

Revista Española de Salud Pública



VOLUMEN 89

NÚMERO 2

Marzo-Abril 2015

EDITORIAL

Evaluar no es de compañeros. ¿O sí? **Beatriz González López Valcárcel y Vicente Ortún. 119-123.**

COLABORACIONES ESPECIALES

Cuestiones controvertidas en evaluación económica (II): Medidas de resultado en salud de las intervenciones sanitarias. **Marta Trapero-Bertran, Max Brosa Riestra, Jaime Espín Balbino, Juan Oliva y Key4Value-Grupo II. 125-135.**

ORIGINALES

Patrones geográficos de la mortalidad y de las desigualdades socioeconómicas en mortalidad en España. **Laura Reques, Estrella Miqueléz, Carolina Giráldez-García Juana M Santos, David Martínez y Enrique Regidor. 137-147.**

Efectividad comparativa del seguimiento remoto a personas con marcapasos cardíacos frente al convencional: calidad de vida a los 6 meses. **Antonio López-Villegas, Daniel Catalán-Matamoros, Emilio Robles-Musso y Salvador Peiró. 149-158.**

Perfil clínico-epidemiológico de pacientes que inician terapia intensiva con estatinas para la prevención secundaria de enfermedad vascular en España. **Diego Macías Saint-Gerons, César de la Fuente Honrubia, Diana González Bermejo, Dolores Montero, Miguel J Gil, Antonio Salvador Sanz, Fernando de Andrés-Trelles y Ferrán Catalá-López. 159-171.**

Validación de la versión española del cuestionario *Physician Readiness to Manage Intimate Partner Violence Survey* (PREMIS). **Carmen Vives Cases, Jordi Torrubiano Domínguez, Mercedes Carrasco Portiño, Eva Espinar-Ruiz, Diana Gil-González e Isabel Goicolea. 173-188.**

Duración del proceso de financiación en España de los fármacos innovadores aprobados por la Agencia Europea del Medicamento. 2008-2013. **Carne Pinyol, Aida Valmaseda, David Gómez-Ulloa, Míriam Solozabal y Gabriela Restovic. 189-200.**

Factores sociodemográficos y clínicos asociados a la recepción de cuidado informal en pacientes con neoplasia hematológica: estudio basado en las diferentes etapas del tratamiento. **Marta Ortega-Ortega, Roberto Montero-Granados y Antonio Romero-Aguilar. 201-213.**

Impacto del tratamiento con teriparatida en la calidad de vida de las personas con osteoporosis. **Marta Osca Guadalajara, Natividad Guadalajara Olmeda y Rosario Escartín Martínez. 215-225.**

ORIGINAL BREVE

Incidencia de la infección por *Bartonella henselae* en la Comunidad Valenciana durante el período 2009-2012. **Carmen Fernández-Arias, María Borrás-Máñez, Javier Colomina-Rodríguez, María Cuenca-Torres y Antonio Guerrero-Espejo. 227-230.**

VERSIÓN EN INGLÉS

EDITORIAL**EVALUAR NO ES DE COMPAÑEROS.
¿O SÍ?****Beatriz González López Valcárcel (1) y Vicente Ortún (2).**

(1) Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

(2) Departamento de Economía y Empresa. Centro de Investigación en Economía y Salud. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona. España.

“Evaluar no es de compañeros”. Aunque el comentario fue intercambiado en el minitorio de una administración pública sanitaria hace ya bastantes años, su recuerdo ha acompañado siempre al firmante tributario de ese tipo de lavabos. Son esas frases sinceras y chocantes –tipo “con la democracia sube la delincuencia: Es el momento para que las compañías de seguridad desembarquemos en España” escuchada muy al inicio de la transición en un aeropuerto– que el tiempo ratifica. Evaluar no es de compañeros.

En este editorial abordamos los puntos más sensibles y controvertidos de la evaluación económica en base a tres colaboraciones especiales¹⁻³ de la Rev Esp Salud Pub que tratan de aumentar su validez, transferibilidad y reproducibilidad. Aunque no siempre llegan a consensos los expertos de este país convocados, la selección que hacen de los problemas ya aporta valor por sí misma: el uso de las diferentes perspectivas, los costes, las medidas de resultado en salud y el valor extra de los tratamientos del final de la vida y de las enfermedades raras. Tanto los términos de la discusión como las propuestas de mejora resultan útiles.

Correspondencia

Vicente Ortún
Universidad Pompeu Fabra
vicente.ortun@upf.edu

Organizaremos nuestros comentarios en los siguientes epígrafes: 1/ Al César lo que es del César, 2/ La miopía evitable de la evaluación económica indebidamente acotada (silos explícitos o implícitos), y 3/ Del conocimiento sobre cómo evaluar a su plasmación.

AL CÉSAR LO QUE ES DEL CÉSAR...

Está bien que los trabajos de investigación incluyan en su discusión la necesidad de investigación adicional ya que, como mínimo, conviene a los autores. Pero de la misma forma que existe mucha innovación de base no científica (container, palette, listado de comprobación quirúrgica...) la correcta medición de los valores y preferencias sociales puede también expresarse mediante la participación responsable de los ciudadanos implicados, que somos todos cuando se trata de formular prioridades sobre la asignación de recursos financiados públicamente (no únicamente el segmento beneficiario).

El dintel de disposición social a pagar por año de vida ajustado por calidad en base a los ratios de coste-efectividad incremental no puede ser el criterio único que rija las decisiones públicas. Primero, porque a quienes deciden les preocupan otros objetivos además de la maximización de salud (sea la equidad, el impacto en prensa o el déficit comercial)

y, segundo, porque a los ciudadanos también nos preocupan otros objetivos. Cabe intentar recoger, ponderar y valorar científicamente esos otros objetivos como prevenir más daños en el futuro, incentivar la innovación científica y técnica, tratar a personas socialmente desfavorecidas, cuidar el ‘final de la vida’ o ser sensible a las enfermedades raras. Los artículos comentados recogen avances en esas líneas que deben ser complementados, suplidos incluso, por un cambio institucional que fomente la legitimidad del proceso decisorio para concitar mayor acuerdo social a medida que se perciba que los resultados de la evaluación económica reflejan preferencias sociales. Considerada la labilidad de las preferencias sociales por el impacto de las emociones y su inconsistencia temporal así como la relativa ignorancia acerca de cómo se generan tales preferencias y, por otra parte, el conocimiento sobre cómo se alteran en función del marco en que se formula el problema y los importantes límites a la racionalidad, conviene dar al Dios de la Ciencia lo que le pertenece y al César del funcionamiento social las medidas prácticas para su mejora.

LA MIOPIA EVITABLE DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Se aplica la evaluación económica a una enfermedad o grupo de enfermedades dentro de un contexto de servicios sanitarios cuando los usos alternativos de los recursos públicos están en la vivienda, el transporte o la educación. La miopía cuando se acompaña de una visión túnel, como la que propicia el análisis por silos, produce prácticamente la ceguera. Tan silo es la financiación específica para el tratamiento antivírico de la hepatitis C como la consideración de las prestaciones sanitarias (farmacia, internamiento, primaria...) de manera aislada, como si no fueran sustituibles entre sí, o los silos para el cáncer del Reino Unido que ahora empiezan a reconsiderarse⁴. El silo consagra la negación del concepto básico de atender siempre al beneficio que perdemos en la mejor alternativa disponible a la utilización de un recurso.

Sin llegar al extremo del silo, incurrimos en miopía cuando comparamos el programa del ‘niño crónicamente sano’ con el de la ‘niña crónicamente sana’ cuando parece que el imperativo moral de eficiencia nos debería llevar a considerar el programa del ‘infante desvalido y analfabeto funcional en potencia’ centrado en sus primeros años, incluso en el útero (síndrome alcohólico fetal), pues parece que tanto por razones de salud como de bienestar y justicia ninguna inversión pública supera a la educativa⁵, en particular la educación primaria y preescolar, pues facilita la igualdad de oportunidades, evita que la pobreza sea dinástica y permite movilizar los mejores recursos humanos sin discriminación por clase social⁶. Seguro que mucho más coste-efectivo que los dos millones de euros por año de vida ajustado por calidad que supone el lapatinib como segunda línea en cáncer de mama (18.299€ por 0,3 meses, 732.000€ por doce meses, 2.000.000€ por año si se tiene en cuenta la baja calidad de los diez días ganados.)⁷. Expresado de forma general: si nos preocupa la salud actuemos sobre los determinantes más vulnerables y donde la actuación resulte más eficiente. Pero así como los métodos de evaluación económica de tecnologías “duras” están progresivamente estandarizados (los tres artículos que referenciamos son un ejemplo), la evaluación del impacto en salud de las políticas públicas y el análisis coste-efectividad de las intervenciones comunitarias de salud pública están todavía muy abiertos metodológicamente, tienen problemas técnicos para la inferencia, su validez externa es dudosa, porque entra en juego el comportamiento humano, que es mucho más incierto y variable que el de los parámetros fisiológicos de sus órganos, y no hay incentivos para financiar los estudios necesarios porque tampoco hay patentes que explotar.

DEL CONOCIMIENTO SOBRE EVALUACIÓN A SU PLASMACIÓN

En España se ha avanzado notablemente más en saber cómo hay que evaluar correctamente, y hacerlo, que en plasmar ese co-

nocimiento en acción. Tenemos más agencias de evaluación de tecnologías sanitarias que cualquier otro país y desde la Ley del Medicamento de 1990⁸ existe un marco normativo para la evaluación económica de medicamentos, extendido a otras prestaciones por el Real Decreto 1030/2006⁹ y revalidado por el Real Decreto-Ley 16/2012¹⁰. Así que, aun existiendo una importante capacidad evaluadora, dificultades importantes en el plano político (voluntad, transparencia, gobernanza) impiden incorporar la evaluación económica a la toma de decisiones sanitarias, como argumentan Artells, Peiró y Meneu¹¹. Visto en perspectiva, resulta sorprendente que España haya resistido al movimiento regulador generalizado de la cuarta barrera en Europa (en 15 países europeos la evaluación económica es condición formal necesaria para el reembolso de medicamentos). La carga de la prueba parece pues, a estas alturas del siglo XXI, del lado del regulador español, que es la rara excepción en el entorno europeo.

Además, la racionalidad explícita en las decisiones de cobertura y reembolso debería aliviar a los gobiernos. Previene contra la arbitrariedad y evita los efectos secundarios de los recortes lineales indiscriminados y de las decisiones precipitadas espoleadas por amenazas a corto plazo –restricciones exógenas al gasto impuestas desde fuera, temor a las pérdidas de votos–. Una agencia fuerte e independiente del estilo del NICE ofrece ventajas indudables a cualquier gobierno: resistir mejor el chantaje y la presión de los grupos de pacientes que bailan al son de la melodía de la industria, potenciar el poder de compra, consiguiendo mejores precios de las novedades terapéuticas, y ofrecer a los ciudadanos garantías de equidad horizontal. No hay que olvidar que el NICE británico nació para terminar con el efecto código postal: según donde vivieras, te darían o no tal tratamiento. Por eso resulta tan sorprendente que no se haya dado ese paso paralelamente a la evaluación de calidad clínica o terapéutica, en la que hemos avanzado (informes de posicionamiento terapéutico, o plan estratégico de la hepatitis C, por ejemplo). No pare-

ce, pues, que el argumento sea que “evaluar no es de compañeros”. Paradójicamente, en la práctica son los compañeros de los servicios de farmacia hospitalaria de distintos hospitales españoles los que han montado un dispositivo no oficial y coordinado horizontalmente en el proyecto GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización y Selección de Medicamentos) de la Sociedad de Farmacia Hospitalaria. El grupo GENESIS evalúa los nuevos medicamentos y suple, aunque sea en precario, esa función de contención racional del gasto y disciplina presupuestaria. En siete años de trabajo, han emitido más de 1.000 informes de evaluación, cifra que contrasta con los siete informes de posicionamiento terapéutico oficiales aprobados en dos años.

La introducción de criterios formales de coste-efectividad en la toma de decisiones de cobertura y reembolso, y su institucionalización, no debería seguir demorándose, porque desvía el foco del debate desde el gasto y los recortes, que solo ven una cara de la moneda, hacia el balance entre el gasto y sus resultados de salud. La elección sobre qué tecnologías y/o procedimientos han de ser financiados públicamente debería basarse en criterios explícitos (¿cuánto estamos dispuestos a pagar por las mejoras en efectividad medidas, por ejemplo, en años de vida ajustados por calidad?) y debería apoyarse en técnicas de evaluación económica. Pero se necesita algo más que la mera invocación al criterio de coste-efectividad en la norma escrita. Hay que pasar de la teoría a la acción.

Mientras tanto, el coste por año de vida ajustado por calidad se ha disparado, particularmente en el tratamiento de algunas enfermedades como el cáncer¹² y los medicamentos huérfanos y para enfermedades raras¹³, que ya representan el 15 % del gasto farmacéutico en España.

Por otra parte, estarán bien los criterios de coste-efectividad cuando se introduzcan pero la evaluación debe ir más allá de estos procedimientos y entenderse a un contexto más amplio.

La evaluación en sentido amplio se da con ciudadanos conscientes de sus decisiones a los que de forma transparente se rinde cuenta del origen y destino de los recursos públicos. Pero ¿no seremos los ciudadanos responsables de que no se evalúe? En España, así como en Italia, una amplia mayoría de la población (74,1%)¹⁴ cree que el Estado tiene la responsabilidad principal de asegurar un nivel de vida digno a sus ciudadanos. Este amplio respaldo de un papel muy activo del Estado es compatible con la aceptación de la economía de mercado como mejor sistema económico aunque, de nuevo, España se coloca en la posición más crítica respecto a la misma entre todos los países analizados en el estudio de la Fundación BBVA sobre valores¹⁴. Y se diferencia claramente en su posición en relación a un elemento clave de la economía de mercado, como es el de la diferenciación de ingresos según esfuerzo individual. Una mayoría del 54,7%¹⁴ aboga, en España, por ingresos más equilibrados con independencia del esfuerzo personal. De ahí que se malbarate en líneas de AVE a todos los Tablancas de la piel de toro sólo hay un paso. De poco sirve que la evaluación muestre que la inversión española en AVE es socialmente ruinosa incluso en la línea más favorable de Barcelona a Madrid¹⁵ (el tráfico de pasajeros/kilómetro es la veintava parte del tren Tokio-Osaka o la sexta del París-Lyon). Las autoridades políticas dirán que lo que importa es la cohesión social y que esa se consigue haciendo llegar el AVE a cada pueblo (y creando una universidad así como un hospital en cada uno de ellos). La realidad es más bien la contraria: El AVE degrada la oferta convencional y perjudica tanto la cohesión como la equidad¹⁶. El caso español es extremo: la red más extensa del mundo en relación a población, la segunda, después de China, en términos absolutos, sin las elevadas densidades de demanda que lo haga viable.

Muy posiblemente tiene razón Arruñada cuando, precisamente para fomentar la responsabilidad ciudadana, propone que no

enseñemos tanto en “más Estado” como en “mejor Estado”, para lo cual una mayor información sobre costes, rendimiento y calidad de los servicios públicos así como la claridad sobre los costes que soportamos (nada de ‘a cargo de la empresa’) podría llevar a que pusiéramos un interés comparable en los asuntos sociales al que ponemos en la escala de vecinos¹⁷. Informar sobre costes y rendimientos supone reconocer a las personas como adultas en un esquema de competencia por comparación en calidad con precios comunes y regulados (no una competencia en precios a costa de una calidad que el usuario no percibe).

Evaluar en sentido amplio supone evaluación adaptativa ante precios, efectividad y riesgos cambiantes y muy particularmente seguimiento de intervenciones y tecnologías a posteriori teniendo presente que no cesarán de llegar innovaciones, algunas disruptivas, que solo con una población dispuesta a “arriar el hombro” podrán priorizarse de forma soberana y no al albur de intereses comerciales expresados por muy diversas vías: desde asociaciones de pacientes a grupos profesionales pasando por medios de comunicación. La evaluación, no obstante, tiene mucho de bien público y España podría incluso permitirse una moratoria de no incorporación de nueva tecnología durante un período para parecerse a países de mayor riqueza pero, sobre todo, con un estado de bienestar más consolidado.

Afortunadamente los vientos de la Unión Europea soplan a favor cuando exige la evaluación de las políticas que financia –como las políticas activas de empleo–. El “regeneracionismo”, que parece vivir nuestra sociedad, y la disponibilidad de profesionales competentes con métodos rigurosos para evaluar pueden permitir mejorar tanto la calidad democrática del país como la rentabilidad social de sus gastos e inversiones públicas.

Por tanto, en definitiva, evaluar sí que es de compañeros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oliva J, Brosa M, Espín J, Figueras M, Trapero M y Key4Value-Grupo I. Cuestiones controvertidas en evaluación económica (I): Perspectiva y costes en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Rev Esp Salud Pub.* 2015; 89: 5-14.
2. Trapero-Bertrán M, Brosa M, Espín J, Oliva J y Key4Value-Grupo II. Cuestiones controvertidas en evaluación económica (II): Perspectiva y costes en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Rev Esp Sal Pub.* 2015; 89: 125-135. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol89/vol89_2/RS892C_MTB.pdf
3. Espín J, Brosa M, Oliva J, Trapero-Bertrán M y Key4Value-Grupo III. Cuestiones controvertidas en evaluación económica (III): La evaluación económica de intervenciones sanitarias en tres situaciones especiales: Enfermedades raras, los tratamientos al final de la vida y las externalidades en las evaluaciones. *Rev Esp Salud Pub.* 2015; 89(3): en prensa. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol89/vol89_3/RS893C_JEB.pdf
4. González López-Valcárcel B, Meneu R. Hepatitis C, negociaciones de precios y otras inflamaciones. *Boletín Economía y Salud.* 2015; 82. Disponible en <http://www.aes.es/boletines/news.php?idB=23&idN=1337>
5. Heckman J. The developmental origins of health. *Health Econ.* 2012; 21: 24-29.
6. García-Altés A, Ortún V. Funcionamiento del ascensor social en España y posibles mejoras. *Gac Sanit.* 2014; 28 (S1): 31-36.
7. Oyagüez I, Frías C, Seguí MA, Gómez-Barrera M, Casado MA y Queral M. Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España. *Farm Hosp.* 2013; 37: 240-59.
8. Boletín Oficial del Estado. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE núm 306 de 22-12-1990.
9. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE núm 222 de 16-09-2006.
10. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE núm 98 de 24-04-2012.
11. Artells JJ, Peiró S, Meneu R. Barreras a la introducción de una agencia evaluadora para informar la financiación o la desinversión de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud. *Rev Esp Salud Pub.* 2014; 88: 217-31.
12. Oyagüez I, Frías C, Seguí MA, Gómez-Barrera M, Casado MA y Queral M. Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España. *Farm Hosp.* 2013; 37: 240-59.
13. Campillo C y Peiró S. (2009): Enfermedades raras, medicamentos huérfanos: el valor de la orfandad. *Gest Clín Sanit.* 2009; 11: 119-26.
14. Fundación BBVA. Departamento de Estudios Sociales y Opinión Pública. Values and Worldviews. Madrid: Fundación BBVA; 2013. Disponible en: <http://www.fbbva.es/TLFU/dat/Presentacionvalues.pdf>
15. De Rus G. Economic evaluation of High Speed Rail. Stockholm: Expert Group on Enviromental Studies; 2012. Disponible en: <http://www.ems.expertgrupp.se/uploads/documents/hsr.pdf>
16. Albalade D, Bel G. La experiencia internacional en alta velocidad ferroviaria. Documento de Trabajo 2015-02. Madrid: Fedea; 2015. Disponible en: <http://documentos.fedea.net/pubs/dt/2015/dt2015-02.pdf>
17. Arruñada B. ¿Más o menos Estado? *El País*, 15 de marzo del 2015.

EDITORIAL**PALS DON'T EVALUATE PALS... OR DO THEY?****Beatriz González López Valcárcel (1) and Vicente Ortún (2).**

(1) Department of Quantitative Methods in Economics and Management. University of Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas. Spain.

(2) Department of Economics and Business. Center for Research in Economics and Health. University Pompeu Fabra. Barcelona. Spain.

“Pals don’t evaluate pals”. Although the comment was traded at the pissoir in a health administration facility many years ago, its memory has always accompanied the author most susceptible to use that type of toilets. The claim belongs to the type of heartfelt and shocking statements –such as “democracy raises crime: It’s time for security companies to disembark in Spain” heard very early in the early post-francoist period at an airport- that time seems to have ratified. Pals don’t evaluate pals.

In this editorial we tackle the most sensitive and controversial issues in economic evaluation on the basis of three special collaborations¹⁻³ seeking to increase the validity, transferability and reproducibility of economic evaluation and published by Rev Esp Salud Pub. Although the experts convened do not always reach consensus, the selection of problems they single out is of value in itself: the use of different perspectives, costs, health outcomes and the extra value of end of life treatments and rare diseases. Both the terms of discussion and the improvement proposals are useful.

Correspondencia

Vicente Ortún
Universidad Pompeu Fabra
vicente.ortun@upf.edu

DOI:

We organize our comments under the following headings: 1 / Give to Caesar what is Caesar’s, 2 / Avoidable myopia of unduly bounded economic evaluation (explicit or implicit silos), and 3/ How to translate evaluation knowledge into policy.

TO CAESAR WHAT IS CAESAR’S...

It is good that scientific articles tend to include in their discussion the need for additional research; at the very least it should be useful to the authors. But just as there is non-scientifically based innovation (container, palette, surgical check-list ...) the correct measurement of social values and preferences can also be obtained by means of the responsible participation of the citizenship: All of us, not just the beneficiary segment, when it comes to establishing priorities for the allocation of publicly funded resources.

The threshold of social willingness to pay per year of quality-adjusted life based on ratios of incremental cost-effectiveness can’t be the sole criterion governing public decisions. First, because decision-makers are concerned about other objectives besides maximizing health (whether equity, the impact on public opinion or the trade deficit) and second, because we citizens are also concerned about other objectives. It is worth trying to collect,

weigh and scientifically assess other objectives such as preventing further damage in the future, encourage scientific and technical innovation, treat the socially disadvantaged, look after the 'end of life' or be sensitive to rare diseases. The articles commented gather the advancements along those lines, advances that must be complemented, even replaced, with an institutional change promoting the legitimacy of the decision-making process to arouse a wider social agreement as the results of the economic evaluation are perceived as a reflection of social preferences. Considering the lability and time-inconsistency of preferences, the role of emotions, and the relative ignorance about how such preferences are generated and, on the other hand, the knowledge about the framing effect –choices depending on how the problem is formulated– and about the important limits to rationality, credit is due to Science's God but we must render unto the social functioning Caesar the practical measures for its improvement.

AVOIDABLE MYOPIC ECONOMIC EVALUATION

Economic evaluation is applied to a disease or group of diseases within a healthcare context when alternative uses of public resources are in housing, transport and education. This short-sightedness when accompanied by a tunnel vision, as fostered by a silos analysis, produces virtual blindness. The specific funding for antiviral therapy for hepatitis C a much of a silo as the consideration in isolation of health benefits (Pharmacy, hospitalization, primary ...) as if they were not substitutable among them, or the cancer silos that the United Kingdom is beginning to reconsider.⁴ The silo enshrines the denial of the very basic concept of always taking into account the benefit we lose in the best available alternative.

Without reaching the silo extremes, we incur myopia when we compare the 'chronically healthy child' and 'chronically healthy girl' programs, since it appears that, if we were to follow the moral imperative of efficiency, we should analyze the program of the

'helpless and potential functional illiterate infant' –focusing in its early years, even in utero (fetal alcohol syndrome), as it seems that as much for health/welfare reasons as for justice, no public investment exceeds the one in education⁵, particularly elementary and preschool education, since it facilitates equality of opportunity, prevents poverty from becoming dynastic and mobilizes the best human resources without discrimination by social class⁶. To be sure, it would appear to be much more cost-effective than two million euros per quality-adjusted life year with lapatinib as second-line breast cancer treatment (€ 18,299 for 0.3 months, € 732,000 by twelve months, € 2,000,000 per year if you take into account the low quality of the ten days gained).⁷ Stated more generally: if we are concerned with health, action shall be taken on its most vulnerable determinants and there where greater efficiency would be achieved. But while the methods for the economic evaluation of 'hard' technologies have been gradually standardized (the three articles that we comment are an example), the public health policy impact assessment and the cost-effectiveness analysis of public health community interventions are still methodologically wide open, suffer from inference technical problems, its external validity is doubtful, because human behavior comes into play, which is much more uncertain and variable than the physiological parameters of human organs, and there are no incentives to finance the necessary studies because no exploitable patents would result from them.

FROM KNOWLEDGE TO IMPLEMENTATION

Spain has advanced significantly more on knowing how to evaluate correctly, and doing so, than in translating that knowledge into action. We have more health technology evaluation agencies than any other country and since the Medicines Act of 1990⁸ there is a regulatory framework for the economic evaluation of pharmaceuticals, extended to other benefits by Royal Decree 1030/2006⁹ and revalidated

by Royal Decree-Law 16/2012¹⁰. So despite the existence of an important evaluative capacity, major difficulties in the political arena (transparency, governance) prevent incorporating economic evaluation into healthcare decisions, as argued by Artells, Peiró and Meñe¹¹. In hindsight, it is surprising that Spain has resisted the generalized regulatory movement introduced in Europe by the fourth guarantee (in 15 European countries, economic evaluation is formally required for reimbursement of drugs). The burden of proof seems, at this stage of XXIst century, on the side of the Spanish regulator, which is the rare exception in the European environment.

Moreover, the explicit rationality in coverage and reimbursement decisions should relieve governments. It prevents arbitrariness and avoids the side effects of indiscriminate linear cuts and hasty decisions spurred by threats –short term exogenously imposed spending cuts, fear of losing votes–. A strong and independent agency, NICE style, offers clear advantages to any government: better resilience to the blackmail and pressure of the patient groups dancing to the sound of the industry's music, enhanced purchasing power, better prices for new therapies, and provision of horizontal equity guarantees for the citizens. Do not forget that the British NICE was born to end the postal code effect: depending on where you lived, you would receive treatment or not. That's why it is so surprising that this step has not been taken parallel to the evaluation of clinical or therapeutic quality, where we have advanced (therapeutic positioning reports or hepatitis C strategic plan hepatitis C). It seems, therefore, that the argument might not be that 'pals don't evaluate pals'. Paradoxically, in fact, it is the pals of hospital pharmacy services, from different Spanish hospitals, who have set up an unofficial and horizontally coordinated tool with the GENESIS project (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización y Selección de Medicamentos). The group GENESIS assesses new medicines and replaces, however precariously, the rationally containment spending

and budgetary discipline functions. In seven years of work, GENESIS has issued over 1,000 evaluation reports, in contrast with the seven therapeutic positioning official reports approved in two years.

The introduction of formal cost-effectiveness criteria coverage and reimbursement decisions, and its institutionalization, should not be delayed any longer, because it diverts the focus of the discussion from expenditures and cuts, which only see one side of the coin, to the balance between health expenditures and outcomes. The choice over which technologies and/or procedures must be publicly funded should be based on explicit criteria (How much are we willing to pay for improvements in effectiveness measured, for example, in quality-adjusted life years?) and be supported by economic evaluation techniques. But it takes more than a mere reference to the criterion of cost-effectiveness in the written regulation. We must move from the theory to action.

Meanwhile, the cost per quality adjusted life year has soared, particularly in the treatment of some diseases such as cancer¹² and orphan drugs and rare diseases¹³ that already represent 15% of pharmaceutical expenditure in Spain.

On the other hand, cost-effectiveness criteria will be welcome when introduced, but evaluation should go beyond these procedures and understood in a wider context.

