Tabla 3. Características representativas de severidad de EPOC en casos y controles

	Caso (n= 39)	Control (n= 6)	p-Valor
VARIABLES CUALITATIVAS: n (%)*			
Grados de EPOC			
Leve (FEV1 ≥ 80%)	0 (0)	0 (0)	--
Moderado (FEV1 ≥ 50 y < 80% del predicho)	23 (58.97)	3 (50)	0.100
Severo (FEV1 ≥ 30 y < 50% del predicho)	11 (28.20)	1 (16.66)	0.307
Muy severo (FEV1 < 30%)	4 (10.25)	2 (33.33)	0.280
Exacerbaciones ≥ 2/año	30 (76.92)	3 (50)	0.128
Hospitalizaciones ≥ 1/año	33 (84.61)	4 (66.6)	0.209
Tratamiento			
Triple terapia (LAMA+ LABA+CI)	21 (53.84)	3 (50)	0.860
Oxigenoterapia	35 (89.74)	5 (83.33)	0.642
Test de marcha (mts)	213±41.63	250±51.10	0.892
CAT ≥ 10 puntos	20 (61.28)	0 (0)	0.019

Abreviaciones: FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo). LAMA (broncodilatadores de acción larga anticolinérgicos), LABA (broncodilatadores de acción larga agonista beta-2), CI (corticoides inhalados), mts (metros), CAT (COPD Assessment Test con valores ≥10 puntos (alto impacto sintomático), n (%) * número y porcentaje, test exacto de Fisher con $p < 0.05$ (95% de intervalo de confianza).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se detectó al igual que en estudios previos⁷ predominio de pacientes EPOC hombres con edad media elevada (70 años), fumadores y con comorbilidades importantes. La mayor proporción de EPOC moderado-severo, así como el alto porcentaje de EPOC agudizadores, resulta esperable por el tipo de pacientes que se suele tratar en consultas especializadas (más graves y con mayor impacto clínico funcional de la enfermedad).

La prevalencia del déficit de vitD fue de 86%, cifras similares a los datos actuales de prevalencia en EPOC respecto a población general (33 – 77%)⁸. Dicha prevalencia se podría explicar por mayor propensión al envejecimiento cutáneo (tabaquismo), actividad física e ingesta disminuida y el frecuente uso de corticoides con aumento del catabolismo de vitD⁹.

En el grupo de pacientes con déficit de vitD se observó mayor número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios, diferencias no sig-

nificativas pero que han sido vistas en previas investigaciones que relacionan hipovitaminosis D con severidad de EPOC⁸. En este sentido, un reciente metanálisis llevado a cabo en 2019 en un total de 469 pacientes demostró que el uso de suplementos de vitD oral reducía un 45% las exacerbaciones moderadas/graves en pacientes EPOC con niveles séricos de vitD inferiores a 10ng/mL, poniéndose de manifiesto la necesidad de suplementación en caso necesario¹⁰.

En el grupo con déficit de vitD se observaron menores valores medios de FEV1 y FVC así como menor distancia recorrida en el test de marcha. En este sentido, a pesar de no haber diferencias estadísticas, Ferrari et al.¹¹ a través de una cohorte de 79 hombres con EPOC estable y niveles bajos de vitD consiguieron demostrar que el déficit estaba asociado con menor capacidad aeróbica, reportando una correlación significativa entre vitD y FEV1 ($r = 0.504$) ($p < 0,001$), teniendo en cuenta variables confusoras como edad, IMC y altura.

Un hallazgo novedoso en el estudio pre-

sentado fue la significativa mejor calidad de vida (medida con el cuestionario CAT) en el grupo de pacientes sin déficit de vitD. A pesar de la utilización de cuestionarios diferentes de medición de calidad de vida (Cuestionario St. George: SGRQ), estudios previos reflejan datos similares: Altas dosis parenterales de vitD podrían mejorar la calidad de vida en pacientes hospitalizados con EPOC y niveles bajos de vitD¹². Es necesario recalcar que el cuestionario CAT ha sido validado con anterioridad y tiene buena correlación con el SGRQ. Por ello, la guía GOLD 2019 recomienda la evaluación multidimensional del paciente, que incluye además del FEV1

y su historia de reagudizaciones, la puntuación del CAT⁵.

Considerando la alta prevalencia de déficit de vitD, así como mayor tendencia (aunque no significativa) a un peor control y la significativa mala calidad de vida en pacientes EPOC con déficit de vitD, se puede concluir que es fundamental la necesidad de estudios con mayor tamaño muestral y poder estadístico que confirmen la relación causal entre déficit de vitD y EPOC. De esta forma, con un tratamiento seguro, eficiente y de bajo coste, incidiríamos en un factor modificable de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6):1689S-1696S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1689S.
2. Martineau AR, James WY, Hooper RL, et al. Vitamin D 3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(2):120-130. doi:10.1016/S2213-2600(14)70255-3.
3. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 95(1):91-100. doi:10.3945/ajcn.111.014779.
4. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):1165-1185. doi:10.1183/09031936.00128008.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1>.
6. Jones PW, et al. Development and first validation of COPD Assessment Test. *Eur Respr J*. 2009; 34 (3): 648-654.
7. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863-868. doi:10.1136/thx.2009.115725.
8. Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010; 65(3):215-220. doi:10.1136/thx.2009.120659.
9. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *NEngl J Med*. 2007; 357(3):266-281. doi:10.1056/NEJMra070553.
10. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019;74(4):337-345. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212092.
11. Ferrari M, Schenk K, Papadopoulou C, Ferrari P, DalleCarbonare L, Bertoldo F. Serum 25-hydroxy vitamin D and exercise capacity in COPD. *Thorax*. 2011;66(6):544-545. doi:10.1136/thx.2010.152785.
12. Pourrashid MH, Dastan F, Salamzadeh J, Eslaminejad A, Edalatfard M. Role of Vitamin D Replacement on Health Related Quality of Life in Hospitalized Patients with "Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Iran J Pharm Res*. 2018; 17(2):801-810.