Evaluation, in a broad sense, should take place in the context of citizens who are aware of their decisions and who are provided a transparent account of the origin and destination of public resources. But, to which extent are we, the citizens, responsible for this lack of evaluation? In Spain, as in Italy, a large majority of the population (74.1%)¹⁴ believes that the state has primary responsibility for ensuring a decent life for its citizens. This broad support for an active role of the state is compatible with the acceptance of the market economy as the best economic system although, again,

Spain is placed in the most critical position in that respect among all the countries analyzed in the study of the BBVA Foundation on values.¹⁴ Spain's position clearly differs in relation to a key market economy element, as is the income differentiation according to individual effort. A majority of 54.7%¹⁴ advocates, in Spain, for a more balanced income regardless of personal effort. From here to the waste in high-speed train lines (AVE) to all the Tablancas in Sepharad's bull-hide there's only a step. There is little point in showing that the Spanish investment in AVE is socially ruinous even at the more favorable line from Barcelona to Madrid¹⁵ (the passenger traffic/km is the twentieth part of the Tokyo-Osaka line or the sixth of the Paris-Lyon line). Political authorities will claim that what matters is social cohesion, which could be achieved by making sure an AVE line reaches every village (and by creating a university and a hospital in each). The reality is quite the opposite: The AVE degrades the conventional train supply and harms both cohesion and equity¹⁶. The Spanish case is extreme: the largest network in the world in relation to population, second, after China, in absolute terms, without the high densities of demand to make AVE viable.

Quite possibly Arruñada is right when, precisely to promote civic responsibility, he proposes not so much 'more government' as 'better government', for this purpose more information on cost, performance and quality of public service would lead us to place as much emphasis on social issues as we place on our neighbors' issues¹⁷. Report on costs and returns involve recognizing people as adults in a scheme of benchmark quality competition, with common and regulated prices (not a price competition at the expense of a quality that the user doesn't perceive).

A broad evaluation involves adaptive assessment to prices, effectiveness and changing risks and particularly monitoring interventions and technologies along time bearing in mind that innovations, some disruptive, will not cease, and only with a population willing to

lend a hand it would be feasible a sovereign prioritization, not at the mercy of commercial interests expressed by very different routes: from patient associations to professional groups going through social media. Economic evaluation, however, has the characteristics of a public good and Spain could even benefit from the reports of other countries and even afford a moratorium on non-incorporation of new technology during a period in order to resemble wealthier countries and, especially, those with a welfare state more consolidated than the Spanish one.

Fortunately the winds of the European Union seem to blow favorably since an economic evaluation is required to assess EU funded policies such as active employment policies. The 'regeneration' that seems to live our society, and the availability of competent professionals with rigorous evaluation methods signal an opportunity to improve both the country's democratic quality and the social returns of their public expenditure and investment. Therefore, ultimately, pals do evaluate pals.

REFERENCES

1. Oliva J, Brosa M, Espín J, Figueras M, Trapero M y Key4Value-Grupo I. Cuestiones controvertidas en evaluación económica (I): Perspectiva y costes en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Rev Esp Salud Pub.* 2015; 89: 5-14.
2. Trapero-Bertrán M, Brosa M, Espín J, Oliva J y Key4Value-Grupo II. Cuestiones controvertidas en evaluación económica (II): Perspectiva y costes en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Rev Esp Sal Pub.* 2015; 89: 125-135. Available at: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol89/vol89_2/RS892C_MTB.pdf
3. Espín J, Brosa M, Oliva J, Trapero-Bertrán M y Key4Value-Grupo III. Cuestiones controvertidas en evaluación económica (III): La evaluación económica de intervenciones sanitarias en tres situaciones especiales: Enfermedades raras, los tratamientos al final de la vida y las externalidades en las evaluaciones. *Rev Esp Salud Pub.* 2015; 89(3): en prensa. Available at: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol89/vol89_3/RS893C_JEB.pdf
4. González López-Valcárcel B, Meneu R. Hepatitis C, negociaciones de precios y otras inflamaciones. *Boletín Economía y Salud.* 2015; 82. Available at: <http://www.aes.es/boletines/news.php?idB=23&idN=1337>

5. Heckman J. The developmental origins of health. *Health Econ.* 2012; 21: 24-29.
6. García-Altés A, Ortún V. Funcionamiento del ascensor social en España y posibles mejoras. *Gac Sanit.* 2014; 28 (S1): 31-36.
7. Oyagüez I, Frías C, Seguí MA, Gómez-Barrera M, Casado MA y Queralt M. Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España. *Farm Hosp.* 2013; 37: 240-59.
8. Boletín Oficial del Estado. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE núm 306 de 22-12-1990.
9. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE núm 222 de 16-09-2006.
10. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE núm 98 de 24-04-2012.
11. Artells JJ, Peiró S, Meneu R. Barreras a la introducción de una agencia evaluadora para informar la financiación o la desinversión de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud. *Rev Esp Salud Pub.* 2014; 88: 217-31.
12. Oyagüez I, Frías C, Seguí MA, Gómez-Barrera M, Casado MA y Queralt M. Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España. *Farm Hosp.* 2013; 37: 240-59.
13. Campillo C y Peiró S. (2009): Enfermedades raras, medicamentos huérfanos: el valor de la orfandad. *Gest Clín Sanit.* 2009; 11: 119-26.
14. Fundación BBVA. Departamento de Estudios Sociales y Opinión Pública. Values and Worldviews. Madrid: Fundación BBVA; 2013. Available at: <http://www.fbbva.es/TLFU/dat/Presentacionvalues.pdf>
15. De Rus G. Economic evaluation of High Speed Rail. Stockholm: Expert Group on Environmental Studies; 2012. Available at: <http://www.ems.expertgrupp.se/uploads/documents/hsr.pdf>
16. Albalade D, Bel G. La experiencia internacional en alta velocidad ferroviaria. Documento de Trabajo 2015-02. Madrid: Fedea; 2015. Available at: <http://documentos.fedea.net/pubs/dt/2015/dt2015-02.pdf>
17. Arruñada B. ¿Más o menos Estado? El País, 15 de marzo del 2015.

COLABORACIÓN ESPECIAL

CUESTIONES CONTROVERTIDAS EN EVALUACIÓN ECONÓMICA (II): MEDIDAS DE RESULTADO EN SALUD DE LAS INTERVENCIONES SANITARIAS

Marta Trapero-Bertran (1,2), Max Brosa Riestra (3), Jaime Espín Balbino (4), Juan Oliva (1) y Key4Value-Grupo II*.

(1) Universidad de Castilla-La Mancha. Toledo.

(2) Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

(3) Oblikue Consulting. Barcelona.

(4) Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.

Key4Value-Grupo II está formado por las siguientes personas: José María Abellán (Universidad de Murcia), Juan Manuel Cabasés (Universidad Pública de Navarra), Pere Clavé (Hospital de Mataró y Universitat Autònoma de Barcelona), Montserrat Figueras (Novartis Farmacéutica), Anna García-Altés (Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQUAS), Salvador Peiró (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana, FISABIO), Aurelio Tobías (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) y Joan Ramón Villalbí (Departament de Salut, Generalitat de Catalunya).

Declaración de conflicto de intereses: este trabajo ha sido financiado por Novartis. Las personas que han colaborado en el mismo han recibido honorarios, bien por la coordinación del trabajo bien por la asistencia a las reuniones de trabajo y debate.

RESUMEN

En este segundo artículo, de una serie de tres, debatiremos, empleando la técnica Metaplan, sobre cuestiones controvertidas de las medidas de resultado en salud en la evaluación económica de intervenciones sanitarias (EEIS). Las cuatro áreas de debate se centraron en: elección de las medidas de resultado en salud: en abstracto ninguna medida es superior a otra. Extrapolación y transferibilidad de las medidas de resultado en salud: los resultados de una EEIS de un país no deberían ser asumidos en otro sin realizar ciertos ajustes de distinto tipo. Instrumentos adecuados para medir la calidad de vida en España: se apuntó el EQ-5D como conveniente debido a su extendido uso internacional. Y comparaciones indirectas: la combinación de ambas comparaciones, directas e indirectas, sería recomendable si la prueba para las estimaciones indirectas fue consistente y estaba validada. Finalmente, se proponen líneas de investigación para tratar de superar las discrepancias identificadas en cada una de estas áreas, entre las cuáles se encuentran: la realización de estudios de correlación entre puntuaciones de instrumentos específicos y genéricos de medición de calidad de vida, actualizar o crear una base de datos de evaluaciones económicas realizadas en España, la estimación de los conjuntos de utilidades de la población española para instrumentos genéricos y específicos preexistentes o bien, establecer una manera común de mostrar los resultados de un meta-análisis en red.

Palabras clave: Economía. Evaluación de resultados. Costes. Costos de la atención en salud. Economía y organización de los cuidados de salud. Bioética. Consenso. Evaluación económica de intervenciones sanitarias. Calidad de vida. Resultados en salud.

Correspondencia

Marta Trapero-Bertran
Universidad de Castilla-La Mancha
Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales de Toledo
Análisis Económico y Finanzas
Coberitzo de San Pedro Mártir s/n
45071 Toledo
marta.trapero@uclm.es

DOI:

ABSTRACT

Controversial Issues in Economic Evaluation (II): Health Outcomes of Health Care Interventions

In this second article of a series of three, we will discuss using the Metaplan technique on controversial issues of health outcomes in economic evaluation of health care interventions. The four-discussion areas focus on: choice of health outcomes measures, where any outcome measure is superior to another; extrapolation and transferability of health outcomes measures, which should not be assumed the results of an EEIS of one country to another without making certain adjustments; appropriate instruments to measure quality of life in Spain, where the EQ-5D was indicated as convenient due to its widespread international use; and, indirect comparisons, where the combination of both comparisons, direct and indirect, it would be advisable if the test for indirect estimates is consistent and has been validated. Finally, research lines to try to overcome the identified discrepancies were identified in each of these areas, some of those are: doing studies of correlation between scores of specific and generic instruments measuring quality of life; update or create a database of economic evaluations in Spain; estimating utilities for the Spanish population by existing generic and specific instruments; or, establish a common way to show the results of a meta-analysis network.

Keywords: Economics. Outcome Assessment (Health Care). Health care costs. Health Care Economics and Organizations. Bioethics. Methods. Costs. Economic Evaluation of Health Interventions. Quality of life. Health outcomes.

INTRODUCCIÓN

Las medidas de resultado en salud son un elemento clave en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias (EEIS). La elección de la medida a emplear depende de la pregunta de investigación y viene determinada por la perspectiva utilizada y por el tipo de evaluación que prevea realizarse: análisis coste-beneficio (metodología que monetiza los resultados), análisis coste-efectividad (que expresa los resultados en unidades clínicas o naturales) o análisis coste-utilidad (que emplea medidas que combinan la calidad y cantidad de vida).

En este segundo trabajo, de una serie de tres, se debate sobre las controversias metodológicas en las medidas de resultado en salud, uno de los dos elementos básicos de las EEIS junto a la valoración de los costes, centrándose en cuatro cuestiones principales. La primera cuestión gira en torno a la elección de las medidas de resultado en salud más adecuadas para cada enfermedad y la posibilidad de llegar a un consenso para elaborar una lista de las mismas a nivel español. Existen tres medidas principales de resultados en salud: clínicas y naturales (mortalidad y morbilidad, esperanza de vida), calidad de vida y valores monetarios como la disposición a pagar por las mejoras en la salud de un servicio o de un cambio en el estado de salud¹. La forma más simple de medir los resultados en un ensayo clínico es utilizando unidades naturales, aunque dificulta las comparaciones entre diferentes condiciones en salud. Esto se soluciona parcialmente cuando incorporamos la mortalidad como medida de resultado (años de vida ganados), si bien no deja de ser un recurso insatisfactorio ante intervenciones que afectan principalmente a la dimensión de la calidad de vida. Por este motivo, existen las medidas de resultado que incorporan la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), que van más allá de la medida clínica y la mortalidad. En concreto, el año de vida ajustado por calidad (AVAC), índice cardinal

que combina los años de vida con la utilidad o bienestar derivado de la calidad con que estos se disfrutan, es la medida de resultado recomendada en buena parte de las guías de EEIS. También existen las medidas de resultado basadas en el paciente², definidas como medidas a corto plazo que comprenden instrumentos como cuestionarios, entrevistas y otros métodos relacionados con la medida de la salud, la enfermedad y los beneficios de las intervenciones en salud desde la perspectiva del paciente.

La segunda cuestión aborda el tema de la extrapolación y transferibilidad de las medidas de resultado en salud de estudios realizados en otros países, un aspecto muy relevante debido al gran número de evaluaciones económicas existentes realizadas fuera de España. Los métodos y resultados de un estudio son transferibles si (a) los potenciales usuarios pueden valorar su aplicabilidad en su contexto y (b) si son aplicables en ese contexto³. La mayoría de guías metodológicas para la realización de EEIS abordan el tema de la transferibilidad, si bien lo hacen con diferente grado de profundidad y detalle⁴. Generalmente, las guías reconocen las potenciales diferencias en los parámetros clínicos de un país a otro y destacan la posibilidad de que esto lleve a diferencias en los resultados de las EEIS⁴. También se ha sugerido que la variabilidad en los datos de costes o resultados en salud se deben más a diferencias metodológicas entre los estudios que a diferencias entre países⁵. Un elemento destacado es que los datos de estudios que comprenden varios países infravaloran, de manera importante, la variabilidad a nivel de cada país⁵.

En referencia a los métodos más adecuados de transferibilidad de resultados, algunos autores argumentan que cuando los métodos para derivar las utilidades se replican, no parece que haya demasiadas diferencias entre los diferentes ámbitos geográficos⁴. Cuando hay datos individuales de pacientes pero el ámbito geográfico de interés no par-

ticipa en el ensayo, se sugiere que el mejor método es desarrollar un “modelo basado en eventos”, construido alrededor de las características generalizables de la enfermedad o del pronóstico de los pacientes y utilizar la información del ensayo para estimar la probabilidad de ocurrencia de los eventos de interés que se espera que tengan un impacto en el uso de los recursos y/o en los resultados en salud⁶. Un método común, de utilización creciente, es aplicar la reducción en el riesgo relativo del ensayo clínico en los eventos de interés observados en el mismo (por ejemplo, reducción relativa en el riesgo de muerte, infarto de miocardio, eventos adversos,...) al riesgo basal en el ámbito geográfico de interés, a no ser que haya alguna buena razón para creer que esa reducción en el riesgo relativo de otro ámbito geográfico en particular sea más relevante. De hecho, hay que destacar que la mayoría de guías sugieren que ámbitos geográficos específicos estimen los riesgos basales para utilizar en las evaluaciones económicas y que, de esta manera, el efecto del tratamiento observado en los ensayos clínicos (por ejemplo, la reducción en el riesgo relativo) podría así ser más generalizable entre diferentes contextos⁴.

Existe también la posibilidad de obtener valores agregados para una jurisdicción que abarque a otras, a partir de valores obtenidos en jurisdicciones menores⁷. Otros trabajos también indican que las diferencias se pueden explicar, en gran medida, por las variaciones metodológicas de los estudios de valoración⁸. Asimismo, la literatura reciente se ha concentrado en la aplicación de modelos multinivel para derivar una estimación común de efectos aleatorios para todas las jurisdicciones de interés, equivalente a la estimación obtenida a través de un meta-análisis de efectos aleatorios^{6,9}. Por otra parte, algunos autores^{3,10} han desarrollado listas de verificación (check-lists) para evaluar el nivel de explicación sobre la transferibilidad de la información o han elaborado mapas o gráficos que ayudan a decidir si una EEIS es

o no transferible¹¹. Merece la pena destacar la relevante aportación de investigadores españoles en este campo, con la elaboración de un índice en dos fases para medir el grado de transferibilidad de los resultados de los estudios de EEIS¹². Finalmente, otros autores sugieren una lista de factores críticos y no críticos para determinar la transferibilidad potencial de las evaluaciones económicas¹³.

La tercera cuestión se centra en los instrumentos adecuados para medir la calidad de vida relacionada con la salud en España y su incorporación a las EEIS. Varias guías metodológicas internacionales especifican el método por el cual las estimaciones de las utilidades deberían obtenerse, sugiriendo que es preferible un instrumento genérico¹⁴. Ya hace años se trató de identificar aquellos instrumentos más destacados en las diferentes áreas y especialidades médicas². Se ha afirmado también que el SF-36 es uno de los instrumentos de CVRS más conocidos y utilizados a escala internacional¹⁵ y que ilustra la madurez que ha alcanzado en nuestro entorno la medición y estudio de la CVRS. Grupos de investigación muy activos en España han realizado contribuciones importantes al desarrollo general de este instrumento. Sin embargo, uno de los posibles puntos débiles del uso del SF-36 en España, así como de muchos otros instrumentos de CVRS, es que se trata de una herramienta cuyo contenido ha sido desarrollado íntegramente en el contexto cultural de Estados Unidos y que no puede utilizarse en evaluaciones económicas, por tratarse de un perfil de salud cuyas dimensiones no pueden combinarse en un único índice si no es mediado por el instrumento SF-6D¹⁶. Por otro lado, el EQ-5D es un instrumento genérico de CVRS creado para obtener un índice de salud útil para la evaluación económica. Su uso está muy extendido en toda Europa¹⁷⁻¹⁸ y, recientemente, se ha desarrollado en España un conjunto de valores de la nueva versión EQ-5D-5L que además ha sido incorporada a la Encuesta Nacional de Salud (ENS).

Por último, la cuarta y última cuestión afronta el papel de las comparaciones indirectas¹⁹⁻²⁰ en las medidas de resultado para su incorporación a las EEIS. Quienes toman las decisiones en salud se enfrentan a brechas significativas entre las necesidades de la investigación comparativa de efectividad y seguridad y la limitada disponibilidad de datos comparativos²¹. La brecha es particularmente pronunciada para los nuevos tratamientos, que a menudo se introducen sin la información aportada por ensayos aleatorios contra todas las alternativas clínica y económicamente relevantes. La toma de decisiones basada en la evidencia requiere la comparación de todas las intervenciones alternativas pertinentes. A falta de ensayos controlados aleatorios que incluyan una comparación directa de todos los tratamientos de interés, las comparaciones indirectas de tratamientos y los meta-análisis en red proporcionan evidencia útil para seleccionar con criterio el/los mejor/es tratamiento(s)¹⁹. En las comparaciones mixtas de tratamientos se combinan los resultados procedentes de comparaciones directas e indirectas, sintetizando así una mayor integración de la evidencia disponible que el meta-análisis tradicional, basado únicamente en comparaciones directas.

Los resultados de una prueba indirecta combinada con la evidencia directa pueden reforzar la evaluación entre los tratamientos comparados²⁰. Pero es fundamental cuestionar el uso de los estudios comparativos observacionales si no existen ensayos clínicos aleatorizados disponibles²⁰. En este sentido, es importante recordar que en los meta-análisis en red de ensayos clínicos aleatorizados, el valor de la asignación al azar no se sostiene entre los ensayos. Por lo tanto, las comparaciones indirectas y los meta-análisis en red son de hecho una fuente de evidencia observacional, sujeta también a posibles sesgos de confusión. Existen varias guías de verificación de buenas prácticas en investigación para reportar resultados de meta-análisis en red¹⁹⁻²⁰. La

estandarización de los métodos aumentaría la credibilidad general y aplicabilidad de las comparaciones de tratamientos indirectos y meta-análisis en red¹⁹. Las comparaciones indirectas y el meta-análisis en red presentan problemas metodológicos²² y algunos autores sostienen que la estimación de comparaciones indirectas debería realizarse a partir de meta-análisis de efectos aleatorios²³ y otros afirman lo contrario²⁴. También es discutible cuándo usar la evidencia indirecta y cómo evaluar su validez interna y externa, el posible desequilibrio en la distribución de los modificadores de efecto entre estudios y comparaciones, la inconsistencia estadística entre las comparaciones indirectas y la existencia de sesgos en los estudios individuales y en los de revisión.

El objetivo de este segundo estudio de la serie fue plantear estas cuatro cuestiones controvertidas en materia de resultados en salud en las EEIS a un grupo de expertos con el fin de identificar puntos de acuerdo y desacuerdo y proponer líneas de investigación futuras que ayuden a resolver estas cuestiones.

MATERIAL Y MÉTODO

En este trabajo se siguió la metodología ya descrita en el primero de los artículos de la serie²⁵. Se identificaron y agruparon en bloques temáticos los elementos controvertidos de mayor interés para los debates, teniendo cada grupo un coordinador, y se identificaron los tres grupos de expertos que formarían parte de las reuniones. En esta segunda sesión hubo 10 participantes. Se llevó a cabo una revisión narrativa sobre los principales aspectos relacionados con los resultados en salud y se utilizó la técnica Metaplan para debatir los principales temas identificados previamente en la revisión de la literatura. Finalmente, se acordaron las líneas de investigación a desarrollar que se describen en el apartado de líneas de avance.

COMENTARIOS

Frente a la cuestión de la elección de las medidas de resultado en salud y la elaboración de una lista consensuada de las mismas, los expertos constataron la relevancia potencial de crear un listado de medidas asociadas a estados de salud propios de diferentes enfermedades, aunque su viabilidad no fue claramente percibida de manera unánime. En general, la elección de la medida a utilizar se asoció al objetivo del estudio en cuestión (por ejemplo, si el estudio trata de un análisis de coste-utilidad, la medida del resultado debería basarse en preferencias), sin descartar la validez de medidas de resultado específicas e incluso el uso de variables clínicas en los estudios de coste-efectividad. De hecho, se consensuó que, en abstracto, ninguna medida de resultado es superior a otra. La elección depende del objetivo de la evaluación económica y de los condicionantes de factibilidad del estudio.

A partir de un trabajo relevante previo²⁶, se llegó a la clasificación de medidas de resultado en salud para las EEIS de la **tabla 1**. Incluso, se suscribieron las reglas que ese estudio estableció en su momento para elegir el tipo de medida de resultado más adecuada. Por ejemplo, si la mortalidad, la morbilidad o los sucesos adversos son el resultado relevante, se deberían usar las medidas clásicas (adecuadas a la intervención) para realizar el análisis coste-efectividad. En cambio, se deberían usar los instrumentos de CVRS validados para realizar un análisis coste-utilidad si hay otros resultados de interés, además de la mortalidad o morbilidad, o si la mortalidad no es lo relevante o se trata de pacientes con dependencia importante o mal estado de salud permanente y la sensibilidad a los cambios es importante. Para obtener un índice de utilidad se tiene que haber definido antes un conjunto de estados de salud a partir de un instrumento de CVRS, sea genérico o específico²⁷⁻²⁹. Posteriormente, se pueden utilizar diferentes técnicas para medir las preferencias, solas o en

combinación (en su acepción anglosajona *time trade-off*, *standard gamble*, *rating scales*, etcétera.). La escala entre los valores 0 y 1 que toman las utilidades es lo que hace comparables las distintas medidas.

Sobre la segunda cuestión, extrapolación y transferibilidad de las medidas de resultado en salud, los participantes constataron que los ajustes a realizar en una EEIS realizada en otro país para su aplicación a España serían de la misma naturaleza que los necesarios para transferir los resultados de estudios realizados en nuestro país a terceros. Se apuntó que la transferibilidad de los resultados de las EEIS depende del contexto del análisis y las características de los pacientes y la atención que reciben en distintos ámbitos y, por ello, no deberían ser asumidos los resultados de una EEIS de un país en otro sin realizar ajustes de distinto tipo. Sin embargo, los participantes reconocieron que en muchas ocasiones estos ajustes no se realizan, asumiendo los resultados originales en nuestro medio. En cuanto a la identificación de los ajustes a realizar, además de la utilización de costes y valores de utilidad locales, los participantes constataron la necesidad de ajustar los modelos de EEIS con datos de riesgos basales, características epidemiológicas y sociodemográficas específicas del ámbito de decisión de la EEIS, aunque se apuntó que en el caso de la adaptación de resultados de EEIS de otros países a España existen diversas dificultades: (a) existencia de variaciones entre distintas áreas geográficas dentro de España; (b) ausencia de datos y/o dispersión y dificultad de acceso a las fuentes de los mismos; y (c) poco conocimiento de métodos claramente establecidos para realizar estos ajustes⁴. En cualquier caso, es importante hacer uso de técnicas estadísticas para explorar la heterogeneidad y, una vez explorada, utilizar modelos de efectos fijos o modelos multinivel para incorporarla o tenerla en cuenta en las EEIS⁴. Los expertos reconocieron que uno de los retos es localizar datos de riesgo basal para un ámbito geográfico específico. En

Tabla 1
Clasificación de medidas de resultado en salud para las EEIS

Medidas clínicas clásicas (análisis coste-efectividad)

- 1) Supervivencia/mortalidad. Intrahospitalaria, en UCI, a los “n” días del episodio o ingreso o alta o intervención, supervivencia a los “n” años del diagnóstico, por causas específicas, etcétera.
- 2) Mortalidad/Supervivencia (*life-time*): años de vida ganados, años de vida sin discapacidad, mortalidad evitable.
- 3) Morbilidad evitada: Morbilidad específica que la intervención intenta reducir (por ejemplo eventos coronarios).
- 4) Sucesos adversos: reingresos, infecciones nosocomiales, patología yatrogénica; reacciones adversas a fármacos, complicaciones post-quirúrgicas u otras, reintervenciones, recidivas, etcétera.
- 5) Estabilidad parámetros fisiológicos y *surrogate endpoints*: Normalización/mejora de signos clínicos (pulso, temperatura, presión arterial, etc.) o parámetros bioquímicos, etcétera.

Medidas de estado funcional

- 6) Estado funcional general: capacidad para el esfuerzo, capacidad para las actividades de la vida diaria (básicas, instrumentales, etcétera)
- 7) Estado funcional capacidades/órganos/sistemas específicos: visuales (agudeza visual), movilidad articulaciones o miembros (escalas de cadera, rodilla, brazo, etcétera), respiratorias (pruebas funcionales respiratorias), audición (audiometría), estado nutricional, etcétera.
- 8) Función psicosocial: estado cognitivo, ansiedad, depresión, estrés, etcétera.

Medidas de preferencias - Capacidad de vida relacionada con la salud (análisis coste-utilidad)

- 9) Medidas genéricas de capacidad de vida relacionada con la salud
 - a. Perfiles de salud: *Medical Outcomes Study Short Form 36* (MOS-SF36), SF-12, *Nottingham Health Profile* (NHP), *Sickness Impact Profile* (SIP).
 - b. Índices de Salud: *Index of Well Being*, EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, SF6D, HUI I, HUI II, HUI III, EHS y otros.
 - c. Medidas específicas de capacidad de vida relacionada con la salud
 - c.1. De enfermedad: *Quality of Life after Myocardial Infarction*, *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*.
 - c.2. De subpoblación: *Pediatric Quality of Life Inventory*, *Hospice Quality of Life Index*.
 - c.3. De una función: *Psychosocial Adjustment Illnes Scale*, *Urinary Incontinence-Specific QL Instrument*
 - c.4. De un problema o síntoma: *Brief Pain Inventory*, *Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)*, *Overall Nausea Index*
- 10) Medidas directas de utilidad: utilidades obtenidas de forma directa de la población.
- 11) Medidas de CVRS específicas con índices de utilidad: mapping a una escala de preferencias genérica o estimación de la tarifa de utilidades para esas medidas.

Fuente: elaborado a partir de Peiró²⁶

cualquier caso, los expertos estuvieron de acuerdo en que las bases de datos de evaluaciones económicas (por ejemplo, EURON-HEED) necesitarían aportar información para valorar la potencial transferibilidad de los estudios publicados y, así, poder utilizar-se por parte de los decisores sanitarios.

En la tercera cuestión, instrumentos adecuados para medir la calidad de vida en España, la principal controversia se centró en la conveniencia o no de recomendar un sólo instrumento de forma prioritaria, o dejar más de una opción a elección por parte de los analistas. Así, por un lado se constató la adecuación de utilizar instrumentos específicos³⁰⁻³³ para usos distintos al análisis de coste-utilidad (mencionando como ejemplo el EORTC/QLQ-C30 en la valoración de los efectos de las intervenciones para el cáncer) o la necesidad de considerar los casos espe-

ciales de intervenciones en pacientes con patologías mentales, y por otro, la utilidad de instrumentos genéricos como el SF-6D (SF-36) o el EQ-5D para la realización de EEIS. En cualquier caso, se apuntó el EQ-5D como conveniente debido a su extendido uso internacional, especialmente ahora que se han estimado para España los valores poblacionales de la versión EQ-5D-5L, los cuales pueden ser presumiblemente más sensibles a cambios menores en el estado de salud respecto a su versión antecesora. Finalmente, cabe destacar que se apuntó la posibilidad de ponderar el AVAC en función de posibles características especiales de los pacientes³⁴.

Finalmente, en el caso de las comparaciones indirectas, los participantes constataron que, aunque las comparaciones indirectas son una herramienta útil en la EEIS (inclu-

Tabla 2
Problemas metodológicos y recomendaciones de las comparaciones indirectas y meta-análisis en red según los miembros de Key4value-Grupo II

Problemas metodológicos	Recomendaciones metodológicas
1. La geometría de la red y el número de comparaciones (entre pares) 2. Uso de distintas medidas de resultado en los estudios disponibles 3. Ausencia de transitividad en los estudios disponibles 4. En intervenciones de salud pública, ignorar proceso de la intervención y/o la información contextual	1. Evaluar de forma explícita el supuesto de transitividad antes de generar la evidencia indirecta y combinarla con la evidencia directa (especialmente en comparaciones de intervenciones de salud pública) 2. Describir de forma apropiada y precisa el método estadístico utilizado. Las técnicas más empleadas son el método de Bucher*, meta-regresión†, metaanálisis multivariante‡, y, los modelos jerárquicos bayesianos§. 3. Establecer un ranking de tratamientos basado en la probabilidad de ser la mejor intervención entre las opciones comparadas 4. Justificar apropiadamente el uso del modelo de efectos fijos 5. Identificar la posibilidad de sesgo de publicación 6. Definir un formato estandarizado para la presentación de resultado.

Fuente: elaborado a partir del grupo Key4value-Grupo II

*1: Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in metaanalysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiology. 1997; 50(6): 683-91.

†: Berkey CS, Hoaglin DC, Mollerster F, Colditz GA. A random-effects regression model for meta-analysis. Stat Med.1995;14(4):395-411.

‡: Hasselblad V. Meta-analysis of multi-treatment studies. Med Decision Making.1998;18(1):37-43.

§: Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med. 2004;23(20):3105-3124.

yendo desde tratamientos farmacológicos hasta intervenciones de salud pública), no se utilizan suficientemente, relegando su utilidad al ámbito académico³⁵. El debate en relación al papel de las comparaciones indirectas en la EEIS en España se estructuró a partir de un artículo de revisión³⁶ con el objetivo de identificar otros problemas metodológicos y recomendaciones por parte de los expertos participantes. La tabla 2 muestra los cuatro problemas metodológicos que se identificaron y las ocho recomendaciones metodológicas que se acordaron. En conclusión, las comparaciones indirectas y su extensión en los meta-análisis en red pueden ser especialmente útiles en situaciones en las que existen varios tratamientos que se han comparado frente a un comparador común, especialmente cuando la información de comparaciones directas es escasa o inexistente³⁷. La combinación de ambas comparaciones, directas e indirectas, sería recomendable si la prueba para las estimaciones indirectas es consistente y ha sido validada³⁸.

LÍNEAS DE AVANCE

Durante este taller de expertos se identificaron varias líneas de investigación en las que se podría avanzar en el ámbito de la medida de resultados en salud y, por lo tanto, en el rigor de las evaluaciones económicas y la generación de información relevante para la toma de decisiones. Una parte de ellas refleja cuestiones presentes en la literatura internacional, y otras son propias de particularidades del medio sanitario español.

Sobre las medidas de resultado más adecuadas para medir la CVRS asociada a diferentes enfermedades se identificaron cuatro posibles líneas de investigación.

La primera es la creación de un catálogo de buenas prácticas en el uso de las medidas de resultado, incluyendo la necesidad de describir la validez de los instrumentos y de los métodos de obtención de utilidades, la recomendación de utilizar instrumentos

genéricos en lugar de medidas *ad-hoc*, y la realización de estudios de correlación entre puntuaciones de instrumentos específicos y genéricos.

La segunda está relacionada con la aplicación de instrumentos específicos como herramientas de valoración del resultado de intervenciones tanto en gestión clínica como en las EEIS (mediante la definición de algoritmos para la obtención de utilidades). Respecto al uso de este tipo de instrumentos, se discutió sobre los potenciales problemas de un exceso de especificidad, que podría llevar a la ‘medición de lo irrelevante’, por un lado, y de la conveniencia de evitar la doble contabilización de beneficios, por otro.

La tercera es considerar la equidad en pacientes pluripatológicos mediante, por ejemplo, la identificación de medidas que permitan ponderar los efectos de distintas patologías en un mismo paciente.

Y la cuarta, definir lo que es valor en salud, como la consecución de unos resultados en salud para el paciente a través de la definición de un proceso integral diseñado y dirigido a este fin³⁹.

Sobre la extrapolación y transferibilidad de las medidas de resultado de estudios realizados en otros países, con el propósito de soslayar parte de estas dificultades, se identificó como posible línea de investigación futura la creación en nuestro país de una base de datos de riesgos basales, ya que se constató que a pesar de que los datos existen su disponibilidad puede estar restringida o ser poco conocida. En cuanto a la utilidad de identificar el grado de transferibilidad (o los ajustes necesarios para garantizar la misma) de los estudios de EEIS realizados en España, los participantes opinaron que lo primero sería crear (o actualizar) una base de datos de este tipo de estudios realizados en España, para después intentar estimar factores de ponderación, según las características de nuestra población, para ajustar las medidas de resultado en nuestro país.

Sobre la cuestión de qué instrumentos son los más adecuados para medir la CVRS en las EEIS en España, parece que es conveniente utilizar el EQ-5D por su uso extendido (que en su versión EQ-5D-5L cuenta además con una norma poblacional para España (ENSE 2011-12) y algunas Comunidades Autónomas (ESCA en Cataluña, Encuesta Canaria de Salud o Encuesta de Salud de Navarra y un conjunto de valores de los estados de salud), si bien dicha utilización es compatible con la aplicación de otros instrumentos (SF-6D) para los que también se dispone de un conjunto de valores estimado en España⁴⁰. Las líneas de investigación más relevantes identificadas fueron la estimación de los conjuntos de utilidades de la población española para instrumentos genéricos y específicos preexistentes, así como el desarrollo en España de nuevos instrumentos para la medida de la CVRS en el marco de las EEIS.

Para concluir, las recomendaciones de líneas de investigación futuras en relación al papel de las comparaciones indirectas en las medidas de resultado incluyen adaptar una guía para la elaboración y evaluación de los meta-análisis en red, desarrollada a partir de guías previas publicadas³⁷. Por otro lado, sería necesario acordar una manera común de mostrar los resultados de un meta-análisis en red. Se podría hacer uso de una tabla de posiciones (*league table*) o un diagrama de bosque (*forest plot*)⁴¹. También es necesario investigar la cuestión de cómo en las comparaciones indirectas se combinan datos de estudios aleatorizados y estudios que no lo son²². Finalmente, otra de las líneas de investigación futura⁴² es promover y apoyar que en los procedimientos regulatorios y de evaluación de los nuevos medicamentos se incorpore la información de las comparaciones indirectas de los nuevos fármacos comparados con la mejor práctica actual, cuestión que hasta el momento no se ha llevado a la práctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torgerson D, Raftery J. Measuring outcomes in economic evaluations. *BMJ*. 1999; 318:1413.
2. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technol Assess*. 1998; 2:1-74.
3. Boulenger S, Nixon J, Drummond M, Ulmann P, Rice S, de Pouvoirille G. Can economic evaluations be made transferable? *Eur J Health Econ*. 2005; 6:334-346.
4. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Health*. 2009; 12:409-418.
5. Boehler CEH. Mind the gap! Geographic transferability of economic evaluation in health. PhD Thesis. London: Brunel University; 2013. Disponible en: <http://bura.brunel.ac.uk/handle/2438/7170>.
6. Manca A, Willian AR. Lost in translation: accounting for between-country differences in the analysis of multinational cost-effectiveness data. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24:1101-1109.
7. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J et al. A single European currency for EQ-5D health states: Results from a six-country study. *Eur J Health Econ*. 2003; 4:222-231.
8. Knies S, Evers SM, Candel MJ, Severens JL, Ament AJ. Utilities of the EQ-5D: transferable or not? *Pharmacoeconomics*. 2009; 27:767-79.
9. Pinto EM, Willan AR, O'Brien BJ. Cost-effectiveness analysis for multinational clinical trials. *Stat Med*. 2005; 24:1965-1982.
10. Turner S, Chase DL, Milne R, Cook A, Hicks NJ, Rosten C, et al. The health technology assessment adaptation toolkit: description and use. *Int J Technol Assessment Health Care*. 2009; 25(suppl2):37-41.
11. Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22:857-876.
12. Antoñanzas F, Rodríguez-Ibeas R, Juárez C, Hutter F, Lorente R, Pinillos M. Transferability indices for health economic evaluations: methods and applications. *Health Econ*. 2009; 18:629-643. Disponible en: <http://www.alde.es/encuentros/antiores/xeea/trabajos/a/pdf/089.pdf>
13. Goeree R, He J, O'Reilly D, Tarride J-E, Xie F, Lim M, Burke N. Transferability of health technology assessments and economic evaluations: a systematic review of approaches for assessment and application. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2011; 3:89-104. Disponible en: <http://www.biomedsearch.com/attachments/00/21/93/53/21935337/ceor-3-089.pdf>.

14. Barbieri M, Drummond M, Willke R, Cahncellor J, Jolain B, Towse A. Variability in cost-effectiveness estimates for pharmaceuticals in Western Europe: Lessons for inferring generalizability. *Value Health*. 2005; 8:10-23.
15. Herdman MJ. Reflexiones sobre la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en España. *Gac Sanit*. 2005; 19:91-92.
16. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*. 2002; 21:271-92.
17. Devlin NJ, Krabbe PFM. The development of new research methods for the valuation of EQ-5D-5L. *Eur J Health Econ*. 2013; 14(Suppl1):S1-S3.
18. Ramos-Goñi JM, Rivero-Arias O, Serrano-Aguilar P, López Bastida J, Pinto Prades JL, Cabasés Hita JM et al. Estimación de la tarifa española para evaluar los estados de salud del EQ-5D-5L basadas en las preferencias de los individuos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo y Fundación Canaria de Investigación y Salud "FUNCIS" (SESCS N° 2010/05) (en prensa).
19. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR Task Force on indirect treatment comparisons good research practices-Part 2. *Value Health*. 2011; 14:429-437.
20. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and networks meta-analysis for healthcare decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value Health*. 2011; 14:417-428.
21. Signotovitch JE, Sikirica V, Erder H, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparison: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012; 15:940-947.
22. Cipriani A, Higgins J, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 159:130-137.
23. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9:1-152.
24. ISPOR. ISPOR states its position on network meta-analysis. *Value Health* 2011; 14:414-416.
25. Oliva J, Brosa M, Espín J, Figueras M, Trapero-Bertrán M y Key4Value-Grupo I. Cuestiones controvertidas en evaluación económica (I): perspectiva y costes de intervenciones sanitarias. *Rev Esp Salud Pública*. 2015;89:5-14.
26. Peiró Moreno S. Medición y comparación de resultados en la práctica asistencial. En: Oteo LA, ed. *Gestión Clínica: Desarrollo e instrumentos*. Madrid: Diaz de Santos; 2006.p. 95-144.
27. Brazier JE, Klotkin RL, Crosby RD, Williams GR. Estimating a preference-based index from the Impact of Weight on Quality of Life Instrument (IWQOL-Lite) from the SF-6D. *Value Health*. 2004; 7:490-498.
28. Tsuchiya A, Brazier J, McColl E, Parkin D. Deriving preferencebased condition-specific instruments: converting AQLQ into EQ-5D indices. Sheffield Health Economics Group Discussion Paper 02/01, School of Health and Related Research. Sheffield: University of Sheffield; 2002.
29. Dixon S, McEwan P, Currie CJ. Estimating the health utility of treatment in adults with growth hormone deficiency. *J Outcomes Res*. 2003; 7:1-12.
30. Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Togias A. Development and preliminary validation of the multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res*. 1998; 7:693-702.
31. Stolk EA, Busschbach JJ. Validity and feasibility of the use of condition-specific outcome measures in economic evaluation. *Qual Life Res*. 2003; 12:363-371.
32. Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Sorensen S, Togias A. Integrating patient preferences into health outcomes assessment: the multiattribute Asthma Symptom Utility Index. *Chest*. 1998; 114:998-1007.
33. Kok ET, McDonnell J, Stolk EA, Stoevelaar HJ, Busschbach JJ, Triumph Research Group; Pan-European Expert Panel. The valuation of the International Prostate Symptom Score (IPSS) for the use in economic evaluations. *Eur Urol*. 2002; 42:491-497.
34. Espín J, Brosa M, Oliva J, Trapero-Bertrán M y Key4Value-Grupo III. Cuestiones controvertidas en evaluación económica (III): la evaluación económica de intervenciones sanitarias en tres situaciones especiales: enfermedades raras, los tratamientos al final de la vida y las externalidades en las evaluaciones. *Rev Esp Salud Pública*. 2015;89 (3) (en prensa).
35. Abdelhamid AS, Loke YK, Parekh-Bhurke S, Chen Y, Sutton A, Eastwood A et al. Use of indirect comparison methods in systematic reviews: a survey of Cochrane review authors. *Res Synth Method*. 2012; 3:71-79.
36. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009; 338:b1147. doi: 10.1136/bmj.b1147.
37. Catalá-López F, Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y meta-análisis en red con comparaciones indirectas. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140:182-187.

38. Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Holland R, et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2011; 343:1-11.
39. Porter ME. What Is Value in Health Care? *NEJM*. 2010; 363:2477-2481.
40. Abellan-Perpiñan JM, Sanchez-Martinez FI, Martinez-Perez JE, Mendez I. Lowering the 'floor' of the SF-6D scoring algorithm using a lottery equivalent method. *Health Economics* 2012; 21:1271-1285.
41. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple.treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011; 378:1306-1315.
42. Rawlins MD. Comparative effectiveness research: a view from the other side of the pond. *J Comp Eff Res*. 2012; 1:293-295.

ORIGINAL**PATRONES GEOGRÁFICOS DE LA MORTALIDAD Y DE LAS DESIGUALDADES SOCIOECONÓMICAS EN MORTALIDAD EN ESPAÑA**

Laura Reques (1), Estrella Miqueleiz (2), Carolina Giráldez-García (3,4) Juana M. Santos (3,4), David Martínez (3,4) y Enrique Regidor (3,4,5).

- (1) Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III. Madrid
(2) Departamento de Sociología. Universidad Pública de Navarra. Pamplona
(3) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Complutense de Madrid. Madrid.
(4) Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC)
(5) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid. Spain.

RESUMEN

Fundamentos: Las estimaciones sobre desigualdades socioeconómicas en mortalidad a partir de registros individuales de defunciones y población son escasas y proceden únicamente de la ciudad de Barcelona, la Comunidad de Madrid y el País Vasco. El objetivo del presente estudio fue mostrar el patrón geográfico de mortalidad en diferentes grupos socioeconómicos, así como el de las desigualdades en mortalidad en el conjunto del territorio español.

Métodos: Se realizó el seguimiento de todos los individuos mayores de 25 años del censo de población 2001 durante siete años y dos meses para conocer su estado vital (196.470.401 personas-año a riesgo y 2.379.558 defunciones). Se calculó la tasa de mortalidad ajustada por edad en hombres y mujeres por provincia y nivel de estudios. Las desigualdades en mortalidad provinciales se estimaron mediante la razón de tasas de mortalidad en los sujetos con nivel de estudios primarios o inferiores respecto a los sujetos con estudios universitarios.

Resultados: En mujeres, las razones de tasas más bajas –entre 1,06 y 1,16- se observaron Palencia, Segovia, Guadalajara y Ávila. Las más altas –entre 1,53 y 1,75- en Málaga, Las Palmas, Ceuta, Toledo y Melilla. En hombres, las razones de tasas más bajas –entre 1,00 y 1,12- se observan en Guadalajara, Teruel, Cuenca, La Rioja y Ávila y las más altas –entre 1,47 y 1,73- en Las Palmas, Cantabria, Murcia, Melilla y Ceuta.

Conclusiones: El patrón geográfico de las tasas de mortalidad en España varía según el nivel educativo. Las desigualdades en mortalidad muestran menor magnitud en las provincias del centro peninsular.

Palabras clave: Educación. Desigualdades en salud. Mortalidad.

Correspondencia

Laura Reques
Escuela Nacional de Sanidad
Instituto de Salud Carlos III
C/ Sinesio Delgado, 4
28029 Madrid
requeslaura@hotmail.com

DOI:**ABSTRACT****Geographic Patterns of Mortality and Socioeconomic Inequalities in Mortality in Spain**

Background: Estimates of socioeconomic inequalities in mortality coming from individual data sources were only available from Madrid, the Basque Country and the city of Barcelona. The aim of this study was to show the geographical pattern of mortality in different socio-economic groups, as well as that of inequalities in mortality in the whole Spanish territory.

Methods: All people aged 25 and older in the 2001 census were followed for seven years and two months to determine their vital status (196 470 401 person-years at risk and 2,379,558 deaths). The socioeconomic variable was educational level. Age-adjusted mortality rate was estimated for women and men in every province and in each category of educational level. Inequalities in mortality in each province have been estimated by the ratio of mortality in subjects with primary or lower level of education compared to subjects with university education.

Results: In women, the lowest rate ratios –between 1.06 and 1.16- are observed in Palencia, Segovia, Guadalajara, Avila and Castellon and the highest –between 1.53 and 1.75- in Malaga, Las Palmas, Ceuta, Melilla and Toledo. In men, the lowest rate ratios –between 1.00 and 1.12 – are observed in Guadalajara, Teruel, Cuenca, La Rioja and Ávila and the highest –between 1.47 and 1.73- in Las Palmas, Cantabria, Murcia, Melilla and Ceuta.

Conclusions: The geographical pattern of mortality rates in Spain varies by educational level. Inequalities in mortality by education have the lowest magnitude in central peninsular provinces.

Keywords: Education. Health inequalities. Mortality.

INTRODUCCIÓN

El patrón geográfico de mortalidad ha sido ampliamente estudiado en España. Es conocido que tanto en hombres como en mujeres las mayores tasas se observan en el sur (Andalucía), en las islas Canarias y en algunas regiones de levante (Murcia, Comunidad Valenciana), del oeste (Extremadura) y del norte (Galicia)¹⁻³. Sin embargo, se desconoce cuál es el patrón geográfico de la mortalidad en los distintos grupos socioeconómicos así como el de las desigualdades socioeconómicas en mortalidad.

Las estimaciones sobre desigualdades socioeconómicas en mortalidad a partir de los registros individuales de defunciones y población son escasas y proceden, únicamente, de la ciudad de Barcelona y de dos comunidades autónomas, Madrid y País Vasco^{4,5}. Los estudios comparativos internacionales, en los que se han incluido estas estimaciones muestran menores desigualdades en mortalidad en España que en otros países europeos^{5,6}. Dado que se trata de tres ámbitos geográficos con un nivel socioeconómico superior al del resto del país, es probable que esos hallazgos no sean extrapolables a otras áreas.

Otros estudios evaluaron las diferencias en mortalidad en 11 ciudades (Alicante, Barcelona, Bilbao, Castellón, Córdoba, Madrid, Málaga, Sevilla, Valencia, Vigo y Zaragoza) según el contexto socioeconómico del área de residencia, tomando la sección censal como unidad de análisis^{7,8}. Sus hallazgos reflejan gran heterogeneidad en la magnitud de las desigualdades en mortalidad a nivel urbano. Por ejemplo, la razón de tasas que compara la mortalidad en las áreas urbanas con mayor privación material con la mortalidad en las áreas urbanas con menor privación material oscila entre 0,80 en Vigo y 1,33 en Valencia en mujeres y entre 0,97 en Vigo y 1,84 en Sevilla en hombres⁷. Además, no se ha observado un patrón geográfico claro cuando se trata de la magnitud de las desigualdades en mortalidad en las ciudades estudiadas.

El objetivo del presente estudio fue mostrar el patrón geográfico de mortalidad en diferentes grupos socioeconómicos y el patrón geográfico de las desigualdades en mortalidad en España.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se estimaron las tasas de mortalidad en sujetos con diferentes categorías de nivel de estudios y las diferencias en mortalidad según el nivel de estudios en cada una de las provincias españolas.

Se utilizó como fuente de datos la población incluida en el censo de 2001, de cuyo estado vital se realizó un seguimiento durante siete años y dos meses. Los datos fueron elaborados por el Instituto Nacional de Estadística en base a los registros individuales del censo, los cuales se cruzaron con el registro de población y con el registro de mortalidad mediante identificadores comunes. Los fallecimientos se contabilizaron entre el 1 de noviembre de 2001, fecha de realización del censo, y el 31 de diciembre de 2008, fecha de finalización del periodo de seguimiento. El Instituto Nacional de Estadística proporcionó los datos a los investigadores tras eliminar la información de carácter personal con el fin de mantener el anonimato y la confidencialidad.

La cohorte final de seguimiento quedó constituida por 40.148.305 personas, después de excluir al 1,7% de los sujetos por no poder localizarlos en el registro de población ni en el registro de mortalidad durante el seguimiento. Para la realización de este trabajo se seleccionó a los 28.944.854 individuos mayores de 25 años, ya que esta era la edad que les permitiría haber alcanzado el máximo nivel de estudios. En el 0,8% de los sujetos la información sobre nivel de estudios estaba ausente por lo que fueron excluidos del análisis. Finalmente se analizó a 196.470.401 personas-año en riesgo y 2.379.558 defunciones.

El nivel de estudios que se recogió en el censo se refería al nivel más alto completado. En base a lo expuesto, los sujetos fueron agrupados en cuatro categorías: estudios primarios o inferiores, estudios secundarios de primer ciclo, estudios secundarios de segundo ciclo y estudios universitarios. En cada provincia y en cada categoría de nivel de estudios se calcularon las tasas de mortalidad por 1.000 habitantes en mujeres y en hombres, ajustadas por edad, tomando como referencia la población estándar europea.

Las tasas de mortalidad en los sujetos con menor y mayor nivel de estudios además se representaron geográficamente mediante el índice de Jenks^{9,10}, también llamado de “puntos de ruptura naturales”. Este índice minimiza la varianza intraclase y maximiza la varianza interclase entre las categorías de distribución, por lo que la distribución de los intervalos de cada categoría se parece lo más posible a la de los clústeres naturales de la muestra. Asimismo, en cada provincia se calculó la razón de tasas de mortalidad para hombres y mujeres en los sujetos con estudios primarios o inferiores con respecto a los sujetos con estudios universitarios. Los intervalos de confianza se calcularon a partir de la varianza estimada por el método de Mantel-Haenszel para datos persona-tiempo¹¹. Finalmente, se calcularon los coeficientes de correlación entre las tasas de mortalidad estandarizadas y la renta *per cápita* de cada provincia en el año 2001, para hombres y mujeres en cada uno de los grupos de nivel de estudios. El análisis fue realizado utilizando el paquete estadístico spss v.21 y el programa de gestión de hojas de cálculo Excel 2010.

RESULTADOS

La **tabla 1** muestra el número de personas-año en riesgo, el número de defunciones y las tasas de mortalidad general para cada una de las 50 provincias y las dos ciudades autónomas. Las tasas de mortalidad por 1.000 personas-año variaron entre 7,1 en Soria y 11,7 en Ceuta en mujeres y entre 12,1 en Guadalajara y 18,4 en Melilla en hombres.

Las tasas de mortalidad provinciales según el nivel de estudios en mujeres y en hombres se muestran en la **tabla 2**. Exceptuando algunas provincias donde la tasa de mortalidad es mayor en los sujetos con estudios universitarios que en los que no tenían más que bachillerato, como Ávila y Málaga tanto en hombres como en mujeres, en líneas generales en todas las provincias se observa un gradiente socioeconómico inverso, ya que los individuos con el menor y el mayor nivel de estudios presentan las tasas de mortalidad más alta y más baja, respectivamente.

En mujeres con estudios primarios o inferiores, las tasas de mortalidad por 1.000 personas-año oscilaron entre 7,3 en Soria y 12,3 en Ceuta. Otras provincias con tasas bajas y altas fueron, respectivamente, Burgos, Salamanca, Segovia, Valladolid, Guadalajara, La Rioja, Álava, Zamora, Palencia, Ávila, Madrid y Navarra, cuya magnitud fue inferior a 8 por 1.000 personas-año y Melilla, Cádiz, Sevilla, Huelva y Málaga, cuya magnitud fue superior a 10 por 1.000 personas-año. En mujeres con estudios universitarios, la tasa de mortalidad por 1.000 personas-año osciló entre 5 en Toledo y 8,6 en Huelva. Otras provincias con tasas bajas y altas de mortalidad en esta categoría de nivel de estudios fueron, respectivamente, Soria, Cuenca, Lugo, Tarragona y Zamora, cuya magnitud fue inferior a 6 por 1.000 personas-año y Castellón, Jaén, Sevilla, Ceuta y Cádiz, cuya magnitud fue superior a 7,5 por 1.000 personas-año.

En hombres con estudios primarios o inferiores, las tasas de mortalidad por 1.000 personas-año oscilaron entre 12,8 en Soria y 20,9 en Ceuta. Otras provincias con tasa bajas fueron, Ávila, Zamora, Salamanca, Segovia, Guadalajara y Cuenca, cuya magnitud resultó inferior a 13,5 por 1.000 personas-año, mientras que Melilla, Sevilla y Cádiz presentaron tasas de mortalidad por encima de 18 defunciones por 1.000 personas-año. En hombres con estudios

Tabla 1
Personas-año a riesgo, número de defunciones y tasas de mortalidad general estandarizadas por 1.000 personas-año. Cohorte de hombres y mujeres de 25 años de edad y mayores. España 2001-2008

Provincia	Mujeres			Hombres		
	Personas/año en riesgo	Número de defunciones	Tasa de mortalidad general	Personas/año en riesgo	Número de defunciones	Tasa de mortalidad general
Total	102.054.607	1.119.532	8,5	94.400.680	1.259.898	14,7
Álava	743.701	6.681	7,6	712.748	8.331	13,8
Albacete	873.098	9.890	8,4	831.290	11.355	13,5
Alicante	3.613.450	36.588	8,5	3.392.217	42.891	14,1
Almería	1.207.476	12.317	9,6	1.164.193	14.774	15,9
Avila	414.705	5.831	7,8	413.066	7.066	13,4
Badajoz	1.548.307	19.794	9,4	1.463.034	22.107	16,0
Baleares	2.063.379	21.472	8,7	1.970.125	24.411	14,8
Barcelona	12.252.946	132.407	8,3	11.073.982	144.682	14,7
Burgos	879.980	10.056	7,2	869.019	12.520	13,5
Cáceres	900.477	13.972	8,4	876.523	13.997	14,7
Cádiz	2.584.315	25.135	10,2	2.428.472	29.831	17,1
Castellón	12.17.911	14.769	9,1	1.169.401	16.596	14,9
Ciudad Real	1.163.618	15.142	9,1	1.074.987	16.305	14,3
Córdoba	1.829.141	21.438	9,1	1.667.357	23.923	15,5
Coruña (La)	2.945.469	36.474	8,3	2.576.978	38.354	14,7
Cuenca	494.448	7.108	8,2	481.809	8.087	13,0
Girona	1.463.624	16.150	8,2	1.407.160	18.693	13,9
Granada	1.938.730	21.989	9,6	1.777.138	25.202	15,7
Guadalajara	467.013	5.001	7,6	479.428	5.962	12,1
Guipúzcoa	1.760.596	18.288	7,9	1.635.163	21.211	14,9
Huelva	1.082.930	13.151	10,1	1.022.253	14.436	16,8
Huesca	521.152	6.968	7,7	519.950	8.526	13,6
Jaén	1.496.307	18.282	9,6	1.394.819	21.130	15,6
León	1.282.591	16.939	7,8	1.177.587	19.575	13,7
Lleida	917.766	12.225	8,6	890.127	14.079	14,1
Rioja (La)	699.055	7.603	7,5	676.321	9.219	13,6
Lugo	966.327	15.077	8,0	880.613	17.032	14,1
Madrid	13.774.346	121.750	7,6	12.303.013	131.785	13,6
Málaga	3.111.536	31.391	9,1	2.864.819	35.945	15,4
Murcia	2.789.655	29.285	9,5	2.641.146	32.833	15,2
Navarra	1.397.741	14.795	7,6	1344.391	17.216	13,7
Orense	918.996	14.229	7,8	808.615	15.353	13,9
Asturias	2.906.350	38.305	8,4	2.551.624	42.244	15,7
Palencia	435.302	5.508	7,8	416.390	6.572	14,7
Palmas (Las)	2.058.991	16.525	7,8	2.017.784	20.889	15,4
Pontevedra	2.326.048	26.534	8,2	2.033.030	27.527	14,8
Salamanca	893.923	11.195	7,4	817.035	12.351	12,4
S. C. de Tenerife	1.945.557	17.134	8,7	1.834.156	20.662	14,7
Cantabria	1.415.353	15.887	7,8	1.294.015	18.377	14,7
Segovia	367.073	4.655	7,4	361.330	5.557	13,0
Sevilla	4.137.523	44.546	10,0	3.778.895	49.282	17,1
Soria	227.250	3.173	7,1	228.369	3.732	12,3
Tarragona	1.593.521	18.034	8,7	1.542.871	21.040	14,3
Teruel	336.475	5.056	8,2	341.053	5.943	13,3
Toledo	1.370.577	15.525	8,2	1.341.540	18.076	13,3
Valencia	5.607.446	63.924	9,4	5.137.860	70.710	15,9
Valladolid	1.102.455	12.045	7,7	1.191.022	14.134	13,7
Vizcaya	2.984.628	31.941	8,2	2.695.717	37.368	15,3
Zamora	517.551	7.853	7,5	493.547	8.682	12,5
Zaragoza	2.234.016	26.629	8,3	2.071.762	30.160	14,4
Ceuta	145.297	1.523	11,7	143.401	1.755	17,8
Melilla	128.485	1.343	11,2	121.535	1.410	18,4

Tabla 2
Tasas de mortalidad estandarizadas por 1.000 personas-año, por nivel de estudios en mujeres y hombres.
Cohorte de 25 años de edad y mayores. España 2001-2008

Provincia	Mujeres				Hombres			
	Educación primaria o menos	Educación secundaria de 1º ciclo	Educación secundaria de 2º ciclo	Estudios universitarios	Educación primaria o menos	Educación secundaria de 1º ciclo	Educación secundaria de 2º ciclo	Estudios universitarios
Alava	7,8	6,6	6,7	6,4	15,1	12,9	12,0	11,8
Albacete	8,6	7,2	7,0	6,5	13,9	12,1	12,8	12,0
Alicante	8,7	6,6	6,3	6,6	15,3	11,8	11,4	10,8
Almería	9,8	7,7	8,3	7,2	16,8	14,0	14,2	12,1
Ávila	7,9	6,5	6,0	7,1	13,4	12,9	11,8	12,0
Badajoz	9,6	7,0	7,0	6,9	16,5	14,7	13,6	12,3
Baleares	9,0	7,9	7,1	6,6	15,9	14,2	12,8	11,6
Barcelona	8,5	7,3	7,0	6,4	16,0	13,8	13,0	11,2
Burgos	7,4	6,5	6,4	6,2	14,3	12,9	11,1	11,6
Cáceres	8,5	6,9	6,7	6,6	15,0	13,1	13,9	11,8
Cádiz	10,4	8,3	8,2	7,7	18,1	15,4	13,9	13,8
Castellón	9,3	7,8	7,7	8,0	15,5	12,9	14,0	12,5
Ciudad Real	9,2	7,1	7,1	7,1	14,9	12,6	13,0	13,1
Córdoba	9,1	8,1	7,3	6,6	16,2	14,7	13,9	12,7
A Coruña	8,6	8,1	7,4	7,1	16,0	13,8	12,9	11,7
Cuenca	8,3	7,1	7,1	5,6	13,4	11,0	11,5	12,2
Girona	8,3	7,2	7,3	6,2	14,9	12,9	12,7	10,9
Granada	10,0	7,9	7,7	7,2	16,9	14,2	13,4	11,9
Guadalajara	7,6	6,4	8,0	7,1	12,8	12,1	12,1	12,7
Guipúzcoa	8,1	7,0	6,7	6,2	16,0	14,5	13,5	11,8
Huelva	10,4	8,9	8,4	8,5	17,9	15,3	14,4	14,0
Huesca	8,1	6,8	7,0	6,1	13,7	12,6	11,3	12,1
Jaén	9,6	8,4	7,2	7,8	16,2	14,4	14,8	12,8
León	8,0	6,7	6,6	6,2	14,8	12,7	12,1	11,2
Lleida	9,0	7,5	6,7	6,7	15,0	13,3	12,5	11,0
Rioja (La)	7,7	6,8	6,7	6,3	14,1	12,3	13,3	12,6
Lugo	8,2	6,6	6,5	5,9	15,1	12,8	12,5	11,0
Madrid	7,9	7,0	6,8	6,4	14,9	13,4	12,8	11,0
Málaga	10,2	7,5	6,5	6,7	14,9	12,6	13,0	13,1
Murcia	9,8	8,0	7,4	6,9	17,2	13,1	11,5	10,9
Navarra	7,9	6,7	6,5	6,3	16,2	13,9	13,3	11,7
Orense	8,0	6,3	6,8	6,2	14,6	13,2	13,1	10,7
Asturias	8,7	7,6	6,8	6,8	17,1	15,0	14,4	12,4
Palencia	7,9	7,7	7,5	7,4	15,0	13,9	12,7	12,5
Palmas (Las)	9,8	7,7	7,9	6,4	16,6	13,6	14,6	11,4
Pontevedra	8,5	6,9	6,6	6,4	16,0	12,8	12,7	11,3
Salamanca	7,5	6,9	6,3	6,6	13,1	11,7	11,7	11,2
S. C. de Tenerife	9,0	7,4	6,5	6,9	15,8	12,8	11,4	11,2
Cantabria	8,1	7,0	7,2	6,6	16,2	14,3	13,1	10,9
Segovia	7,6	7,1	6,5	7,1	13,4	12,0	12,0	11,7
Sevilla	10,4	8,3	7,5	7,7	18,4	15,8	15,2	13,3
Soria	7,3	6,2	5,9	5,5	12,8	10,9	11,6	10,5
Tarragona	9,0	7,7	7,8	5,9	15,2	13,7	13,3	10,6
Teruel	8,3	7,0	7,3	6,7	13,5	12,7	13,1	12,8
Toledo	8,2	6,7	6,8	5,0	13,6	12,5	13,1	11,1
Valencia	9,7	8,0	7,7	7,1	16,9	15,0	14,3	13,1
Valladolid	7,6	6,6	7,0	6,4	14,6	12,6	13,4	12,4
Vizcaya	8,6	7,6	7,4	7,0	16,8	15,2	14,2	12,8
Zamora	7,8	6,6	6,5	6,0	12,9	11,4	13,0	10,7
Zaragoza	8,6	7,5	7,2	7,3	15,4	13,6	14,0	12,2
Ceuta	12,3	9,8	9,1	7,7	20,9	15,0	14,4	12,1
Melilla	11,7	9,3	7,1	6,7	19,9	16,9	16,1	12,2

Figura 1
Tasas de mortalidad ajustadas por edad por 1.000 personas año en riesgo y por provincia en sujetos con estudios primarios o inferiores. España, 2001-2008. A: Mujeres. B: Hombres

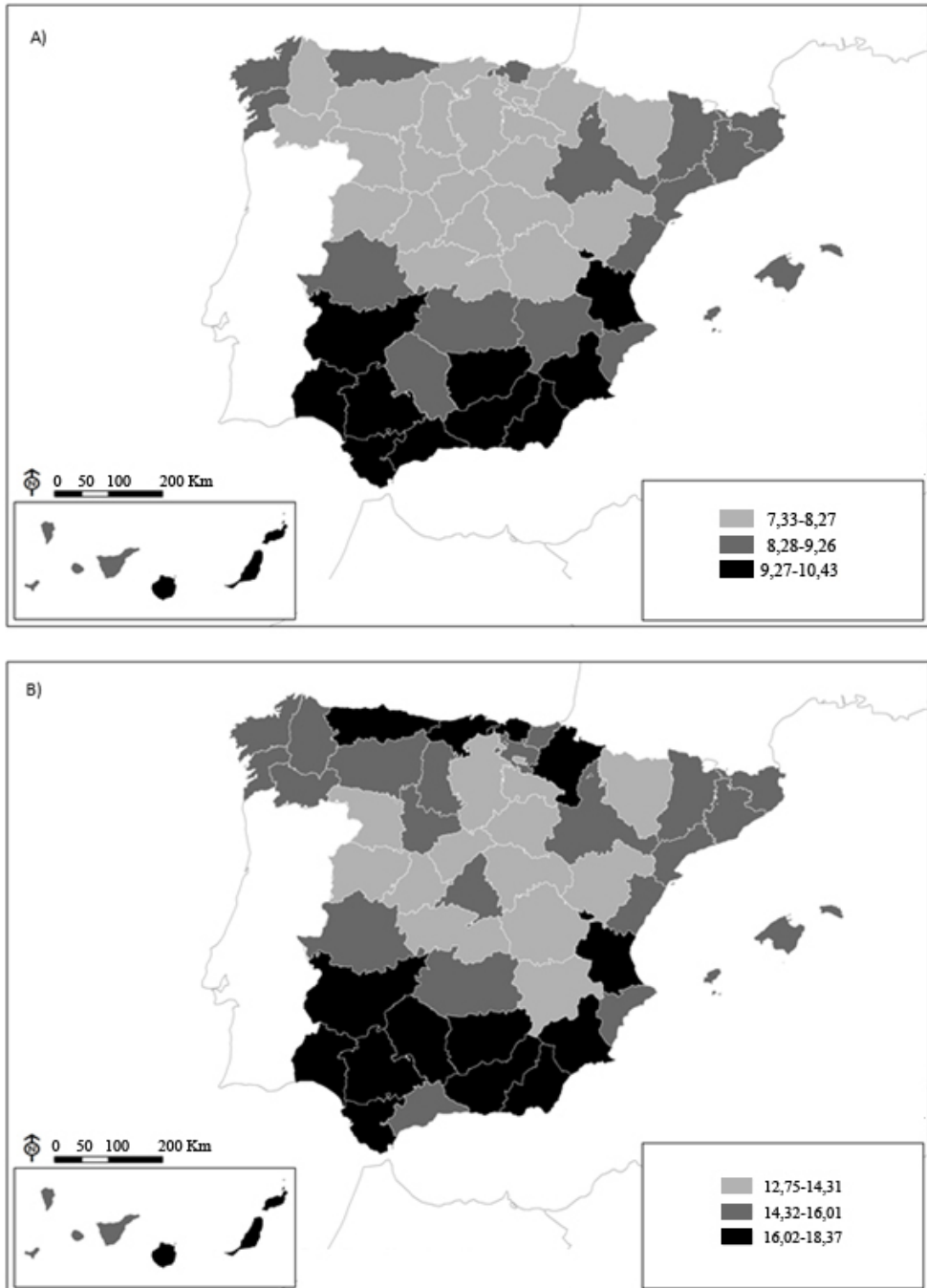


Figura 2
Tasas de mortalidad ajustadas por edad por 1.000 personas año en riesgo y por provincia en sujetos con estudios universitarios. España, 2001-2008. A: Mujeres. B: Hombres

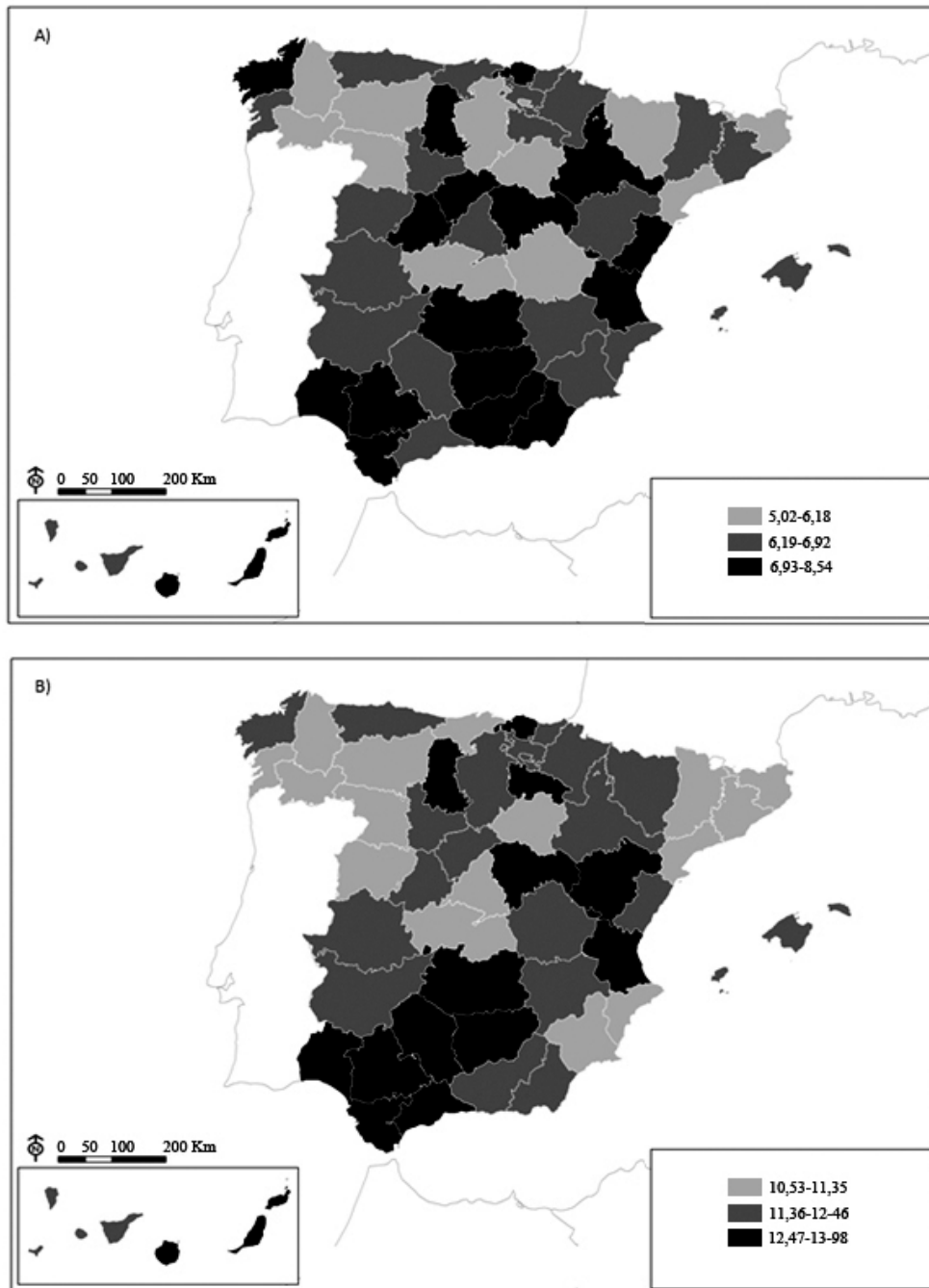


Tabla 3
Razones de tasas de mortalidad con intervalo
de confianza del 95% en mujeres y hombres.
Cohorte de 25 años de edad y mayores.
España 2001-2008

Provincia	Mujeres		Hombres	
	RT*	IC 95%	RT*	IC 95%
Álava	1,22	1,06-1,39	1,27	1,16-1,39
Albacete	1,31	1,13-1,53	1,16	1,05-1,28
Alicante	1,31	1,22-1,40	1,42	1,36-1,48
Almería	1,36	1,21-1,54	1,39	1,28-1,50
Ávila	1,10	0,94-1,29	1,12	1,02-1,32
Badajoz	1,40	1,25-1,56	1,34	1,03-1,23
Baleares	1,37	1,26-1,51	1,37	1,21-1,45
Barcelona	1,34	1,29-1,38	1,42	1,39-1,45
Burgos	1,20	1,05-1,35	1,23	1,14-1,34
Cáceres	1,30	1,14-1,48	1,27	1,17-1,39
Cádiz	1,36	1,25-1,49	1,31	1,25-1,38
Castellón	1,16	1,03-1,32	1,25	1,15-1,35
Ciudad Real	1,29	1,13-1,48	1,13	1,04-1,23
Córdoba	1,39	1,25-1,53	1,27	1,20-1,35
A Coruña	1,20	1,13-1,28	1,36	1,30-1,42
Cuenca	1,48	1,20-1,82	1,10	0,96-1,26
Girona	1,35	1,21-1,51	1,36	1,27-1,46
Granada	1,38	1,27-1,49	1,42	1,35-1,50
Guadalajara	1,08	0,90-1,30	1,00	0,89-1,14
Guipúzcoa	1,29	1,19-1,41	1,35	1,28-1,43
Huelva	1,21	1,06-1,39	1,28	1,17-1,39
Huesca	1,31	1,12-1,54	1,13	1,01-1,26
Jaén	1,25	1,11-1,39	1,27	1,18-1,36
León	1,31	1,20-1,43	1,32	1,24-1,41
Lleida	1,32	1,16-1,51	1,36	1,24-1,48
Rioja (La)	1,22	1,06-1,39	1,12	1,02-1,23
Lugo	1,38	1,23-1,56	1,37	1,25-1,51
Madrid	1,23	1,20-1,26	1,36	1,33-1,38
Málaga	1,53	1,43-1,63	1,13	1,04-1,23
Murcia	1,41	1,30-1,53	1,58	1,51-1,65
Navarra	1,25	1,14-1,36	1,39	1,32-1,46
Orense	1,29	1,14-1,46	1,37	1,28-1,45
Asturias	1,29	1,21-1,37	1,38	1,33-1,44
Palencia	1,06	0,91-1,24	1,19	1,06-1,34
Palmas (Las)	1,54	1,40-1,69	1,47	1,38-1,55
Pontevedra	1,33	1,23-1,45	1,41	1,33-1,50
Salamanca	1,17	1,06-1,29	1,17	1,09-1,25
S C de Tenerife	1,31	1,21-1,43	1,42	1,34-1,50
Cantabria	1,22	1,12-1,34	1,48	1,39-1,57
Segovia	1,07	0,91-1,29	1,14	1,02-1,29
Sevilla	1,34	1,27-1,42	1,38	1,34-1,43
Soria	1,33	1,09-1,65	1,21	1,02-1,42
Tarragona	1,51	1,36-1,68	1,43	1,34-1,53
Teruel	1,22	0,94-1,56	1,06	0,90-1,24
Toledo	1,63	1,40-1,90	1,23	1,12-1,34
Valencia	1,36	1,30-1,44	1,29	1,25-1,32
Valladolid	1,18	1,09-1,29	1,18	1,11-1,25
Vizcaya	1,22	1,15-1,30	1,32	1,27-1,37
Zamora	1,30	1,13-1,51	1,21	1,08-1,36
Zaragoza	1,18	1,11-1,26	1,26	1,20-1,32
Ceuta	1,60	1,19-2,15	1,73	1,45-2,07
Melilla	1,75	1,25-2,44	1,63	1,27-2,08

Razón de tasas nivel de estudios primario o inferior versus universitarios

universitarios, las tasas de mortalidad por 1.000 personas-año oscilaron entre 10,5 en Soria y 14,0 en Huelva. Otras provincias con tasas bajas y altas fueron Alicante, Orense, Cantabria, Murcia, Zamora y Tarragona, donde la magnitud fue inferior a 11 por 1.000 personas-año y Cádiz, Sevilla, Málaga, Valencia y Ciudad Real, donde la magnitud fue mayor de 13 defunciones por 1.000 personas-año.

La **figuras 1 y 2** muestran, respectivamente, la distribución geográfica de la tasa de mortalidad en los sujetos con menor y mayor nivel de estudios. En los que tenían menor nivel de estudios la magnitud más alta de la tasa de mortalidad se observó en las provincias del sur y del sureste y, en el caso de los hombres, también se observó en algunas provincias del norte. Por su parte, la magnitud más baja de la tasa de mortalidad se dio en las provincias de la meseta, sobre todo en las de la submeseta norte. En cambio, en los sujetos con mayor nivel de estudios la tasa de mortalidad no mostró un patrón geográfico claro.

La razón de tasas de mortalidad en los sujetos con estudios primarios o inferiores con respecto a los que tenían estudios universitarios aparece en la **tabla 3**. Las razones de menor magnitud en mujeres se observaron en Palencia (1,06), Segovia (1,07), Guadalajara (1,08), Ávila (1,10) y Castellón (1,16) y en hombres en Guadalajara (1,00), Teruel (1,06), Cuenca (1,10), La Rioja (1,12) y Ávila (1,12). Por su parte, las estimaciones de mayor magnitud en mujeres se observaron en Melilla, Toledo, Ceuta, Las Palmas y Málaga, cuyas razones fueron 1,75, 1,63, 1,60, 1,54 y 1,53, respectivamente, y en hombres las estimaciones de mayor magnitud se dieron en Ceuta, Melilla, Murcia, Cantabria y Las Palmas, cuyas razones son 1,73, 1,63, 1,58, 1,48 y 1,47, respectivamente.

En lo referente a la correlación entre las tasas de mortalidad y la renta *per cápita* observamos que solo se muestra una co-

relación negativa estadísticamente significativa en el grupo de mujeres con estudios primarios o inferiores. Concretamente, en mujeres, los coeficientes de correlación de la renta per cápita de 2001 con la tasa de mortalidad fueron $-0,32$ ($p=0,025$) en estudios primarios o inferiores, $-0,14$ ($p=0,340$) en el primer ciclo de educación secundaria, $-0,04$ ($p=0,760$), en segundo ciclo de educación secundaria y $-0,19$ ($p=0,185$) en estudios universitarios. En hombres, dichos coeficientes fueron $-0,05$ ($p=0,710$), $-0,01$ ($p=0,930$), $-0,11$ ($p=0,430$) y $-0,23$ ($p=0,110$), respectivamente

DISCUSIÓN

La tasa de mortalidad en la población española muestra un gradiente inverso en función del nivel educativo en la práctica totalidad de las provincias. Sin embargo, el patrón geográfico de las tasas de mortalidad varía según dicho nivel educativo. Mientras que en los sujetos con menor nivel de estudios la magnitud más baja se observa en las provincias de la meseta y la magnitud más alta en las provincias del sureste, el patrón geográfico de la tasa de mortalidad en los sujetos con mayor nivel de estudios es heterogéneo. La razón de tasas de mortalidad en los sujetos con menor nivel de estudios con respecto aquellos con mayor nivel también muestra la magnitud más baja en las provincias del centro de la península.

Los atlas de mortalidad más recientes muestran mayores tasas de mortalidad en áreas de Andalucía, Murcia, Valencia, Canarias o Galicia¹⁻³. Otras investigaciones han observado igualmente que los residentes en las áreas del sur presentan mayores tasas de mortalidad¹²⁻¹³. En nuestro estudio, este patrón geográfico de mortalidad se observa en los sujetos con menor nivel de estudios. Los autores de estas investigaciones han sugerido que la alta mortalidad las provincias del sur se debe a que presentan menor renta *per cápita*. Sin embargo, este indicador solo muestra relación con las tasas de mortalidad provincial en las mujeres con menor nivel

de estudios, pero no en los otros tres grupos de nivel de estudios en mujeres ni en los cuatro grupos de nivel de estudios en hombres. Probablemente la ausencia de relación se debe a que algunas de las provincias del centro peninsular tienen una renta per cápita baja y, al mismo tiempo, también muestran tasas bajas de mortalidad.

Uno de los principales hallazgos es el hecho de que las tasas de mortalidad en los sujetos con menor nivel de estudios muestran la menor magnitud en la región central de la península, en especial en la submeseta norte. Una característica propia de las provincias de la región central de la península es que presentan un mayor porcentaje de población residente en el medio rural¹⁴. Esto podría actuar como factor protector en los individuos de nivel de estudios bajo. Existe evidencia de que las personas que viven en el medio rural presentan menor mortalidad que las que residen en el medio urbano¹⁵. Por el contrario, las ciudades tienden a concentrar las áreas de privación, lo que puede propiciar la marginalización de personas de nivel de estudios más bajo y, por tanto, aumentar las desigualdades en mortalidad en las provincias donde predomine la población residente en ciudades.

Otro hallazgo relevante es la ausencia de un claro patrón geográfico en los sujetos con nivel de estudios alto. Probablemente se deba a que las tasas de mortalidad en los sujetos con nivel de estudios alto presentan menor variabilidad geográfica que las tasas en los sujetos con nivel de estudios bajo. Por ejemplo, si se estima el coeficiente de variación en las tasas de mortalidad provinciales, se observa que su valor en las mujeres y los hombres con estudios primarios o inferiores es 12,6% y 10,1%, respectivamente, mientras que en las mujeres y los hombres con estudios universitarios es 9,6% y 7,1%, respectivamente. Estos resultados apoyan los hallazgos de algunas investigaciones en las que se ha encontrado que las personas con mayor nivel de estudios presentan menor

variación en la esperanza de vida de unos lugares a otros, además de mayor longevidad. Probablemente, los sujetos con mayor educación son más capaces de acceder a una amplia variedad de recursos materiales y no materiales que les permitan optimizar su estado de salud y, como consecuencia, alargar su vida hasta una edad superior a la de las personas con menor educación¹⁶. Es posible que en las personas con nivel de estudios bajo la reducción de la mortalidad esté más relacionada con las circunstancias del contexto del área de residencia.

El hecho de que la variación geográfica en las tasas de mortalidad sea menor en los sujetos con mayor nivel de estudios condiciona que el patrón geográfico en la razón de tasas de mortalidad sea similar al patrón observado en los sujetos con menor nivel de estudios. De hecho, las razones de tasas de mortalidad muestran la mayor magnitud en las provincias del sur y la menor magnitud en las provincias del centro peninsular.

Hasta ahora sólo se disponía de estimaciones sobre desigualdades en mortalidad según el nivel de estudios en Madrid, País Vasco y Barcelona^{17,18}. Si se ordenan jerárquicamente las razones de tasas de mortalidad obtenidas en este trabajo en función de su magnitud, se observa que Barcelona se encuentra en el tercil de las provincias con la razón de tasas más alta en mujeres y en hombres. Por su parte, las provincias del País Vasco y Madrid se encuentran en el tercil de provincias con la razón de tasas más baja en mujeres y en el tercil de provincias con la razón de tasas intermedia en hombres.

Los hallazgos del presente trabajo difieren de los derivados del estudio MEDEA^{7,8}. En el caso de las mujeres, el presente trabajo muestra mayores desigualdades en mortalidad en las provincias de Bilbao, Castellón, Córdoba y Pontevedra que en las ciudades de esas mismas provincias según el estudio MEDEA, mientras que en Valencia y en Málaga sucede lo contrario. En el caso de los hombres, el presente trabajo presenta mayores desigualdades

en mortalidad en las provincias de Pontevedra y Córdoba con respecto a las observadas en las ciudades de esas provincias en el estudio MEDEA y lo contrario ocurre en Alicante, Bilbao, Madrid y Sevilla. Probablemente, esa discrepancia se deba a que en el estudio MEDEA los sujetos estaban clasificados en función de un indicador de privación socioeconómica del área de residencia y se ciñen a las áreas metropolitanas. Además, es posible que parte de las diferencias de los resultados en ciudades y a nivel provincial se deban al hecho de que las grandes metrópolis tienden a presentar mayores desigualdades al concentrar áreas de privación socioeconómica⁷.

El presente trabajo no presenta problemas de validez externa dado que representa a toda la población del territorio español durante el periodo de estudio. Así mismo, es la primera vez que se presentan tanto el patrón geográfico de mortalidad según el nivel de estudios como el patrón geográfico de las desigualdades en mortalidad.

El uso del nivel educativo como indicador de nivel socioeconómico presenta una buena comparabilidad y es capaz de clasificar a toda la población y no solo a la activa laboralmente. Sin embargo, no se ha considerado utilizar otros indicadores de posición socioeconómica, tales como nivel de ingresos, porque no estaba recogido en el censo o la ocupación dado que solo se disponía de información de los sujetos con un empleo en la semana anterior a la fecha de la realización del censo.

En conclusión, el patrón geográfico de las tasas de mortalidad en España varía según el nivel educativo. Mientras que en los sujetos con menor nivel de estudios la tasa más baja se observa en las provincias de la meseta y la más alta en las provincias del sureste, el patrón geográfico de la tasa de mortalidad en los sujetos con mayor nivel de estudios es heterogéneo. La razón de tasas de mortalidad entre los sujetos con menor y mayor nivel educativo también muestra la magnitud más baja en las provincias del centro de la península.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benach J(Dir.). Estudio geográfico de la mortalidad en España Análisis de tendencias temporales en municipios o agregados de municipios. Madrid: Fundación BBVA; 2007.
2. Benach J, Yasui Y, Borrell C, Rosa E, Pasarín MI, Benach N, et al. Examining geographic patterns of mortality. The Atlas of mortality in small areas in Spain (1987-1999). *Eur J Public Health* 2003; 11-123.
3. Borrell C, Cano-Serral G, Martínez-Beneito MA, Mari-Dell'Olmo M, Maica Rodríguez-Sanz, y el grupo MEDEA. Atlas de mortalidad en ciudades de España (1996-2003). Barcelona: Dit I Fet; 2009. Disponible en: http://www.aspb.es/quefem/docs/libro_atlas_alta_2009_inter.pdf
4. Borrell C, Regidor E, Arias LC, Navarro P, Puigpinós R, Domínguez V, et al. Inequalities in mortality according to educational level in two large Southern European cities. *Int J Epidemiol*. 1999;28:58-63.
5. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam A-JR, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med*. 2008;358:2468-81
6. Huisman M, Kunst AE, Bopp M, et al. Educational inequalities in cause-specific mortality in middle-aged and older men and women in eight western European populations. *Lancet* 2005;365:493-500.
7. Borrell C, Mari-Dell'Olmo M, Serral G, Martínez-Beneito M, Gotsens M, other MEDEA members. Inequalities in mortality in small areas of eleven Spanish cities (the multicenter MEDEA project). *Health Place*. 2010;16:703-11.
8. Martínez-Beneito MA, Zurriaga O, Botella-Rocamora et al. Do socioeconomic inequalities in mortality vary between different Spanish cities? a pooled cross-sectional analysis. *BMC Public Health*. 2013 May 16;13:480.
9. Jenks, George F. The Data Model Concept in Statistical Mapping. *International Yearbook of Cartography*. 1967;7:186-190.
10. Coulson MRC. In The Matter Of Class Intervals For Choropleth Maps: With Particular Reference To The Work Of George F Jenks *Cartographica*. 1987; 24 (2): 16-39.
11. Greenland S, Rothman KJ. Introduction to stratified analysis. In: Rothman KJ, Greenland S (eds). *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1998.p.253-280.
12. Benach J, Yasui Y, Martínez JM, Borrell C, Pasarín M, Daponte A. The geography of the highest mortality areas in Spain: a striking cluster in the southwestern region of the country. *Occup Environ Med* 2004; 61: 280-281.
13. Benach J, Yasui Y. Geographical patterns of excess mortality in Spain explained by two indices of deprivation. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:423-431
14. Instituto Nacional de Estadística. Censo de Población y Viviendas. Madrid: INE; 2001. (citado el 2 de diciembre de 2014). Disponible en: http://www.ine.es/en/inebmenu/mnu_cifraspob_en.htm
15. Ocaña-Riola, Sánchez-Cantalejo C, Fernández-Ajuria A. Rural habitat and risk of death in small areas of Southern Spain. *Soc Sci Med* 2006; 2006; 63: 1352-1362.
16. Ross CE, Wu CL. Education, age, and the cumulative advantage in health. *J Health Soc Behav*. 1996; 37: 104-20.
17. Huisman M, Kunst AE, Bopp M, Borgan J-K, Borrell C, Costa G, et al. Educational inequalities in cause-specific mortality in middle-aged and older men and women in eight western European populations. *Lancet*. 2005 Feb 5;365(9458):493-500.
18. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam A-JR, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med*. 2008 Jun 5;358(23):2468-81.

ORIGINAL

EFFECTIVIDAD COMPARATIVA DEL SEGUIMIENTO REMOTO A PERSONAS CON MARCAPASOS CARDÍACOS FRENTE AL CONVENCIONAL: CALIDAD DE VIDA A LOS 6 MESES (*)

Antonio López-Villegas (1,2,3), Daniel Catalán-Matamoros (4), Emilio Robles-Musso (5) y Salvador Peiró (6,7).

(1) Division of Medicine. Nordland Hospital, Bodø, Norway.

(2) Institute of Clinical Medicine. Faculty of Health Sciences. University of Tromsø. Tromsø, Norway.

(3) Área de Gestión. Hospital de Poniente, El Ejido-Almería, España.

(4) Unidad de Comunicación en Salud. Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, España.

(5) Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Poniente. El Ejido-Almería. España.

(6) Área de Investigación en Servicios de Salud. FISABIO. Valencia. España.

(7) Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Valencia. España.

(*) Este proyecto ha sido parcialmente financiado por el European Economic Area Grant 008/ABELCM/2014A de la convocatoria de investigación *NILS Science and Sustainability Program*, 2014.

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses en relación con este proyecto. Los equipos comerciales y empresas citadas en el manuscrito no han tenido ningún papel en la financiación del estudio, su diseño, análisis u otras decisiones relacionadas con el mismo y se referencian exclusivamente a efectos de identificar los diferentes dispositivos utilizados, sin que ello implique una recomendación positiva o negativa por parte de los autores.

RESUMEN

Fundamentos: El uso del seguimiento remoto (SR) de personas portadoras de marcapasos (MP) es limitado en comparación con la modalidad hospitalaria (SH), siendo escasa la evidencia científica que muestre su efectividad. El objetivo de este estudio fue comparar la calidad de vida en personas con diferentes modalidades de seguimiento.

Métodos: Ensayo clínico controlado, no aleatorizado ni enmascarado, con recogida de datos pre y post-implante del marcapasos durante los 6 meses de seguimiento. Se seleccionó a todos los pacientes mayores de 18 años a los que se les implantó un marcapasos en el periodo de estudio (n=83), siendo asignados al grupo SR (n=30) o al grupo SH (n=53), en función de sus características personales y preferencias. Se analizaron las características basales y número de visitas al hospital, y se administró el cuestionario *EuroQol-5D* (EQ-5D) para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud y el *Duke Activity Status Index* (DASI) para valorar la capacidad funcional.

Resultados: No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en relación al análisis basal, EQ-5D (SR:0.7299; SH:0.6769) y DASI (SR:21.41; SH:19.99) iniciales. A los 6 meses la calidad de vida mejoró en ambos grupos (SR:0.8613; SH:0.8175; p=0.439) aun sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. La puntuación final en el DASI fue similar a la basal (20.51 vs 21.80). El grupo de SR realizó menos visitas/transmisiones por paciente (1.57) que el grupo hospitalario (1.96), la reducción relativa fue del 31% (p=0.015).

Conclusiones: El seguimiento remoto de personas portadoras de marcapasos se podría considerar como una opción equivalente al hospitalario en relación a la calidad de vida y reduce el número de visitas al hospital

Palabras clave: Calidad de vida. Investigación de efectividad comparativa. Marcapasos cardíaco artificial. Estudios de seguimiento. Consulta remota. Telemedicina.

Correspondencia

Antonio López Villegas
Nordland Hospital
Prinsens Gate 164
Postbox 1480 (nº 38)
8005 Bodo, Norway.
antoniolopezvillegas@andaluciajunta.es

DOI:

ABSTRACT

Comparative Effectiveness of Remote Monitoring of People with Cardiac Pacemaker versus Conventional: Quality of Life at the 6 Months

Background: The use of remote follow-up (RF) of people with pacemakers (PM) is limited in comparison to the hospital modality (HS), being still poor the scientific evidence that shows their comparative effectiveness. The aim of this study was to compare the quality of life in individuals with different modalities of follow-up.

Methods: Controlled, not randomized nor masked clinical trial, with data collection at pre and post-implantation of pacemakers during the 6 months follow-up. All patients over 18 years-old who were implanted a PM during the study period were selected (n=83), and they were assigned to RF (n=30) or HF (n=53) groups according to their personal characteristics and patient's preferences. Baseline characteristics and number of visits to the hospital were analysed, the EuroQol-5D (EQ5D) questionnaire was administered to evaluate the health-related quality of life, and Duke Activity Status Index (DASI) to assess the functional capacity.

Results: There were no significant differences between both groups in relation to the baseline analysis, EQ5D (RF:0.7299; HF:0.6769) and DASI (RF:21.41; HF:19.99). At 6 months the quality of life was improved in both groups (EQ5D RF:0.8613; HF:0.8175; p=0.439) still without significant differences between them. DASI score was similar to baseline (20.51 vs 21.80). RF group performed less transmissions/visits per patient (1.57) than hospital group (1.96; relative reduction 31%; p=0.015).

Conclusions: Remote follow-up of people with pacemakers might be considered as an equivalent option to the hospital follow-up in relation to the quality of life and it reduces the number of hospital visits.

Keywords: Quality of life. Comparative effectiveness research. Artificial pacemakers. Follow-up studies. Remote consultation. Telemedicine.

INTRODUCCIÓN

Los marcapasos cardíacos (MP) han sido utilizados durante décadas para tratar las disfunciones del nodo sinusal y otras alteraciones del sistema de conducción cardíaco. Según el Registro Español de Marcapasos, durante 2013 se implantaron en España 36.042 mp, incluyendo recambios, (755 por millón de habitantes), más de la mitad a causa de bloqueos auriculo-ventriculares¹. El seguimiento remoto (SR) de estos dispositivos y el control de los posibles problemas cardíacos es una parte integral de la atención de las personas con un implante² y actualmente supone una carga de trabajo importante para los servicios de cardiología, así como de tiempo y económica para los pacientes que deben desplazarse a estas consultas para las sucesivas revisiones. El seguimiento remoto (SR) de estas personas –que incluye la transmisión de datos sobre el funcionamiento del dispositivo, episodios cardiovascular, incluidos los eventos adversos³ (EA) y, en algunos casos, ciertos aspectos sobre el estado del paciente (como datos tempranos de descompensación cardíaca, impedancia transtorácica, peso, etcétera)– tiene ventajas y desventajas³⁻⁶ pero podría suponer una ayuda importante para reducir las cargas tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes.

Con más de 300.000 unidades implantadas en todo el mundo desde que en 2001 se implantara la primera unidad en Europa, el SR de personas con MP es una tecnología consolidada. En el año 2013 se incluyó en programas de seguimiento o monitorización domiciliaria al 6% del total de personas con mp convencionales implantados en España frente al 39% en el caso de personas con dispositivos de terapia de resincronización cardíaca (TRC)¹. Esta discreta utilización puede estar relacionada con una menor evidencia científica sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad del SR en el caso de los MP, al menos por comparación con la TRC, especialmente en lo referente a resultados reportados por los pacientes como los de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y los de capacidad funcional.

El objetivo del estudio fue comparar la calidad de vida relacionada con la salud y la capacidad funcional en sujetos con marcapasos y seguimiento remoto respecto a los que tuvieron monitorización convencional en el hospital.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño. Ensayo clínico pragmático, controlado, no aleatorizado y no enmascarado, con asignación de los pacientes a SH o SR mediante transmisión electrónica de datos durante 6 meses de seguimiento desde la fecha del implante.

Entorno. El estudio se desarrolló en el Hospital de Poniente (El Ejido-Almería, España), un centro comarcal que atiende a una población de 256.000 habitantes y que realiza entre 80 y 90 implantes anuales.

Población. Todos los pacientes a los que se implantó un marcapasos entre el 01/10/2012 y el 30/11/2013, que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. Criterios de inclusión: 1) ser mayor de 18 años, 2) haber recibido el implante de un marcapasos y 3) comprender y ser capaz de realizar adecuadamente la auto-monitorización domiciliaria o disponer de una persona cuidadora que pudiera hacerla. Criterios de exclusión: 1) estar participando en otro estudio, 2) tener implantado cualquier otro tipo de dispositivo cardíaco diferente al marcapasos, 3) no aceptar la participación en el estudio.

Dispositivos. Sistemas de estimulación con generador de marcapasos monocameral o bicameral (Medtronic) de los siguientes tipos: 1) Monocameral (vvi-vvir), formado por un generador y un único cable. 2) Bicameral de un solo cable (vdd). 3) Bicameral de dos cables (ddd). Todos los dispositivos incorporaban la tecnología para el SR (*Monitor Carelink®*), pudiéndose activar o no en función del grupo de seguimiento al que fueran asignados los pacientes.

Seguimiento inmediato post-implante y grupos de intervención y control. Tras el implante del marcapasos, todos los pacientes fueron hospitalizados durante 24-72 horas para observación y asistieron a una primera visita de seguimiento en el hospital a los 7-10 días tras el alta, durante la cual se revisó el correcto funcionamiento del dispositivo ajustándolo a las necesidades de cada paciente. Al mes del implante todos los pacientes realizaron una segunda visita al hospital en la que, tras revisar el correcto funcionamiento del dispositivo, el cardiólogo explicó a los pacientes las características, ventajas y desventajas de ambas modalidades de seguimiento y, siempre que cumplieran los criterios de inclusión, se les ofrecía la posibilidad de elegir entre ambas alternativas de seguimiento. El grupo de intervención quedó configurado por los pacientes que optaron por la SR, en cuyo caso el cardiólogo ajustó los correspondientes parámetros del marcapasos, instruyó al paciente en el uso de la tecnología y solicitó a la empresa proveedora del servicio el envío al domicilio del paciente del monitor correspondiente. El grupo control quedó configurado por los pacientes que optaron por el SH. Por lo tanto, la asignación a cada grupo no fue aleatoria sino voluntaria por parte de las personas participantes en la investigación.

Medida principal de resultados. la CVRS a los 6 meses de seguimiento medida a través de las utilidades de la versión española del euroqol-5d (EQ5D)^{7,8} (rango entre 0: muerte, y 1: mejor estado de salud posible, aunque se pueden tener puntuaciones negativas para estados “peores” que la muerte).

Medidas de resultado secundarias. La CVRS a los 6 meses de seguimiento medida mediante la escala visual analógica (EVA) del EQ5D valorada por el propio paciente (entre 0, peor estado de salud posible, y 100, mejor estado de salud posible)^{7,8}. Capacidad funcional a los 6 meses de seguimiento valorada a través de la versión reducida del cuestionario *Duke Activity Status Index* (DASI)^{9,10} (rango entre 33: mejor estado funcional y 11,5: peor

estado funcional). También se registraron los valores en las diferentes dimensiones del EQ5D, los eventos cardiovasculares durante el seguimiento (definidos por la presencia de fibrilación auricular (FA)/taquiarritmia, la duración de los episodios dividida a su vez en las categorías de >4 horas y <de 4 horas y, finalmente episodios de FA alta o rápida y número de visitas o transmisiones realizadas durante el seguimiento).

Otras variables que se tuvieron en cuenta fueron la edad del paciente en el momento del ingreso para el implante (en algunos análisis se estratificó en personas hasta 79 años y personas de 80 y más años), el sexo, síntomas principales (síncope, mareo, disnea, angina), procedencia (urgencias, servicio de cardiología, otros servicios), indicación (enfermedad del seno, bloqueo auriculo-ventricular, otras indicaciones), tipo de estimulación, CVRS basal y al mes de seguimiento y capacidad funcional basal y al mes de seguimiento medida mediante el EQ5D y capacidad funcional basal y al mes de seguimiento medida a través del DASI.

El tamaño muestral del estudio, condicionado por la capacidad de selección de pacientes del centro, se estimó en 90 pacientes (45 por grupo) para detectar una diferencia entre grupos en la variable principal del estudio (utilidades del EQ5D) de 0,12 puntos (desde 0,68 a 0,80 asumiendo una desviación estándar de 0,20) con un error alfa de 0,05 y un poder del 0,80.

Seguimiento. A todos los participantes se les realizaron 3 entrevistas (basal, al mes –antes de su elección por una u otra modalidad de monitorización– y a los 6 meses del implante) durante las cuales se cumplieron los cuestionarios. Estas entrevistas se realizaron de forma personalizada durante la hospitalización y las visitas programadas, y mediante entrevista telefónica a los 6 meses.

Aspectos éticos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Centro-Almería y se aplicó desarrollando los

preceptos de ética e investigación marcados por la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado previamente a su inclusión en el estudio y se adoptaron las medidas oportunas para garantizar la privacidad de los datos identificativos de los pacientes. El ensayo clínico quedó registrado como ClinicalTrials.gov Identifier. NCT02234245.

Análisis estadístico. En primer lugar se analizaron las características basales de los pacientes y las posibles diferencias entre grupos utilizando la prueba de χ^2 (sustituida por la prueba exacta de Fisher cuando el número de casos era inferior a 5) para las variables cualitativas y la prueba de diferencia de medias para las cuantitativas. También se analizaron las diferencias intragrupo entre las valoraciones basal, al mes y a los 6 meses, utilizando la prueba de diferencia de medias para datos apareados. Seguidamente se analizaron las diferencias crudas entre grupos en la variable principal del estudio (puntuación de utilidad en el EQ5D) y las variables secundarias (puntuación de calidad en la eva y puntuación de capacidad funcional en el dasi utilizando en todos los casos la prueba de diferencia de medias. los resultados se presentan incluyendo los respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95). Finalmente, se analizó la asociación entre el tipo de seguimiento y los resultados en la variable principal del estudio. Para ello, dado que la asignación de los participantes a las diferentes alternativas de seguimiento no fue aleatoria conllevando la posibilidad de sesgo de indicación (los pacientes podrían haber escogido a una u otra alternativa en función de características que, a su vez, se asociaran a la calidad de vida a los 6 meses) se realizó una regresión logística para identificar los factores asociados a la indicación del tipo de seguimiento con el fin de utilizarlos como *propensity score matching* para ajustar el resultado de la variable principal. Finalmente, se realizó una regresión lineal múltiple para identificar los factores asociados independientemente a las utilidades del EQ5D a los 6 meses y, específicamente, si el tipo de segui-

miento era uno de estos factores. Todos los análisis se realizaron utilizando el programa STATA (College Station, Texas) v13.

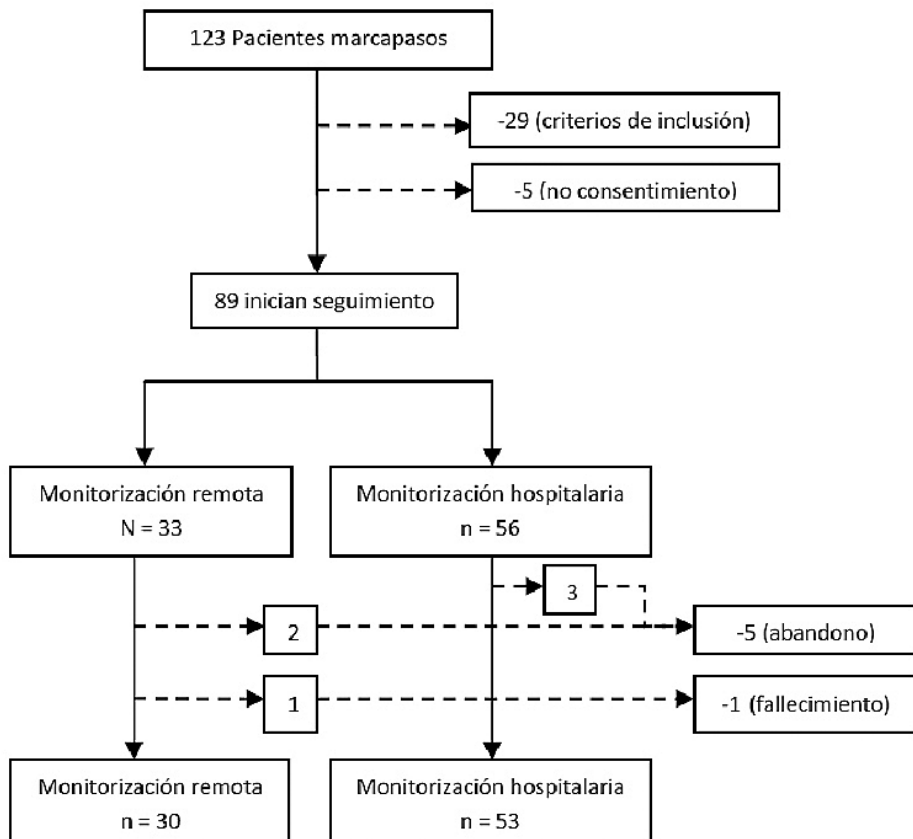
RESULTADOS

De los 123 participantes que recibieron el implante de un marcapasos en el periodo de estudio, 29 fueron excluidos en base a los criterios de inclusión/exclusión, y 5 no dieron su consentimiento para ser incluidos en el estudio (figura 1). Optaron por el seguimiento remoto 33 sujetos mientras que 56 prefirieron el seguimiento en el hospital. Durante la investigación, 5 pacientes abandonaron voluntariamente y 1 falleció antes de la entrevista programada a los 6 meses, quedando un total de 83 pacientes para el análisis (30 en el grupo SR y 53 en el grupo SH).

La edad media de los pacientes fue de 77,5 años (IC95%: 76,0-79,1), el 78,3% eran hombres. La sintomatología más frecuente fue el síncope (56,6%) seguida de los mareos. El 60% de los pacientes procedían del servicio de cardiología y la indicación más frecuente fue el bloqueo auriculo-ventricular (65,0%) seguida de la enfermedad del seno (18,1%). En el 75,9% de los casos se emplearon marcapasos bicamerales. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de SR y SH en ninguna de las variables evaluadas (tabla 1).

En el momento del ingreso hospitalario los pacientes tuvieron una puntuación media de 0,6961 (IC95%: 0,6135-0,7787) en el EQ5D y de 58,31 (53,23-63,39) en la EVA, que ascendieron a 0,7216 (0,6508-0,7923) y 63,61 (60,29-66,93) respectivamente al mes del implante. Los cambios en los resultados del EQ5D basal y al mes no fueron estadísticamente significativos ($p=0,594$), pero sí en el caso de la EVA ($p=0,042$). Los grupos SR y SH no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del EQ5D y la EVA al ingreso ni al mes (tabla 2), ni en ninguna de las dimensiones del EQ5D al ingreso (tabla 3). Respecto al DASI, los pacientes tuvieron una puntuación media

Figura 1
Diagrama de seguimiento de las personas portadoras de marcapasos cardíaco



al ingreso de 20,51 (IC95%: 19,25-21,76) y 19,24 (IC95%: 18,01-20,47) en la valoración al mes ($p=0,052$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del DASI entre los grupos SR y SH (21,42 vs 19,99; $p=0,279$) al ingreso o al mes de seguimiento (20,60 vs 18,47; $p=0,099$) (tabla 3).

En promedio se detectaron 0,64 (IC95%: 0,46-0,81) eventos cardiovasculares por paciente en los 6 meses de seguimiento, sin diferencias entre el grupo SR (0,53; IC95%: 0,24-0,82) y el grupo SH (0,70; IC95%: 0,47-0,92). No se pudo obtener información sobre

la causa de muerte del paciente fallecido, aunque no consta que solicitara asistencia por problemas cardiológicos. En cuanto a cargas de trabajo - se contabilizaron todas las visitas/transmisiones que realizaron los pacientes desde la fecha del implante (7-10 días, meses 1 y 6 (si correspondía) y, aquellas otras realizadas de manera no programada a la consulta de cardiología) - produciéndose de media 1,81 visitas/transmisiones por paciente, 1,57 (IC95%: 1,31-1,82) en el grupo remoto frente a 1,96 (IC95%: 1,77-2,16) en el grupo hospitalario (diferencia: -0,39 visitas/paciente; $p=0,015$).

Tabla 1
Características basales de los pacientes en los grupos con seguimiento remoto y hospitalario

		Seguimiento remoto		Seguimiento hospitalario		p
		n	%	n	%	
Edad	<=79	16	53,33	31	58,49	0,65
	80+	14	46,67	22	41,51	
Sexo	Hombre	21	70,00	44	83,02	0,17
	Mujer	9	30,00	9	16,98	
Síntomas	Síncope	19	63,33	27	50,94	0,78
	Mareo	7	23,33	18	33,96	
	Disnea	2	6,67	5	9,43	
	Angina	2	6,67	3	5,67	
Procedencia	Urgencias	6	20,00	9	16,98	0,92
	Cardiología	18	60,00	32	60,38	
	Otros servicios	6	20,00	12	22,64	
Indicación	Enf. Seno	4	13,33	11	20,75	0,68
	Bloqueo AV	21	70,00	33	62,27	
	Otras	5	16,67	9	16,98	
Estimulación	VVI	3	10,00	5	9,43	0,36
	VVIR	2	6,67	10	18,87	
	VDD	4	13,33	6	11,32	
	DDR	21	70,00	32	60,38	
Total		30	100	53	100	

La p corresponde a la prueba de χ^2 (sustituida por la prueba exacta de Fisher si alguna celdilla contenía <5 casos). AV: Auriculo-ventricular; DDD-DDR: Bicameral de dos cables; VDD: Bicameral de un solo cable; VVI-VVIR: Monocameral de un solo cable.

Tabla 2
Calidad de vida basal y al mes de los pacientes en seguimiento remoto y hospitalario

Dimensiones EQ5D		Seguimiento remoto		Seguimiento hospitalario		p
		n	%	n	%	
Movilidad	Sin problemas	19	63,33	30	56,60	0,48
	Alguno	8	26,67	20	37,74	
	Encamado	3	10,00	3	5,66	
Cuidado personal	Sin problemas	23	76,67	36	67,93	0,38
	Alguno	6	20,00	10	18,80	
	Incapaz	1	3,33	7	13,21	
Actividad cotidiana	Sin problemas	23	76,67	31	58,49	0,31
	Alguno	5	16,66	14	26,42	
	Incapaz	2	6,67	8	15,09	
Dolor/malestar	No	18	60,00	31	58,49	1,00
	Moderado	11	36,67	20	37,74	
	Mucho	1	3,33	2	3,77	
Ansiedad/depresión	No	21	70,00	33	62,26	0,27
	Moderado	8	26,67	20	37,74	
	Mucho	1	3,33	0	0,00	
Total		30	100	53	100	
EQ5D total (ingreso)	(media)	30	0,73	53	0,68	0,54
EQ5D EVA (ingreso)	(media)	30	59,00	53	57,92	0,84
EQ5D total mes	(media)	30	0,76	53	0,70	0,42
EQ5D EVA mes	(media)	30	65,66	53	62,45	0,36

La p corresponde a la prueba de χ^2 (sustituida por la prueba exacta de Fisher si alguna celdilla contenía <5 casos), excepto para los EuroQol-5D total y EVA que corresponde a la prueba de diferencia de medias. EQ5D: EuroQol-5D. EVA: Escala Visual Analógica.

A los 6 meses de seguimiento, la puntuación de utilidad en el EQ5D para el conjunto de participantes ascendió hasta 0,8334 (IC95%: 0,7796-0,8871), 0,1373 puntos más que la basal (incremento relativo del 19,7%; p=0,003) y 0,1118 puntos más que la puntuación al mes del implante (incremento relativo del 15,5%; p<0,0001). Respecto a la EVA, la puntuación a los 6 meses alcanzó los 68,73 puntos (IC95%: 66,00-71,47) 10,42 puntos más que al ingreso (incremento relativo del 17,9%; p=0,0003) y 5,12 puntos más que al mes del implante (incremento relativo del 8,1%; p<0,0001). La puntuación en el DASI a los 6 meses fue de 21,80 (IC95%: 20,60-23,00), sin diferencias estadísticamente significativas respecto al ingreso, y de 2,6 puntos menor que al mes del implante (incremento del 13,3%; p<0,0001). Ningún grupo de seguimiento presentó diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los análisis realizados (tabla 4).

Tabla 3
Capacidad funcional DASI basal y al mes de los pacientes en seguimiento remoto y hospitalario

		Seguimiento remoto		Seguimiento hospitalario		p
		n	%	n	%	
Caminar en casa	No	1	3,33	2	3,77	0,80
	Con dificultad	4	13,33	11	20,75	
Caminar 1-2 manzanas	Sin dificultad	25	83,34	40	75,48	0,23
	No	2	6,67	9	17,98	
Sube/baja escalon	Con dificultad	9	30,00	9	17,98	0,22
	Sin dificultad	19	63,33	35	66,04	
Correr distancias cortas	No	4	13,33	15	28,30	0,28
	Con dificultad	15	50,00	18	34,96	
Trabajo casa ligero	Sin dificultad	11	36,67	20	37,74	0,48
	No	26	86,67	49	92,45	
Trabajo casa moderado	Con dificultad	1	3,33	3	5,66	0,73
	Sin dificultad	3	10,00	1	1,89	
Trabajo casa pesado	No	9	30,00	23	43,40	0,36
	Con dificultad	4	13,33	6	11,32	
Ejercicio intenso	Sin dificultad	17	56,67	24	45,28	0,92
	No	14	46,67	28	52,83	
Total (ingreso)	Con dificultad	5	16,67	6	11,32	0,10
	Sin dificultad	11	36,67	19	35,85	
Total (mes)	No	16	53,33	36	67,93	0,280
	Con dificultad	8	26,67	8	15,09	
Total (mes)	Sin dificultad	6	20,00	9	17,98	0,10
	No	21	70,00	40	75,48	
Total (mes)	Con dificultad	2	6,67	3	5,65	0,280
	Sin dificultad	7	23,33	10	18,87	
Total (ingreso)	(media)	30	21,42	53	19,99	0,280
Total (mes)	(media)	30	20,60	53	18,47	0,10

La p corresponde a la prueba de χ^2 (sustituida por la prueba exacta de Fisher si alguna celdilla contenía <5 casos) excepto para el Índice de Actividad de Duke total que corresponde a la diferencia de medias. dasi: Índice de Actividad de Duke.

Tabla 4
Resultados de calidad vida y capacidad funcional a los 6 meses

	Seguimiento remoto		Seguimiento hospitalario		p
	Media	IC ₉₅	Media	IC ₉₅	
DASI	86,13	0,77 - 0,95	0,82	0,75 - 0,89	0,44
EQ5D (EVA)	69,50	64,89 - 74,10	68,30	64,78 - 71,81	0,68
DASI	23,10	21,20 - 25,10	21,07	19,50 - 22,60	0,10

La p corresponde a la prueba de diferencia de medias. EQ5D: EuroQoL-5D; EVA: Escala Visual Análoga; DASI: Índice de Actividad de Duke.

En el modelo de regresión logística construido para identificar factores asociados a la decisión de los pacientes de seguir uno u otro tipo de seguimiento (tabla 5), ninguna de las características de los pacientes disponibles ni su puntuación de calidad de vida en el momento de la elección se asoció a la decisión de optar por una u otra alternativa con los niveles de significación habituales ($p < 0,05$). El modelo retuvo como variables más explicativas la puntuación DASI al mes (la probabilidad de optar por la SR creció un 0,07% por cada punto adicional –empeoramiento– en el DASI) y el sexo (los hombres tuvieron una probabilidad mayor en algo más del doble que las mujeres de recibir SR) (ambas con $p > 0,10$). La capacidad explicativa del modelo fue muy discreta [Área Under Curve (AUC)=0,63] aunque la calibración fue correcta [$p(\chi^2 \text{ Hosmer-Lemeshow})$: 0,339]. Siguiendo el plan de análisis, las probabilidades predichas por este modelo se retuvie-

Tabla 6
Factores asociados a la puntuación en el EQ5D a los 6 meses (regresión lineal múltiple)

	Coef B	IC95 Coef B	p
Sexo mujer vs hombre	-0,0736	-0,1500; 0,0027	<0,001
Procedencia "Otros Servicios" vs urgencias	-0,0779	-0,1555; -0,0002	0,049
Síntomas: Angina vs síncope	-0,1321	-0,2682; 0,0039	0,057
Indicación: BAV vs enfermedad seno	0,1790	0,0905; 0,2675	<0,001
Indicación: Otras vs enfermedad seno	0,1954	0,0910; 0,2998	<0,001
EQ5D al mes por punto	0,4674	0,3595; 0,5753	<0,001
Constante	0,3875	0,2893; 0,4856	<0,001

$n=83$; r^2 : 0,686; $p < 0,001$; Variables no incorporadas al modelo por falta de significación estadística [$p(\text{enter}) > 0,05$ o $p(\text{remove}) > 0,10$]; *propensity score* respecto al tipo de seguimiento, modelo de marcapasos, puntuación en la escala DASI, grupo de edad, procedencia del servicio de cardiología (vs urgencias), síntomas de mareos o disnea (vs síncope), tipo de seguimiento.

BAV: Bloqueo aurículo-ventricular. EQ5D: EuroQoL-5D. DASI: Índice de Actividad de Duke

Tabla 5
Factores asociados a recibir seguimiento remoto (regresión logística)

	OR	IC ₉₅ OR	p
DASI 1 ^{er} mes por punto	1,07	0,99 - 1,16	0,10
Sexo hombre v. mujer	2,14	0,72 - 6,35	0,17
Constante	0,12	0,02 - 0,69	0,02

La p corresponde a la prueba de diferencia de medias. EQ5D: EuroQoL-5D; EVA: Escala Visual Análoga; DASI: Índice de Actividad de Duke.

ron para ajustar la regresión múltiple respecto a la puntuación final en el EQ5D (*propensity score matching*).

En el análisis multivariable (tabla 6), ser mujer (frente a hombre), la procedencia de otros servicios (vs urgencias) y los síntomas de angina (frente al síncope) empeoraron discretamente la puntuación en el EQ5D a los 6 meses, mientras que la indicación en bloqueo aurículo-ventricular y otras indicaciones (vs enfermedad del seno) y, sobre todo, la mejor puntuación al mes de la implantación, se asociaron a mejores puntuaciones en el EQ5D a los 6 meses en función de si el seguimiento fue remoto u hospitalario.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran, en primer lugar, la ausencia de diferencias en la calidad de vida a los 6 meses de seguimiento entre los participantes que tuvieron visitas programadas en el hospital y los que utilizaron el seguimiento remoto con dispositivos de transmisión electrónica. Los análisis secundarios apoyan este resultado al no encontrar diferencias entre ambos grupos en la CVRS valorada por el propio paciente (EVA) o en la capacidad funcional valorada por el DASI. Estos resultados son compatibles con los del estudio COMPAS¹¹, un ensayo clínico con selección aleatoria de 538 sujetos con implantes a SR o SH que utilizó el cuestionario SF-36, no encontrando diferencias entre ambos grupos en las puntuaciones de las dimensiones física (65 vs 67), psíquica (68 vs 71) y salud global (68 vs 71). En conjunto, estos resultados refuerzan la ausencia de diferencias en efectividad y se-

guridad del SR respecto al SH. Mientras que el estudio COMPAS no encontró una mejoría en la CVRS de los participantes –tanto del grupo intervención como del grupo control– entre el momento del reclutamiento (un mes antes del implante) y el final del seguimiento (18 meses en promedio)¹¹, en nuestro estudio los pacientes experimentaron una importante y significativa mejoría en las utilidades del EQ5D entre el momento del ingreso, al mes (tras el implante) y al final del seguimiento. La EVA del EQ5D se comportó de forma similar, con mejoras significativas entre las 3 mediciones, pero no así el DASI, que mostró puntuaciones muy cercanas en las 3 valoraciones realizadas. Las posibles explicaciones de estas diferencias entre estudios y entre los resultados ofrecidos por cada instrumento son muy especulativas e incluyen las diferencias en el entorno, en la sensibilidad de los cuestionarios y en el tiempo de seguimiento.

Los estudios que han evaluado el SR de dispositivos electrónicos implantables frente al SH, tanto marcapasos como desfibriladores automáticos implantables (DAI), le atribuyen una reducción de visitas médicas¹²⁻¹⁶, mejoras en seguridad^{11,17-24}, mayor satisfacción de los pacientes²⁵⁻²⁷ y, aunque apenas existen evaluaciones económicas, cierto potencial para producir ahorros²⁸⁻³⁰. Con todo, la mayor parte de estudios se refieren a DAI y prácticamente ninguno utilizó medidas de CVRS para valorar los resultados en pacientes con MP, a excepción del COMPAS. Pese al poco poder estadístico para su análisis, algunas de las variables secundarias de nuestro estudio sugieren cierta reducción del número de visitas y una capacidad de detección de eventos cardiovasculares al menos similar a la del grupo con sh.

La conclusión de no existir diferencias entre las dos alternativas de seguimiento viene matizada por algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio no aleatorizado en el que los participantes decidían el tipo de seguimiento junto al cardiólogo. Aunque no se encuentran diferencias entre grupos en las variables basales valoradas, es posible que las

haya en otras variables no observadas (nivel cultural, ruralidad/distancia al hospital, comorbilidad, fragilidad, etc.) que, a su vez, tuvieran influencia en el resultado final de CVRS (sesgo de indicación). Este aspecto se intentó abordar utilizando un ajuste multivariable por las características que determinaban la elección de uno u otro tipo de seguimiento (*propensity score matching*) pero el número de variables disponibles era limitado y es posible que no capturasen el efecto contextual de otras variables determinantes del resultado. En todo caso, la asignación consensuada con el paciente utilizada en nuestro estudio se aproxima a la práctica diaria y, previsiblemente, los resultados obtenidos serán más cercanos a los esperables en el mundo real que los obtenidos con aleatorización (mayor validez externa a expensas de menor validez interna). En segundo lugar, y en este mismo sentido, se trata de un ensayo clínico abierto en el que tanto pacientes como profesionales conocían en qué alternativa estaba incluido cada sujeto, un aspecto que potencialmente podría influir en sus comportamientos y en su respuesta a las mediciones. En tercer lugar, el número de pacientes seleccionados para participar en el estudio –derivado de los condicionantes de estudio unicéntrico y con un limitado número de implantes anuales– permite un escaso poder para detectar diferencias entre grupos. De hecho, el cálculo inicial sólo hubiera permitido detectar como significativas diferencias de 0,12 puntos en el resultado principal (3 veces mayores que la diferencia mínima clínicamente relevante en el EuroQoL-5D). El menor tamaño muestral final y las diferencias de número de sujetos en cada grupo habrán reducido algo más el poder estadístico real. Esto implica que pudieran existir diferencias relevantes entre ambas alternativas que no han podido ser detectadas en el actual estudio, aunque debe señalarse que la cercanía entre los valores de los resultados de ambos grupos en los diferentes análisis realizados, no sugiere la existencia de dichas diferencias.

En cuarto lugar, respecto a la generalización de los resultados a otros entornos, las

características de la población atendida fueron muy similares (en edad, sexo, síntomas e indicaciones) a las reportadas en el Registro Español de Marcapasos⁸, aspecto que apoya la posibilidad de generalización. Quinto, en cuanto al seguimiento, el estudio actual tuvo una duración relativamente corta (6 meses), por lo que los resultados podrían cambiar con un seguimiento a más largo plazo (actualmente continúa). Finalmente, no se analizaron los eventos infrecuentes (muertes, hospitalizaciones, abandonos por efectos adversos, etc.) al no disponer de poder estadístico para su análisis. No obstante, la mayor parte fueron analizados en el COMPAS¹¹, mostrando la equivalencia entre alternativas, incluso sugiriendo ciertas mejoras en los resultados clínicos de los sujetos con seguimiento remoto.

Teniendo en cuenta la incertidumbre derivada de las limitaciones reseñadas en el apartado anterior, el seguimiento remoto se configura como una opción equivalente al sh tradicional para mejorar la calidad de vida de los pacientes que reciben un marcapasos y, adicionalmente, reduce significativamente el número de visitas al hospital. En este contexto de equivalencia, la generalización de esta tecnología en nuestro entorno (recordemos que en 2013 supuso el 6% del total de implantes de mp¹) dependería sobre todo de su capacidad para reducir costes o cargas de trabajo para el Sistema Nacional de Salud y/o para los pacientes, factores que dependen no sólo de la tecnología empleada sino también de la organización del seguimiento adoptada por cada hospital, un aspecto —el organizativo— al que se le ha prestado muy escasa atención hasta la fecha.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a María Antonia Contreras, Antonia Soria, Belén Campos, Jesús Ramos y Sonia García de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Poniente, por su colaboración y apoyo en el desarrollo del proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coma-Samartín R, Cano Perez O, Pombo Jiménez M. Registro Español de Marcapasos. XI Informe Oficial de la Sección de Estimulación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (2013). *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(12):1024-38.
2. Maisel WH, Hauser RG, Hammill SC, Hauser RG, Ellenbogen KA, Epstein AE, et al. Recommendations from the Heart Rhythm Society Task Force on Lead Performance Policies and Guidelines: developed in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm*. 2009;6(6):869-85.
3. Perl S, Stiegler P, Rotman B, Prenner G, Lercher P, Anelli-Monti M, et al. Socio-economic effects and cost saving potential of remote patient monitoring (SAVE-HM trial). *Int J Cardiol*. 2013;169:402–407.
4. Varma N, Ricci RP. Telemedicine and cardiac implants: what is the benefit? *Eur Heart J*. 2013;34(25):1885-95.
5. Osca J, Sancho M, Navarro J, Cano O, Raso R, Castro J, et al. Fiabilidad técnica y seguridad clínica de un sistema de monitorización remota de dispositivos cardiacos antiarrítmicos. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(08):886-95.
6. De Cock C, Elders J, van Hemel M, van den Broek K, van Erven L, de Mol B, et al. Remote monitoring and follow-up of cardiovascular implantable electronic devices in the Netherlands. An expert consensus report of the Netherlands Society of Cardiology. *Neth Heart J*. 2012;20(2):53–65.
7. EuroQol Group. EuroQol . A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-208.
8. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)*. 1999;112(Supl 1):S79-86
9. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol*. 1989;64:651-4
10. Alonso J, Permanyer-Miralda G, Cascant P, Brotons C, Prieto L, Soler-Soler J. Measuring functional status of chronic coronary patients. Reliability, validity and responsiveness to clinical change of the reduced version of the Duke Activity Status Index (DASI). *Eur Heart J*. 1997;18(3):414-9.
11. Mabo P, Victor F, Bazin P, et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). *Eur Heart J*. 2011;33:1105–11.

12. Brugada P. What evidence do we have to replace in-hospital implantable cardioverter defibrillator follow-up? *Clin Res Cardiol.* 2006;95:III3-9
13. Heidbuchel H, Lioen P, Foulon S, Huybrechts W, Ector J, Willems R *et al.* Potential role of remote monitoring for scheduled and unscheduled evaluations of patients with an implantable defibrillator. *Europace.* 2008;10:351-7.
14. Santini M, Ricci RP, Lunati M, Landolina M, Perego GB, Marzegalli M *et al.* Remote monitoring of patients with biventricular defibrillators through the CareLink system improves clinical management of arrhythmias and heart failure episodes. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009;24:53-61
15. Masella C, Zanaboni P, Di Stasi F, Gilardi S, Ponzi P, Valsecchi S. Assessment of a remote monitoring system for implantable cardioverter defibrillators. *J Telemed Telecare.* 2008;14:290-4.
16. Lunati M, Gasparini M, Santini M, Landolina M, Perego GB, Pappone C *et al.* Follow-up of CRT-ICD: implications for the use of remote follow-up systems. Data from the InSync ICD Italian Registry. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31: 38-46.
17. Nielsen JC, Kottkamp H, Zabel M, Aliot E, Kretzner U, Bauer A *et al.* Automatic home monitoring of implantable cardioverter defibrillators. *Europace.* 2008;10: 729-35.
18. Lazarus A. Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators, and cardiac resynchronization therapy systems: analysis of a worldwide database. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30:S2-12.
19. Neuzil P, Taborsky M, Holy F, Wallbrueck K. Early automatic remote detection of combined lead insulation defect and ICD damage. *Europace.* 2008;10:556-7.
20. Ricci RP, Morichelli L, Santini M. Remote control of implanted devices through Home Monitoring technology improves detection and clinical management of atrial fibrillation. *Europace.* 2009;11:54-61.
21. Spencker S, Coban N, Koch L, Schirdewan A, Muller D. Potential role of home monitoring to reduce inappropriate shocks in implantable cardioverter defibrillator patients due to lead failure. *Europace.* 2009;11:483-8.
22. Halimi F, Clémenty J, Attuel P, Dessenne X, Amara W on behalf of the OEDIPE trial Investigators. Optimized post-operative surveillance of permanent pacemakers by home monitoring: the OEDIPE trial. *Europace.* 2008; 10:1392-99.
23. Ricci RP, Morichelli L, D'Onofrio A, Calò L, Vaccari D, Zanutto G, *et al.* Effectiveness of remote monitoring of CIEDs in detection and treatment of clinical and device-related cardiovascular events in daily practice: the HomeGuide Registry. *Europace.* 2013;15(7):970-7.
24. Folino AF, Breda R, Calzavara P, Borghetti F, Comisso J, Iliceto S, *et al.* Remote follow-up of pacemakers in a selected population of debilitated elderly patients. *Europace.* 2013;15(3):382-7.
25. Schoenfeld SH, Compton SJ, Mead RH, Weiss DN, Sherfese L, Englund J *et al.* Remote monitoring of implantable cardioverter defibrillators: a prospective analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:757-63.
26. Joseph GK, Wilkoff BL, Dresing T, Burkhardt J, Khaykin Y. Remote interrogation and monitoring of implantable cardioverter defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol.* 2004;11:161-6.
27. Marzegalli M, Lunati M, Landolina M, Perego GB, Ricci RP, Guenzati G *et al.* Remote monitoring of CRT-ICD: the multicenter Italian CareLink evaluation— ease of use, acceptance, and organizational implications. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:1259-64.
28. Fauchier L, Sadoul N, Kouakam C, Briand F, Chauvin M, Babuty D *et al.* Potential cost savings by telemedicine-assisted long-term care of implantable cardioverter defibrillator recipients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:S255-9.
29. Raatikainen MJ, Uusimaa P, van Ginneken MM, Janssen JP, Linnaluoto M. Remote monitoring of implantable cardioverter defibrillator patients: a safe, time-saving, and cost-effective means for follow-up. *Europace.* 2008;10:1145-51.
30. Zanaboni P, Landolina M, Marzegalli M, Lunati M, Perego GB, Guenzati G, *et al.* Cost-utility analysis of the EVOLVO study on remote monitoring for heart failure patients with implantable defibrillators: randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2013;15(5):e106.

ORIGINAL

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES QUE INICIAN TERAPIA INTENSIVA CON ESTATINAS PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ENFERMEDAD VASCULAR EN ESPAÑA

Diego Macías Saint-Gerons (1), César de la Fuente Honrubia (1), Diana González Bermejo (1), Dolores Montero (1), Miguel J Gil (1), Antonio Salvador Sanz (2), Fernando de Andrés-Trelles (3) y Ferrán Catalá-López (1).

(1) División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid. España.

(2) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

(3) Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. España.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Los datos para la realización de este trabajo son parte de la base de datos BIFAP gestionada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Los resultados, discusión y conclusiones de este estudio no representan en ningún modo la posición de la AEMPS respecto a este tema

RESUMEN

Fundamentos: Las nuevas recomendaciones respecto a la utilización de estatinas potentes y/o dosis altas (terapia intensiva) para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular se han basado en la extrapolación de los resultados de los ensayos clínicos. El objetivo fue describir el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes que inician tratamiento con estatinas para la prevención secundaria en España y estudiar qué factores determinan la utilización de estatinas en terapia intensiva.

Métodos: Estudio transversal a partir de 88.751 pacientes ≥ 45 años con enfermedad cardiovascular que iniciaron tratamiento con estatinas (enero 2007-diciembre 2011). Los tratamientos con dosis superiores a 40 mg/día de simvastatina (o estatina equipotente) se consideraron terapia intensiva. Se construyeron modelos de regresión logística multivariante con el fin de examinar la asociación de las variables relacionadas con la prescripción de terapia intensiva respecto al uso de la terapia moderada.

Resultados: Se identificó a 16.857 personas adultas que iniciaron tratamiento con estatinas para la prevención secundaria. Los factores predictores para el inicio de terapia intensiva fueron el año de prescripción, sexo masculino (odds ratio ajustada: 1,70; IC95%: 1,44-2,00), edad >75 años (1,39; 1,15-1,69), historia previa de enfermedad isquémica coronaria (1,71; 1,44-2,04), accidente isquémico transitorio de cualquier localización (1,24; 0,97-1,59), tabaquismo (1,62; 1,34-1,95), hipertensión (1,41; 1,20-1,65) y tratamiento reciente con fibratos (2,32; 1,27-4,26).

Conclusiones: La utilización de terapia intensiva con estatinas está determinada por el tipo de evento vascular previo y con la edad (>75 años, en los que el balance beneficio-riesgo podría ser discutible). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en función del c-LDL.

Palabras clave: Farmacoepidemiología. Utilización de medicamentos. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Dosificación. España.

Correspondencia

Diego Macías Saint-Gerons
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
Calle Campezo 1, Edificio 8, E-28022 Madrid, España/Spain
dmacias.sg@gmail.com

DOI:

ABSTRACT

Clinical-Epidemiological Profile of Patients Initiating Intensive Statin Therapy for the Secondary Prevention of Vascular Disease in Spain

Background: The new recommendations regarding the utilization of high potency statins (intensive therapy) for the treatment of cardiovascular disease have been based on the extrapolation of data coming from clinical trials. The objective is to describe the clinical-epidemiological profile of statin therapy users for the secondary prevention of cardiovascular disease in Spain and to examine the predictors for intensive therapy initiation.

Methods: Cross-sectional study from a sample of 88,751 patients aged ≥ 45 years-old with previous cardiovascular disease which initiated statin therapy between 1st January 2007 to 31st December 2011. Dose treatments >40 mg simvastatin daily (or equivalent dose if different statin) were considered intensive therapy treatment. Multivariable logistic regression models were built for dependent summary variables to examine the association between and the intensive therapy utilization (vs low-moderate intensity therapy).

Results: 16,857 adult patients receiving a first prescription of statin for the secondary prevention of cardiovascular diseases were identified. Predictors for intensive therapy initiation were year of statin prescription, male gender (adjusted OR: 1.70; 95%CI: 1.44-2.00), age >75 years-old (1.39; 1.15-1.69), previous history of coronary artery disease (1.71; 1.44-2.04), previous history of transient ischemic attack (1.24; 0.97-1.59), smoking (1.62; 1.34-1.95), hypertension (1.41; 1.20-1.65) and recent use of fibrates (2.32; 1.27-4.26).

Conclusions: The onset of intensive therapy with statins in secondary was determined by the type of vascular event and age (>75 years-old in which the risk benefit balance could be controversial). No statistically significant differences were found according to the LDL-c levels

Keywords: Pharmacoepidemiology, Drug utilization, HMG-CoA reductase inhibitors, dosage, Spain.

INTRODUCCIÓN

Las estatinas son un grupo de fármacos que han demostrado su eficacia en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular¹. Además, la introducción de genéricos junto con la disminución de los precios² han contribuido al aumento del consumo de estatinas en la última década³.

La estrategia terapéutica más agresiva de utilización de estatinas (terapia intensiva) consiste en el uso de nuevas estatinas dotadas de mayor capacidad para la reducción de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el uso de dosis altas. Este abordaje terapéutico podría haber aumentado desde la publicación de ensayos clínicos como el estudio Treating to New Targets study (TNT)⁴, en el que se concluye que la atorvastatina de 80 mg ofrece beneficios adicionales en la reducción de eventos cardiovasculares respecto a la atorvastatina de 10 mg⁴. Por otra parte, en la reciente revisión de las guías de práctica clínica europeas y americanas, se han incluido recomendaciones con énfasis en la utilización de la terapia intensiva con estatinas⁵⁻⁷, aunque también existe preocupación por el posible aumento del riesgo de reacciones adversas con la terapia intensiva^{8,9} que podría ser mayor en presencia de contraindicaciones o interacciones¹⁰.

Sin embargo, para la prevención secundaria son poco conocidos hasta la fecha los factores que determinan la utilización de terapia intensiva con estatinas –dosis más altas y/o estatinas más potentes– en lugar del uso de terapia de intensidad moderada con estatinas.

El objetivo principal del presente estudio de base poblacional fue conocer el perfil clínico y epidemiológico de las personas con historia previa de enfermedad cardíaca y/o vascular tratados con estatinas en España y explorar las variables que se asocian con la utilización de estatinas potentes y/o dosis altas (terapia intensiva) respecto al uso de una estrategia de tratamiento con estatinas menos agresiva pero más segura (terapia moderada),

así como la presencia de posibles contraindicaciones o interacciones medicamentosas, reflejando el uso en condiciones de práctica clínica habitual.

SUJETOS Y MÉTODO

Diseño del estudio y participantes. Se llevó a cabo un análisis transversal utilizando datos individuales procedentes de la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP), la cual es una base de datos poblacional longitudinal financiada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que, desde 2001 en adelante, contiene historias clínicas informatizadas de más de 4 millones de pacientes atendidos por más de 2.200 especialistas de atención primaria en España. La información disponible de manera anonimizada representa 20 millones de personas-año de seguimiento¹¹.

Se incluyó a todas las personas de ambos sexos mayores de 45 años, con historia previa de cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica (de acuerdo a la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP), con la primera prescripción de estatina entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2011 y que tuvieran al menos un año de seguimiento con su médico.

La fecha de la primera prescripción de estatina fue considerada como “fecha índice” del estudio (*index date*). Los pacientes se definieron como iniciadores de terapia moderada con estatinas si no tenían registrada la prescripción de ninguna estatina previa a la fecha índice. Por otra parte, se definió a los iniciadores de terapia intensiva con estatinas a los pacientes con una primera prescripción de estatina en terapia intensiva sin registro previo de ninguna estatina o bien si habían recibido una única prescripción a dosis moderada seguida de una segunda prescripción a dosis alta (titulación de dosis) y ninguna estatina previa a la fecha índice.

Clasificación de la exposición y covariables. A partir de la base de datos se obtuvo el uso de estatinas en la fecha índice [definidas según códigos del sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)]. La clasificación de la exposición se hizo de forma similar a otros estudios^{11,12}. Se consideró como expuestos a terapia intensiva a los sujetos con una dosis prescrita de simvastatina superior a 40mg/día o con una dosis diaria de otra estatina con capacidad equivalente para la reducción de los niveles plasmáticos de cLDL (atorvastatina ≥ 40 mg, fluvastatina >80 mg, lovastatina >80 mg, pitavastatina >4 mg, pravastatina >80 mg, rosuvastatina >5 mg)^{7,13}.

A partir de la historia clínica informatizada se obtuvieron las características sociodemográficas y clínicas de los sujetos, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal en kg/m² (IMC), presencia de comorbilidades crónicas relevantes (utilizando códigos CIAP, o comentarios de texto en la historia clínica), registradas como diabetes mellitus, hipotiroidismo, enfermedad renal (insuficiencia renal y/o proteinuria), hipertensión, hábito tabáquico e ingesta elevada de alcohol.

También se obtuvieron los valores lipídicos registrados hasta el mes previo a la fecha índice y se descartaron aquellos valores con una fecha registrada de 12 meses anterior a la fecha índice.

Se consideró colesterol elevado cuando el colesterol total (CT) era superior a 200 mg/dl^{11,14}; triglicéridos elevados si su valor era igual o mayor a 150 mg/dl¹⁵; bajo nivel de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) cuando los valores eran inferiores a 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres^{14,16}. Los niveles de cLDL se clasificaron en categorías según criterios para el inicio de tratamiento con estatinas: <130 mg/dl, 130-159,9 mg/dl, 160-189,9 mg/dl, y ≥ 190 mg/dl¹⁶.

Se obtuvo información de la medicación relevante que consumían los participantes, incluyendo diuréticos, antidiabéticos, vaso-

dilatadores, beta bloqueantes, inhibidores del sistema renina angiotensina y tiroxina. El uso previo de hipolipemiantes (fibratos, ezetimiba y otros como secuestrantes de ácidos biliares, omega-3, ácido nicotínico/ laropirant) fue clasificado como “uso actual” cuando existía una prescripción 30 días antes de la fecha índice, “uso reciente” con prescripción 30-60 días antes de la fecha índice y “uso pasado/no uso” en caso de prescripción con antigüedad mayor a 60 días o sin ninguna prescripción registrada.

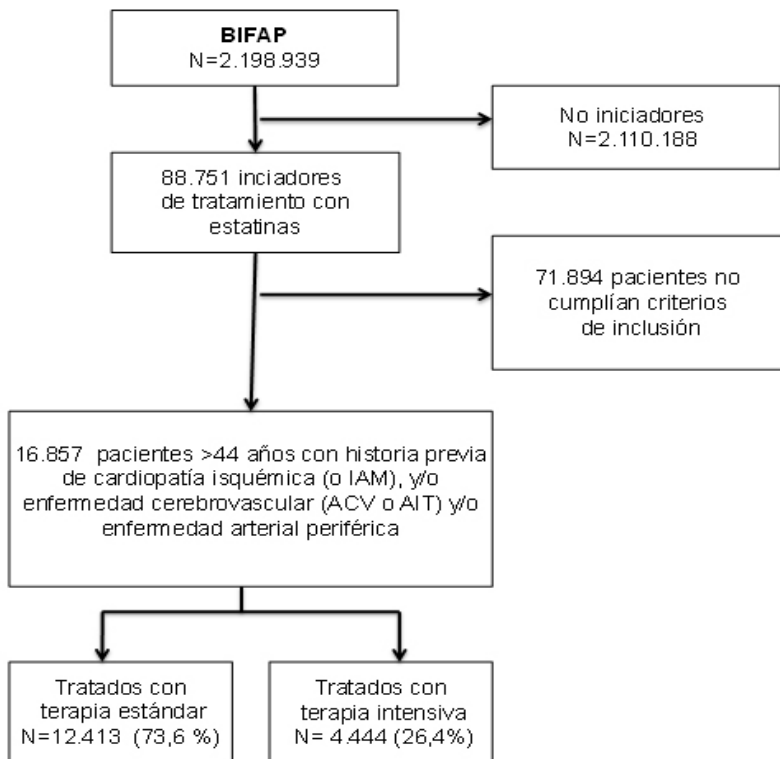
También se obtuvo información de medicamentos que pudiesen interactuar con las estatinas, teniendo en cuenta la vía metabólica de esta última (por ejemplo antagonistas del calcio, inductores del citocromo CYP3A4, inhibidores del citocromo CYP3A4 y ciclosporina)^{17,18}.

Análisis estadístico. Las características de los participantes se describieron utilizando proporciones. Además se construyeron modelos de regresión logística para las variables dependientes con el fin de evaluar su fuerza de asociación con la utilización de terapia intensiva con estatinas. Uno principal (modelo A) con los valores de lípidos de laboratorio y otro (modelo B) sin valores lipídicos. Se obtuvieron odds ratios (OR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%) para las distintas covariables utilizando el método de eliminación retrógrada (*backward elimination*), con una probabilidad de eliminación del 0,10 y una probabilidad de entrada para las variables significativas de 0,05. La bondad de ajuste se evaluó utilizando el test de Hosmer-Lemeshow y la capacidad de discriminación mediante el estadístico C. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el programa estadístico Stata 12.1 (Stata Corp, College Station, TX).

RESULTADOS

Se identificó a un total de 88.751 sujetos con una primera prescripción de estatina. Tras excluir a los pacientes en tratamiento para prevención primaria, se incluyó a 16.857 personas con

Figura 1
Diagrama de flujo del estudio



BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria

edad mayor o igual a 45 años, con antecedentes previos de enfermedad vascular o cardiovascular (figura 1). Las principales características de los pacientes se muestran en la tabla 1.

La edad media de los pacientes fue de 67,9 años y el 61,3% eran hombres, el 54,4% tenía historia previa de cardiopatía isquémica, el 33,9% de accidente cerebro vascular (ACV), el 13,0% de AIT, 13,2% enfermedad arterial periférica y el 5,4% presentaba adicionalmente insuficiencia cardíaca. Una gran proporción de los pacientes tenían factores de riesgo adicio-

nal, como CT elevado (70,3%), hipertensión arterial tratada (45,2%), sobrepeso/obesidad leve (33,6%), tabaquismo (27,1%), consumo elevado de alcohol (7,4%) o hipotiroidismo (6,0%). Eran iniciadores de terapia moderada 12.413 (73,6%) y 4.444 (26,4%) de terapia intensiva. Entre los primeros, las estatinas más utilizadas en el periodo de estudio fueron simvastatina (58,5% de los pacientes), atorvastatina (27,1%) y pravastatina (7,3%). Entre los iniciadores de terapia intensiva, las estatinas más utilizadas fueron atorvastatina (91,3%) y rosuvastatina (6,2%) (tablas 2 y 3).

Tabla 1
Características basales de los pacientes tratados con estatinas en prevención secundaria

	Iniciadores con terapia moderada n=12.413 (%)	Iniciadores con terapia intensiva n=4.444 (%)	Total iniciadores n=16.857 (%)
Edad (años)			
45-64	4.838 (38,98)	2.005 (45,12)	6.843 (40,59)
65-74	3.421 (27,56)	1.037 (23,33)	4.458 (26,45)
75-101	4.154 (33,46)	1.402 (31,55)	5.556 (32,96)
Sexo			
Mujeres	5.216 (42,02)	1.310 (29,48)	6.526 (38,71)
Hombres	7.197 (57,98)	3.134 (70,52)	10.331 (61,29)
Año			
2007	3.570 (28,76)	924 (20,79)	4.494 (26,66)
2008	3.100 (24,97)	981 (22,07)	4.081 (24,21)
2009	2.724 (21,94)	1.012 (22,77)	3.736 (22,16)
2010	1.880 (15,15)	965 (21,71)	2.845 (16,88)
2011	1.139 (9,18)	562 (12,65)	1.701 (10,09)
IMC (kg/m2)			
≤25	1.756 (18,73)	544 (18,19)	2.300 (18,60)
25,1-29,9	4.264 (45,49)	1.365 (45,65)	5.629 (45,53)
30-39,9	3.131 (33,40)	1.027 (34,35)	4.158 (33,63)
>40	222 (2,37)	54 (1,81)	276 (2,23)
N utilizada b (%)	9373 (75,51)	2.990 (67,8)	12.363 (73,34)
Tabaquismo			
Fumador	2.353 (24,85)	1.065 (34,07)	3.418 (27,14)
N utilizada b (%)	9.468 (76,28)	3.126 (70,34)	12.594 (74,71)
Consumo elevado de alcohol	875 (7,05)	364 (8,19)	1.239 (7,35)
Enfermedad isquémica coronaria	6.500 (52,36)	2.676 (60,22)	9.176 (54,43)
Insuficiencia cardiaca	709 (5,71)	206 (4,64)	915 (5,43)
Accidente cerebrovascular	4.243 (34,18)	1.465 (32,97)	5.708 (33,86)
Accidente isquémico transitorio	1.624 (13,08)	563 (12,67)	2.187 (12,97)
Enfermedad arterial periférica	1.807 (14,56)	419 (9,43)	2.226 (13,21)
Hipertensión	7.859 (63,31)	2.495 (56,14)	10.354 (61,42)
Tratada	5.612 (45,21)	2.002 (45,05)	7.614 (45,17)
Diabetes mellitus	4.091 (32,96)	1.149 (25,86)	5.240 (31,09)
Tratada	2.565 (20,66)	828 (18,63)	3.393 (20,13)
Hipotiroidismo^a	810 (6,53)	204 (4,59)	1.014 (6,02)
Enfermedad renal	698 (5,62)	193 (4,34)	891 (5,29)
Proteinuria	156 (1,26)	45 (1,01)	201 (1,19)
CT elevado	3.487 (71,84)	977 (65,39)	4.464 (70,32)
N utilizada b (%)	4.854 (39,10)	1.494 (33,62)	6.348 (37,66)
cLDL(mg/dl)			
<130	1.501 (34,29)	544 (38,91)	2.045 (35,41)
130-159,9	1.588 (36,28)	486 (34,76)	2.074 (35,91)
160-189,9	950 (21,70)	299 (21,39)	1.249 (21,63)
≥190	338 (7,72)	69 (4,94)	407 (7,05)
N utilizada b (%)	4.377 (35,26)	1.398 (31,46)	5.775 (34,26)
Triglicéridos elevados	1.506 (32,47)	464 (32,81)	1.970 (32,55)
N utilizada b (%)	4.638 (37,36)	1.414 (31,82)	6.052 (35,90)
Bajo cHDL	1.353 (29,05)	457 (31,37)	1.810 (29,60)
N utilizada b (%)	4.657 (37,52)	1.457 (32,79)	6.114 (36,27)
Medicación cardiovascular			
ACE inh/ARBs	6.685 (53,85)	2.782 (62,60)	9.467 (56,16)
Antiagregantes	8.021 (64,62)	3.828 (86,14)	11.849 (70,29)
Beta bloqueantes	3.708 (29,87)	1.936 (43,56)	5.644 (33,48)
Diuréticos	3.345 (26,95)	1.047 (23,56)	4.392 (26,05)
Vasodilatadores	481 (3,87)	163 (3,67)	644 (3,82)
Antidiabéticos			
Insulina	674 (5,43)	222 (5,00)	896 (5,32)
Antidiabéticos orales	2.368 (19,08)	784 (17,64)	3.152 (18,70)
Hipolipemiantes			
Fibratos			
Uso concomitante	230 (1,85)	95 (2,14)	325 (1,93)
Uso reciente	84 (0,68)	37 (0,83)	121 (0,72)
Uso pasado/no uso	12.099 (97,47)	4.312 (97,03)	16.411 (97,35)
Ezetimiba			
Uso concomitante	69 (0,56)	43 (0,97)	112 (0,66)
Uso reciente	11 (0,09)	1 (0,02)	12 (0,07)
Uso pasado/no uso	12.333 (99,36)	4.400 (99,01)	16.733 (99,26)

**Tabla 1
continuación**

	Iniciadores con terapia moderada n= 12.413	Iniciadores con terapia intensiva n= 4.444	Total iniciadores n=16.857
Otros hipolipemiantes			
Uso concomitante	54 (0,44)	27 (0,61)	81 (0,48)
Uso reciente	10 (0,08)	4 (0,09)	14 (0,08)
Uso pasado/no uso	12.349 (99,48)	4.413 (99,30)	16.762 (99,43)
Interacciones potenciales (concomitante)			
Antagonistas del calcio	2.124 (17,11)	608 (13,68)	2.732 (16,21)
Ciclosporina	11 (0,09)	2 (0,05)	13 (0,08)
Inductores CYP3A4	4 (0,03)	2 (0,05)	6 (0,04)
Inhibidores CYP3A4	795 (6,40)	248 (5,58)	1.043 (6,19)

^a En tratamiento con tiroxina. ^b Número de pacientes con valores de laboratorio válidos para el análisis.

**Tabla 2
Dosis y tipo de estatina utilizada en régimen de terapia intensiva en el periodo de estudio**

Tipo de estatina (dosis diaria)	Año					Periodo 2007-2011
	2007	2008	2009	2010	2011	
Atorvastatina ≥40 mg	903 (97,73)	954 (97,25)	944 (93,28)	806 (83,52)	451 (80,25)	4.058 (91,32)
Fluvastatina >80 mg	2 (0,22)	2 (0,20)	2 (0,20)	2 (0,21)	0 (0,00)	8 (0,18)
Lovastatina >80 mg	1 (0,11)	2 (0,20)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (0,07)
Pravastatina >80 mg	3 (0,32)	1 (0,10)	1 (0,10)	2 (0,21)	0 (0,00)	7 (0,16)
Rosuvastatina >5 mg	-	-	39 (3,85)	140 (14,51)	96 (17,08)	275 (6,19)
Simvastatina >40 mg	15 (1,62)	22 (2,24)	26 (2,57)	13 (1,35)	5 (0,89)	81 (1,82)
Simvastatina/Ezet ≥20/10 mg	-	-	-	2 (0,21)	10 (1,78)	12 (0,27)
Total terapia intensiva	924 (20,79)	981 (22,07)	1.012 (22,77)	965 (21,71)	565 (12,65)	4.444 (100,00)

**Tabla 3
Dosis y tipo de estatina utilizada en régimen de terapia moderada en el periodo de estudio**

Tipo de estatina (dosis diaria)	Año					Periodo 2007-2011
	2007	2008	2009	2010	2011	
Atorvastatina <40 mg	1.020 (28,57)	827 (26,68)	782 (28,72)	512 (27,23)	312 (27,40)	3.368 (27,81)
Fluvastatina ≤80 mg	216 (6,05)	147 (4,74)	110 (4,04)	52 (2,77)	6 (0,53)	531 (4,28)
Lovastatina ≤80 mg	75 (2,10)	44 (1,42)	30 (1,10)	20 (1,06)	2 (0,18)	171 (1,38)
Pitavastatina ≤4 mg	-	-	-	-	19 (1,67)	19 (0,15)
Pravastatina ≤80 mg	370 (10,36)	262 (8,45)	139 (5,10)	88 (4,68)	5 (0,48)	910 (7,33)
Rosuvastatina ≤5 mg	-	-	9 (0,33)	37 (1,97)	26 (2,28)	72 (0,58)
Simvastatina ≤40 mg	1.889 (52,91)	1.820 (58,71)	1.654 (60,72)	1.171 (62,29)	723 (63,48)	7.257 (58,46)
Total terapia moderada	3.570 (28,76)	3.100 (24,97)	2.724 (21,94)	1.880 (15,15)	1.139 (9,18)	12.413 (100,00)

Tabla 4
Modelos de regresión logística multivariante:
factores asociados al inicio con terapia intensiva con estatinas

	Modelo A		Modelo B	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Edad (años)				
45-64	referencia		referencia	
65-74	0,98	0,80-1,19	0,90	0,80-1,01
75-101	1,39	1,15-1,69	1,22	1,09-1,37
Sexo (hombre)	1,70	1,44-2,00	1,73	1,57-1,90
Enfermedad isquémica coronaria	1,71	1,44-2,04	1,54	1,34-1,76
Accidente cerebrovascular	-	-	1,20	1,05-1,37
Accidente isquémico transitorio	1,24	0,97-1,59	1,22	1,05-1,42
Enfermedad arterial periférica	0,71	0,55-0,91	0,68	0,57-0,80
Año de prescripción de la estatina				
2007	referencia		referencia	
2008	1,41	1,11-1,78	1,19	1,04-1,36
2009	1,59	1,26-2,01	1,43	1,25-1,63
2010	1,99	1,56-2,54	1,95	1,70-2,23
2011	1,98	1,49-2,63	1,82	1,55-2,14
Fumador	1,62	1,34-1,95	1,50	1,35-1,67
Hipertensión (tratada)	1,41	1,20-1,65	1,21	1,10-1,32
Proteinuria	0,46	0,22-0,95	-	-
Insuficiencia renal	-	-	0,79	0,65-0,97
Uso de hipolipemiantes				
Ezetimiba				
- uso pasado/no uso	referencia		referencia	
- uso reciente	-	-	0,45	0,05-3,81
- uso concomitante	-	-	1,84	1,08-3,15
Fibratos				
- uso pasado/no uso	referencia		referencia	
- uso reciente	2,32	1,27-4,26		
- uso concomitante	1,00	0,60-1,66		
Interacciones				
Antagonistas del calcio	0,77	0,63-0,95	0,78	0,69-0,88
Inductores enzimáticos	-	-	8,59	0,76-96,92

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.
 a Modelo A (principal): n=3.987. P(Hosmer-Lemeshow): 0,09 variables no significativas con p<0,05 para entrada y p≥0,10 para salida, ACV, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, hipotiroidismo, diabetes mellitus (tratada), IMC, alcoholismo, niveles de cLDL, CT elevado, bajo HDL, triglicéridos elevados, uso de ezetimiba, uso de “otros hipolipemiantes”, inhibidores del CYP3A4. Los inductores enzimáticos y ciclosporina no pudieron ser evaluados por colinealidad del modelo.
 b Modelo B (Sin valores lipídicos): n=11.200. P(Hosmer-Lemeshow): 0,52 variables no significativas con p<0,05 para entrada y p≥0,10 para salida: diabetes mellitus (tratada), proteinuria, IMC, hipotiroidismo, insuficiencia cardíaca, alcoholismo, uso de fibratos, uso de “otros hipolipemiantes”, inhibidores del CYP3A4, ciclosporina.

En términos relativos, la utilización de terapia intensiva respecto al uso de la moderada aumentó durante el periodo de estudio, pasando del 20,6% en el año 2007 al 33,0% en 2011.

La tabla 4 muestra los resultados de los modelos de regresión logística con los factores que se asociaron al inicio con terapia

intensiva respecto a la moderada. El análisis univariante se presenta en la tabla 5. Los predictores para el inicio de terapia intensiva identificados en el modelo principal fueron el año de prescripción, ser hombre (OR ajustada: 1,70; IC95%: 1,44-2,00), tener más de 75 años (1,39; 1,15-1,69), tener historia previa de enfermedad isquémica coronaria (1,71;

Tabla 5
Análisis de regresión logística univariante:
factores asociados al inicio con terapia
intensiva con estatinas

Variable	Odds ratio	IC95%
Edad en años		
45-64	Referencia	
65-74	0,73	0,67-0,80
75-110	0,81	0,75-0,88
Sexo (hombre)	1,73	1,61-1,87
Enfermedad isquémica coronaria	1,38	1,28-1,48
IMC		
≤25	0,97	0,86-1,08
25,1-29,9	Referencia	
30-39,9	1,02	0,93-1,12
Fumador	1,56	1,43-1,71
Consumo elevado de alcohol	1,18	1,04-1,34
Accidente cerebrovascular	0,95	0,88-1,02
Accidente isquémico transitorio	0,96	0,87-1,07
Enfermedad arterial periférica	0,61	0,55-0,68
Hipertensión tratada	0,99	0,93-1,06
Diabetes mellitus tratada	0,88	0,81-0,96
Hipotiroidismo	0,69	0,59-0,81
CT elevado	0,74	0,65-0,84
cLDL(mg/dl)		
<130	Referencia	
130-159,9	0,84	0,73-0,97
160-189,9	0,87	0,74-1,02
≥190	0,56	0,43-0,74
Triglicéridos elevados	1,02	0,89-1,15
Bajo HDL	1,12	0,98-1,27
Año de prescripción de la estatina		
2007	Referencia	
2008	1,22	1,10-1,35
2009	1,44	1,30-1,59
2010	1,98	1,78-2,21
2011	1,91	1,68-2,16
Hipertensión tratada	0,99	0,93-1,06
Proteinuria	0,80	0,58-1,12
Insuficiencia renal	0,76	0,65-0,90
Uso de hipolipemiantes		
Ezetimiba		
- uso pasado/no uso	Referencia	
- uso reciente	0,25	0,03-1,97
- uso concomitante	1,75	1,19-2,56
Fibratos		
- uso pasado/no uso	Referencia	
- uso reciente	1,24	0,84-1,82
- uso concomitante	1,16	0,91-1,48
Otros		
- uso pasado/no uso	Referencia	
- uso reciente	1,12	0,35-3,57
- uso concomitante	1,40	0,88-2,22
Interacciones		
Antagonistas del calcio	0,77	0,70-0,85
Inductores enzimáticos	1,40	0,26-7,63
Inhibidores enzimáticos	0,86	0,75-1,00
Ciclosporina	0,51	0,11-2,29

1,44-2,04) o de AIT (1,24; 0,97-1,59), tabaquismo (1,62; 1,34-1,95), hipertensión tratada (1,41; 1,20-1,65) y tratamiento previo con fibratos (2,32; 1,27-4,26).

Los predictores que encontró el modelo principal fueron similares al modelo sin valores lipídicos (Modelo B). Sin embargo, en éste último se encontraron como predictores adicionales del inicio con terapia intensiva la historia previa de ACV (OR ajustada: 1,20; IC95%:1,05-1,37), y el uso concomitante de ezetimiba (1,84; 1,08-3,15).

Los modelos mostraron una moderada bondad de ajuste que fue mayor en el principal y ambos mostraron una discreta capacidad discriminativa (C-estadístico: 0,66 en el modelo principal y 0,64 en el modelo sin valores lipídicos).

DISCUSIÓN

En este estudio con más de 16 mil pacientes con antecedentes de enfermedad vascular y/o cardiaca atendidos ambulatoriamente, el tipo de acontecimiento vascular fue determinante para iniciar la utilización de terapia intensiva. Así, la historia previa de cardiopatía isquémica o accidente cerebral isquémico transitorio, se asociaron con el inicio del tratamiento con terapia intensiva, mientras que la historia previa de enfermedad arterial periférica se asoció con la utilización de terapia moderada. La proporción de hipercolesterolemia al inicio del tratamiento con estatinas para la prevención secundaria fue mayor que la estimada para la población general española (50,5%)¹⁹. En distintas guías de práctica clínica se recomienda el inicio del tratamiento con terapia intensiva (o dosis altas) en los pacientes con cardiopatía isquémica y síndrome coronario agudo^{1,7,16,20} o antes del procedimiento de intervención coronaria percutánea⁵, y la mayor parte de los ensayos clínicos realizados con terapia intensiva se han llevado a cabo en pacientes con historia previa de enfermedad coronaria, IAM o angina inestable^{4,8,21,22}. La terapia intensiva ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas en pacientes con síndrome coronario agudo^{9,18}. Sin embargo, en distintos ensayos

realizados en pacientes con historia previa de cardiopatía isquémica o IAM, la mortalidad por todas las causas no tuvo diferencias estadísticamente significativas en los sujetos tratados con terapia intensiva respecto a los tratados con terapia moderada^{4,8,22}.

En el ensayo *The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL), que incluía pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular tratados con atorvastatina 80 mg respecto a placebo, se observó un efecto protector de la terapia intensiva para los ictus de naturaleza isquémica, pero por el contrario se asociaba a mayor riesgo de ictus de tipo hemorrágico²³. Diversos estudios epidemiológicos sugieren una asociación entre niveles bajos de colesterol y riesgo de hemorragia cerebral²⁴. En nuestro estudio el inicio de terapia intensiva con estatinas se asoció con historia previa de AIT.

El tabaquismo y la hipertensión se asociaron con la terapia intensiva, sin embargo no se hallaron diferencias estadísticamente significativas para el inicio de terapia intensiva en función del IMC o la diabetes (tratada con insulina o antidiabéticos orales).

La utilización de terapia intensiva se asoció con ser mayor de 75 años en comparación con la mediana edad (45/64 años). Existe controversia sobre el comienzo de tratamiento con estatinas en pacientes de edades muy avanzadas²⁵ y algunos estudios encuentran una asociación inversa entre los niveles lipídicos y en la enfermedad cardiaca en pacientes de más 80 años de edad²⁶. Un metaanálisis de cinco ensayos clínicos aleatorizados que comparaban terapia intensiva con la moderada en pacientes con enfermedad coronaria de 65 a 85 años, encontró reducción de infarto (no mortal) e ictus pero no halló diferencias en la mortalidad cardiovascular o en la mortalidad por todas las causas²⁷. Por otra parte, la generalización de los resultados en personas muy ancianas a partir de los ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha con terapia intensiva es cuestionable, porque la mayoría

excluyeron la participación de mayores de 80 años^{4,8,23}. De acuerdo con un estudio de cohortes retrospectivo con 18.311 pacientes ancianos (edad media 77) que padecían síndrome coronario agudo, la terapia intensiva no ofrecería un beneficio adicional (en términos de una disminución de las rehospitalizaciones o la mortalidad) respecto a la terapia moderada²⁷. En la última actualización de las guías de práctica clínica estadounidenses no se recomienda el tratamiento con terapia intensiva en pacientes con edades muy avanzadas⁶.

Al igual que en otros estudios^{11,29,30}, la fecha de prescripción de la estatina fue un predictor importante de la probabilidad para la prescripción de terapia intensiva. Esto podría deberse a la fecha de publicación de los principales ensayos clínicos realizados con terapia intensiva o al abaratamiento del uso de dosis altas que ha supuesto la aparición de genéricos². No obstante, cabe destacar que al inicio del periodo de estudio, la atorvastatina suponía el 98% de las prescripciones en el grupo de terapia intensiva pero, paradójicamente, se ha sustituido en parte por rosuvastatina, que no dispone de genérico (comercializada a finales del año 2008) y que ha supuesto el 17% de las prescripciones de terapia intensiva en 2011.

La enfermedad arterial periférica se asoció con el uso de dosis moderadas. Ya en el ensayo clínico del *Heart Protection Study Collaborative Group*, llevado a cabo con terapia moderada (simvastatina 40 mg) respecto a placebo en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial periférica, se encontró beneficio clínico³¹. Cabe destacar que en las guías europeas para la prevención de la enfermedad cardiovascular 2012 se recomienda (clase I nivel de evidencia A) tratar a los pacientes con enfermedad arterial periférica como si fuesen pacientes de alto riesgo cardiovascular, ya que se considera una condición con riesgo equivalente al de la enfermedad coronaria¹⁶. En este caso la interpretación de la evidencia procedente de los ensayos clínicos que comparaban terapia intensiva

respecto a la terapia moderada^{4,22} puede verse limitada por el menor porcentaje de pacientes con historia previa de enfermedad arterial periférica incluidos en los estudios, y/o la potencia estadística para encontrar diferencias³².

En este estudio la proteinuria se asoció al uso de terapia moderada (protección frente a la terapia intensiva). El uso de estatinas potentes como rosuvastatina se ha asociado con el aumento del riesgo de proteinuria en dos ensayos clínicos³³. Por otra parte, recientemente se ha encontrado un aumento de riesgo de daño renal agudo en pacientes tratados con altas dosis de estatina respecto a los tratados con dosis bajas en un estudio llevado a cabo con distintas bases de datos³⁴.

Por último, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto al uso de terapia moderada o intensiva en función de los niveles de lípidos, a diferencia de otro estudio similar de utilización de estatinas en el que los valores elevados de cLDL se asociaron con el inicio de la terapia intensiva para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular¹¹. Una de las características de la terapia intensiva es la disminución abrupta de los niveles de cLDL³⁵. Sin embargo, en pacientes con enfermedad coronaria establecida, la terapia intensiva ha demostrado ser más beneficiosa que la terapia moderada en la prevención de infarto con independencia de los niveles de cLDL¹⁰. Las guías europeas de práctica clínica recomiendan el inicio del tratamiento con estatinas con independencia de la cifra basal de cLDL para los pacientes con cardiopatía isquémica⁵ y en la última actualización de la guía estadounidense la selección de la terapia intensiva en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente sería también independiente del nivel basal de cLDL⁶.

Este estudio no está exento de limitaciones potenciales. En primer lugar, el número de valores de laboratorio válidos para el análisis condicionó la potencia estadística del modelo principal y, por otra parte, la población con valores de test de laborato-

rio disponibles podría ser entendida como una muestra altamente seleccionada con un comportamiento diferente al resto. Con el fin de examinar este aspecto, se llevó a cabo un análisis adicional con un modelo sin los valores de laboratorio de lípidos pero con una mayor muestra poblacional (Modelo B), siendo los resultados similares a los del análisis para el modelo principal (Modelo A). En segundo lugar, como en toda base de datos de atención primaria siempre pueden existir limitaciones debidas a una recogida incompleta de datos, prescripciones o información no recogida sobre factores de confusión, etcétera. En particular, no existía información sobre estilos de vida como dieta o actividad física, historia familiar de enfermedad cardiovascular o presencia de dislipemias genéticas que podrían influir en el patrón de uso de estos medicamentos.

Para minimizar el posible sesgo en los valores de lípidos en el caso de prescripciones de estatinas no registradas durante el ingreso hospitalario (ámbito perioperatorio) se tuvieron en cuenta los valores lipídicos registrados hasta el mes previo a la fecha índice.

Por último, se desconocen las recomendaciones concretas que se siguieron para la prescripción de estatinas y/o la posible adherencia a las guías de práctica clínica^{36,37}, no pudiendo descartarse totalmente el sesgo de indicación.

Sin embargo, a fin de minimizar posibles sesgos, los resultados se ajustaron en función de variables relacionadas con la prescripción de estatinas, incluyendo comorbilidades que pudieran causar dislipemia secundaria, como el hipotiroidismo, o contraindicaciones y potenciales interacciones con otros medicamentos.

Uno de cada cuatro pacientes inició el tratamiento con estatinas como prevención secundaria de enfermedad vascular utilizando terapia intensiva. El uso de la terapia intensiva ha aumentado en los últimos años lo que ha estado determinado por el tipo de evento vascular previo. Otros factores como ser varón, fumador o hipertenso también se asociaron con el uso de terapia

intensiva. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la prescripción de terapia intensiva o moderada en función del valor del cLDL. Tampoco se hallaron diferencias significativas en la presencia de contraindicaciones, uso concomitante de fibratos u otros medicamentos que podrían interaccionar en mayor medida con la terapia intensiva (por ejemplo inhibidores CYP3A4). Sin embargo, la terapia intensiva se asoció más con ser mayor de 75 años, sujetos en los que el balance beneficio riesgo podría ser discutible.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la excelente colaboración de los Médicos participantes en la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP).

BIBLIOGRAFÍA

- Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Villar Álvarez F, Navarro Pérez J, Lobos-Bejarano JM, Ortega Sánchez-Pinilla R, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2012;44 Supl 1:3-15.
- Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, Ridao M, Peiró S. When are statins cost-effective in cardiovascular prevention? A systematic review of sponsorship bias and conclusions in economic evaluations of statins. *PLoS One*. 2013;8:e69462.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio de uso de medicamentos. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2013. [Citado 1 septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/gl/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/hipolipemiantes-2000-2012.pdf>
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
- Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Guía de Práctica Clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:135.e1-e81.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. *J Am Coll Cardiol*. 2013; S0735-1097:06028-2.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE Clinical guideline 181. London: NICE; 2014. [Citado 1 febrero 2015]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/guidance-lipid-modification-cardiovascular-risk-assessment-and-the-modification-of-blood-lipids-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease-pdf>
- Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH). *Lancet*. 2010;376:1658-69.
- Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther*. 2007;29:253-60.
- Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2008;178:576-84.
- Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, Montoro Corominas D, Gil MJ, de Andrés-Trelles F, Catalá-López F. Standard and intensive lipid-lowering therapy with statins for the primary prevention of vascular diseases: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:99-108.
- Molnar AO, Coca SG, Devereaux PJ, Jain AK, Kitchlu A, Luo J, et al. Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(5):939-46. Food and Drug Administration. FDA Drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. 2011 [Citado 1 Septiembre 2014]. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.

15. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association *Circulation*. 2011;123:2292-333.
16. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology¹, European Association of Echocardiography, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, European Heart Rhythm Association, Heart Failure Association, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Aug;19(4):585-667.
17. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8:373-418.
18. Mostaza JM, Lahoz C, Morales-Olivas F, Pinto X, Tranche S, Suarez-Tembra et al. Riesgo de interacciones farmacológicas por la coadministración de estatinas con fármacos metabolizados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450: estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico. *Med Clin (Barc)*. 2014 Nov 18;143(10):427-32.
19. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010, el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(6):551-8
20. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Guideline No 97. Edinburgh: SIGN, 2007. [Citado 1 septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>
21. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
22. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.
23. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
24. Lee SH, Bae HJ, Yoon BW, Kim H, Kim DE, Roh JK. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions. *Stroke*. 2002; 33:2845-9.
25. Desai DA, Zakaria S, Ouyang P. Initiation of statin therapy: are there age limits? *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:17-25
26. Savoie I, Kazanjian A. Utilization of lipid-lowering drugs in men and women a reflection of the research evidence? *J Clin Epidemiol*. 2002;55:95-101.
27. Yan YL, Qiu B, Hu LJ, Jing XD, Liu YJ, Deng SB et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69: 2001-9.
28. Choudhry NK, Levin R, Winkelmayr WC. Statins in elderly patients with acute coronary syndrome: an analysis of dose and class effects in typical practice. *Heart*. 2007;93:945-51
29. Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, de Andrés-Trelles F, Catalá-López F. Prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares con estatinas en pacientes con diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2014. pii: S0025-7753(14)00341-8. doi: 10.1016/j.medcli.2014.05.001
30. Javed U, Deedwania PC, Bhatt DL, Cannon CP, Dai D, Hernandez AF, et al. Use of intensive lipid-lowering therapy in patients hospitalized with acute coronary syndrome: an analysis of 65,396 hospitalizations from 344 hospitals participating in Get With The Guidelines (GWTG). *Am Heart J*. 2010;160:1130-6.
31. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007;45:645-654;
32. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108:1481-6.
33. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:11-28.
34. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013; 346:f880.

35. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.

36. Royo-Bordonada MÁ, Lobos JM, Brotons C, Villar F, de Pablo C, Armario P, et al. El estado de la prevención cardiovascular en España. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142(1):7-14. doi: 10.1016/j.medcli.2012.09.046.

37. Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Librero J, Ausejo-Segura M, Suárez-Alemán C, Molina-López T, et al; Grupo IUM-SNS. Análisis poblacional por áreas de salud de las variaciones en consumo, precio y gasto de medicamentos cardiovasculares en 8 comunidades autónomas, España, 2005. *Rev Esp Salud Publica*. 2010 Jul-Aug;84(4):389-407.

ORIGINAL

VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DEL CUESTIONARIO

PHYSICIAN READINESS TO MANAGE INTIMATE PARTNER VIOLENCE SURVEY (PREMIS) (*)

Carmen Vives Cases (1, 2, 3), Jordi Torrubiano Domínguez (2,4), Mercedes Carrasco Portiño (2,5), Eva Espinar-Ruiz (6), Diana Gil-González (1,2,3) e Isabel Goicolea (2,7).

(1) Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad de Alicante.

(2) Grupo de Investigación de Salud Pública. Universidad de Alicante.

(3) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

(4) Departamento de Estadística. Universidad Miguel Hernández. Elche.

(5) Departamento de Obstetricia y Puericultura. Facultad de Medicina. Universidad de Concepción. Chile.

(6) Departamento de Sociología II. Universidad de Alicante.

(7) Departamento de Epidemiología y Salud Global. Universidad Umea. Suecia.

(*) Este estudio forma parte del proyecto de investigación *Violencia contra las mujeres en la pareja y respuestas de los profesionales de atención primaria de salud de España*, financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad y el Instituto Carlos III (PI13/00874) para el periodo 2014-2016. También recibió el apoyo económico de COFAS (*COFUND action within the Marie Curie Action People, in the Seventh Framework program and the Swedish Council for Working Life and Social Research/FAS-Forskningsradet för arbetsliv och socialvetenskap*).

RESUMEN

Fundamentos: El *Physician Readiness to Manage Intimate Partner Violence Survey* (PREMIS) es uno de los cuestionarios más completos en el contexto internacional para la valoración de la capacidad de respuesta frente a la violencia del compañero íntimo por los profesionales de Atención Primaria de Salud. El objetivo de este estudio fue determinar la fiabilidad, consistencia interna y validez de constructo de la versión española de este cuestionario.

Métodos: Tras la traducción, retrotraducción y valoración de la validez de contenido del cuestionario, se distribuyeron en una muestra de 200 profesionales de medicina y enfermería de 15 centros de atención primaria de 4 Comunidades Autónomas en 2013 (Comunidad Valenciana, Castilla León, Murcia y Cantabria). Se calcularon los coeficientes alfa de Cronbach, los de correlación intraclase y rho de Spearman (test-retest).

Resultados: la versión española del PREMIS incluyó 64 ítems. El coeficiente α de Cronbach fue superior a 0,7 o muy cercano a ese valor en la mayoría de los índices. Se obtuvo un coeficiente de correlación intraclase de 0,87 y un coeficiente de Spearman de 0,67 que muestran una fiabilidad alta. Todas las correlaciones observadas para la escala de opiniones, la única tratada como estructura factorial en el cuestionario PREMIS, fueron superiores a 0,30.

Conclusiones: el PREMIS en español obtuvo una buena validez interna, alta fiabilidad y capacidad predictiva de las prácticas auto-referidas por médicos(as) y enfermeros(as) frente a casos de violencia del compañero íntimo en centros de atención primaria.

Palabras clave: Actitudes personal sanitario. Características psicométricas, Fiabilidad. Violencia conyugal. Cuestionarios. Validación.

Correspondencia

Carmen Vives Cases
Carretera San Vicente del Raspeig s/n.
Edificio de Ciencias Sociales, Sótano.
Dpto. de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública, e Historia de la Ciencia.
Universidad de Alicante
carmen.vives@ua.es

DOI:

ABSTRACT

Validation of the Spanish Version of Physician Readiness to Manage Intimate Partner Violence Survey (PREMIS)

Background: At the international level PREMIS – “Physician Readiness to Manage Intimate Partner Violence Survey”- is amongst the most comprehensive instruments to evaluate primary health care professionals’ readiness. The aim of this study is to assess the reliability, internal consistency and construct validity of the Spanish version of this questionnaire.

Methods: After translation, back translation and assessment of content validity of the questionnaire, 200 questionnaires were distributed to medical doctors and nurses working in 15 primary health care centres located in 4 autonomous regions (Comunidad Valenciana, Castilla León, Murcia, Cantabria), in 2013. Cronbach’s alpha, intraclass correlation and rho Spearman coefficients were calculated.

Results: the Spanish version of PREMIS encompasses 64 items. Cronbach’s alpha coefficient was greater than or close to 0.7 in most of indices. Intraclass correlation coefficient of 0.87 and Spearman coefficient of 0.67 showed a high reliability. All correlations for the scale of Opinions, which is the only one that was considered factorial structure of the questionnaire PREMIS, were higher than 0.30.

Conclusions: the Spanish version of PREMIS obtained good internal validity, high reliability and predictive self-reported capacity of medical practitioners and nurses in Intimate Partner Violence cases in PHC centers.

Keywords: Attitude of health personnel. Psychometrics. Reliability, Spouse Abuse. Questionnaires.

INTRODUCCIÓN

La prevención de la violencia contra las mujeres (VCM) es una prioridad de Salud Pública por su magnitud en el mundo, sus graves consecuencias para la salud de las mujeres y su impacto en los servicios sanitarios. Solo teniendo en cuenta los casos de asesinatos de mujeres, la manifestación más extrema de la VCM, un estudio reciente basado en 54 países puso de manifiesto que las mujeres tienen un riesgo 5 veces mayor de ser asesinadas por sus parejas masculinas en comparación con los hombres¹. Este estudio se centra en la violencia del compañero íntimo contra las mujeres (VCI) por ser la forma de VCM más visible en términos epidemiológicos, políticos y en relación con el abordaje sanitario. En el conjunto de la Unión Europea, en torno al 22% de las mujeres adultas declaran haber sufrido VCI (física y/o sexual) alguna vez en su vida². En España, el primer y único estudio realizado con una amplia muestra de mujeres usuarias de los centros de atención primaria de salud (APS) registró una prevalencia del 35% para el año 2007³.

Los servicios sanitarios y sus profesionales tienen una posición estratégica para el abordaje de todas las formas de VCM, precisamente a causa de sus graves consecuencias en la salud física y psicológica de las mujeres. La VCI, concretamente, ha sido relacionada con diversos tipos de problemas de salud físicos y psicológicos, deterioro funcional, consumo de drogas, tabaco y/o alcohol así como problemas de salud reproductiva y mental⁴. En consecuencia, las mujeres afectadas por este problema acuden a los servicios sanitarios con más frecuencia, especialmente a los de APS, incluso con mayor probabilidad que a la policía o a servicios específicos de atención a la VCI⁵. El papel de los profesionales sanitarios es, por tanto, clave no solo para la detección y denuncia de los casos sino también para contribuir a promover, coordinar y poner en marcha las estrategias necesarias para abordar la VCI.

Existe un consenso general sobre las principales acciones que el sector de la salud puede llevar a cabo en relación con la VCI: preguntar

a todas las mujeres sobre experiencias sufridas de violencia, estar alerta a posibles signos y síntomas, proporcionar asistencia para el cuidado de la salud y registrar todos los casos, orientar sobre los recursos existentes, coordinarse con otros profesionales e instituciones, y proporcionar evidencias sobre la magnitud y gravedad de los malos tratos. Todas estas acciones deberían llevarse a cabo garantizando la privacidad y la confidencialidad así como el apoyo y respeto hacia las decisiones de las mujeres. Sin embargo, todavía son escasas las herramientas existentes que permitan analizar la capacidad de generar este tipo de respuestas por parte de profesionales del sector salud ante la VCI⁶.

En el contexto internacional se han desarrollado herramientas para la valoración de la capacidad de respuesta de los profesionales sanitarios como el cuestionario PREMIS (*Physician Readiness to Manage Intimate Partner Violence Survey*)⁷. Creado en Estados Unidos en 2002, permite valorar el nivel de formación, conocimientos, opiniones y percepciones sobre la calidad de las actuaciones llevadas a cabo en la consulta por parte de los profesionales de APS con respecto a los casos de VCI. A diferencia de otras herramientas anteriores^{8,9}, el PREMIS integra en un mismo cuestionario preguntas relacionadas con todos estos indicadores facilitando, de forma más completa, la valoración de la capacidad de respuesta de los profesionales de APS.

En España, a raíz de la Ley Orgánica 1/2004 de Protección Integral contra la violencia de género¹⁰, se ha reforzado el papel del sector de la salud en las respuestas a la VCI, siendo unos de los pocos países del mundo que en su legislación sobre el tema contempla actuaciones específicas de las instituciones sanitarias en general y de la APS en particular¹¹.

El objetivo de este estudio fue determinar la fiabilidad, consistencia interna y validez de constructo del cuestionario PREMIS para la medición del nivel de formación, los conocimientos, las opiniones, las percepciones y las prácticas de profesionales de APS con respecto a la respuesta a la VCI.

SUJETOS Y MÉTODO

Participantes. A través de un muestreo no probabilístico a conveniencia, sobre la totalidad del personal de 4 centros de APS de 4 Comunidades Autónomas (Murcia, Comunidad Valenciana, Castilla León y Cantabria) se seleccionó a 330 participantes (tabla 1). Se obtuvo una muestra final de 200 profesionales (120 de medicina y 80 de enfermería).

Instrumento de medida. En primer lugar, se llevó a cabo la traducción y retro traducción del cuestionario. Para ello, se adaptó el original de Estados Unidos al contexto cultural de España en 2013. El instrumento original fue traducido semánticamente (no literalmente) del inglés al castellano por una investigadora bilingüe de origen español y esta versión fue retrotraducida al inglés por otra investigadora bilingüe de origen norte americano.

En segundo lugar, la versión en español del PREMIS fue revisada por tres investigadoras españolas expertas en violencia de género con el fin de determinar la validez de contenido de la escala en el contexto español. Fruto de esta revisión, un ítem de la escala fue modificado (se sustituyó población afroamericana por población de etnia gitana), el orden de las

preguntas fue modificado para situar la sección sobre conocimientos al final del cuestionario y se revisó el estilo de algunas frases. La primera parte, que contiene información sociodemográfica y profesional de las personas participantes, también se modificó con la finalidad de reflejar mejor la realidad de los profesionales de APS en España. Esta versión revisada fue después compartida con la autora del PREMIS, con quien se discutieron algunos aspectos y se modificó nuevamente el estilo de algunas frases, para asegurar que el sentido fuera el mismo que el del cuestionario original (anexo 1). Es así como que se obtuvo el permiso de Lynn M Short, primera autora de la versión original del PREMIS y quién ostenta los derechos de propiedad intelectual de dicho cuestionario⁷.

Por último, se realizó una prueba piloto del con cinco médicas de familia y cuatro enfermeras que trabajaban en diferentes centros de atención primaria de España. Además de pedirles que rellenaran el cuestionario, se les solicitó que hicieran comentarios sobre el mismo de forma voluntaria. Durante el pre-test se comprobó que el cuestionario era perfectamente legible, que los ítems podían ser contestados por médicas de familia y enfermeras de atención primaria españolas y que las participantes no reaccionaban negativamente ante las preguntas. Tras esta fase de adaptación de la escala se obtuvo un cuestionario con 60 ítems, distribuidos en 34 preguntas y cuatro secciones (anexo 2).

Procedimiento de recogida de información. Una vez identificados los 4 centros de APS donde realizar la recogida de información, el equipo de investigación se puso en contacto con la dirección de los mismos para poder acceder a las/os profesionales sanitarios. Posteriormente a la autorización, el cuestionario fue entregado en mano o se dejó en el casillero de cada profesional en el centro de trabajo en horario laboral. Nos centramos en profesionales de medicina y enfermería por ser dos grupos de profesionales que tienen mayor posibilidad de estar en contacto con mujeres en su activi-

Tabla 1
Distribución de la muestra según esta-
damento, número centro de atención y la
Comunidad Autónoma a la que pertenece
dicho centro

Comunidad autónoma	Número de centro	Médicos/as de familia	Enfermeras /os
Murcia	1	14	14
	2	13	13
	3	8	8
	4	12	13
Comunidad Valenciana	5	14	14
	6	15	15
	7	10	10
Castilla León	8	12	13
	9	9	10
	10	10	11
Cantabria	11	11	8
	12	17	14
	13	5	5
	14	11	10
	15	5	6

dad laboral y por formar un grupo suficientemente homogéneo para validar el cuestionario. La recuperación de los cuestionarios rellenados fue a través de entrega directa o en un casillero asignado al grupo de investigación para dicho efecto.

Análisis de los datos. El análisis se realizó considerando la lógica de un estudio de validación de propiedades psicométricas de un instrumento, que comprende los siguientes pasos:

- **Validez del constructo:** Se valoró la pertinencia de realizar un análisis factorial exploratorio mediante las pruebas de adecuación muestral de Káiser-Meyer-Olkin (KMO) y la prueba de esfericidad de Bartlett. Se comprobó si los 32 ítems de la sección opiniones de la escala PREMIS española mantenían una estructura factorial similar a la versión original del cuestionario. Para ello se calculó el valor del estadístico de asimetría que estaba comprendido entre -0,754 y 0,641, mientras que el rango de curtosis obtenido estaba entre -1,132 y 0,933. Los valores de curtosis indican una asimetría a la izquierda, por tanto, se optó por realizar un análisis factorial utilizando el análisis de componentes principales con rotación varimax como método de extracción. Las dimensiones de la estructura elegida fueron aquellas en que los autovalores eran mayores de 1. Además, se eliminaron los ítems que en la matriz de componentes rotados obtuvieron valores elevados en 2 o más factores, no siendo clara su inclusión en un único factor. Posteriormente, se realizó un modelo de regresión lineal multivariante para comprobar validez predictiva interna de los factores identificados. Se utilizó el índice referido a las prácticas profesionales como variable dependiente y como variables independientes los índices de las escalas formación y opiniones. Este modelo nos sirvió para comprobar si las prácticas profesionales auto-referidas por médicas/os y enfermeras/os se pueden predecir por los índices extraídos del cuestionario PREMIS.

- **Consistencia interna:** Se valoró la consistencia interna o confiabilidad por medio del cálculo del coeficiente α de Cronbach para todos los factores hallados en la sección de opiniones así como para el resto de índices del cuestionario. Se consideró satisfactorio un valor superior a 0,7.

- **Fiabilidad:** Para valorar la fiabilidad de la escala, en cuanto a su reproducibilidad en el tiempo, se comparó la relación de los valores obtenidos en dos aplicaciones del cuestionario mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclase y el coeficiente de correlación rho de Spearman (test-retest). Para ello, se administró el cuestionario a una submuestra aleatoria de 10 profesionales (7 enfermeras/os y 3 médicas/os) con un intervalo de 15 días. La escala se entregó y revisó tras su cumplimentación.

Se realizó un análisis específico para los ítems que conformaban los diferentes factores de la sección opiniones con el fin de evaluar las variaciones del α de Cronbach en los factores. Para hacerlo, se eliminó un ítem del factor al que pertenecía y se calculó el valor del α de Cronbach para todos los ítems de los factores encontrados. Si, a pesar de eliminar los ítems, los valores del α de Cronbach observados eran superiores a 0,30 se consideró que los ítems que conformaban los factores formaban un único constructo.

Para la construcción de la base de datos se utilizó Excel de Microsoft Office y para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS v.15.0.

RESULTADOS

El 59,6% de los 200 sujetos encuestados fueron mujeres, con una edad media de 50,44 años [desviación estandar (DE): 9,5] y una experiencia media de trabajo en atención primaria de 19,4 años (DE=10,1). El 29% de las personas encuestadas estimaron que no habían recibido formación en VCI y

el 50,3% había recibido 7 horas o menos de formación. La media de horas que estimaron haber invertido en formación para este problema fue de 18 horas (DE: 33,0), con 15 (7,5%) profesionales declarando tener entre 50 y 300 horas de formación.

Validez del constructo: Tanto los resultados de la prueba KMO (0,75) como del test de esfericidad de Barlett ($\chi^2=2390,09$) mostraron que era adecuado realizar el análisis factorial.

En el ajuste final del análisis factorial se obtuvo un valor en el test de esfericidad de Bartlett de $p<0,05$ (las correlaciones entre los elementos que no están en la diagonal principal son distintas a cero). También el valor obtenido en la medida de Kaiser-Meyer-Olkin ($KMO=0,729$) fue mayor a 0,6, lo que nos indica que las correlaciones parciales eran elevadas y que los resultados del análisis factorial se obtuvieron con suficientes garantías. Finalmente, tras el análisis factorial se eliminaron los ítems 6, 11, 17, 20, 24, 26, 27 y 28, configurando inicialmente una estructura de 9 factores que posteriormente quedó reducida a 8, al no cumplir el noveno factor los criterios de consistencia interna del α de Cronbach. Estos 8 factores recogían el 64,14% de la variabilidad total explicada (tabla 2). De los 8 factores obtenidos para la sección opi-

niones del cuestionario, 5 se asemejaban al cuestionario PREMIS original y 3 resultaron con una estructura propia del cuestionario español (tabla 3).

En el ajuste del modelo lineal multivariante se observó una fuerte validez predictiva interna entre las escalas del cuestionario español del PREMIS. Cuatro de las escalas resultaron significativas (nivel de capacitación percibido, nivel de conocimiento percibido, opinión sobre la capacidad para el manejo de la VCI y opinión sobre la autoeficacia) explicando el 51,9% de la variabilidad de las actuaciones en casos de VCI ($F=20,264$; $p<0,0001$; R^2 corregido=0,519) (tabla 4)

Consistencia interna: Los valores del coeficiente α de Cronbach para la mayoría de los índices fueron superiores a 0,7 o muy cercanos a ese valor menos en los casos de “Instalaciones y tiempo en su centro para la atención de VCI” ($\alpha=0,514$), “Autonomía de las mujeres” ($\alpha=0,449$) y “Autoeficacia” ($\alpha=0,584$). No se pudo calcular el valor del α de Cronbach para los índices de “Conocimientos” y “Prácticas Profesionales” por tratarse de índices compuestos. Por último, en el análisis factorial, también se encontró un noveno factor que fue eliminado porque el α de Cronbach no se pudo calcular debido a su falta de consistencia (tabla 5).

Fiabilidad: La puntuación obtenida en los indicadores de la escala PREMIS en el coeficiente de correlación intraclass fue de 0,87 y el valor del coeficiente de Spearman fue de 0,67.

Todas las correlaciones observadas para la escala de opiniones, la única tratada como estructura factorial en el cuestionario PREMIS, fueron superiores a 0,30 y los valores α de Cronbach de cada uno de sus ítems fueron aceptables en todos los casos, excepto en el de opiniones sobre “Autoeficacia” ($\alpha=0,331$). Sin embargo, se optó por dejar el ítem en el índice porque el valor de la correlación total era aceptable (0,492) (tabla 3).

Tabla 2
Número de factores y porcentaje de varianza resultante del análisis factorial de componentes principales para la sección opiniones

Factores	Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado
1	6,030	21,535	21,535
2	2,531	9,038	30,573
3	2,049	7,316	37,889
4	1,813	6,476	44,366
5	1,704	6,087	50,452
6	1,391	4,967	55,419
7	1,281	4,577	59,996
8	1,162	4,148	64,144

Tabla 3
Características de los índices (factores) del apartado de la escala de opiniones, ítems que lo forman y del análisis de consistencia interna

Índices (factores)	Nº de ítem	Correlación total del ítem	α de Cronbach sin el ítem
Opinión sobre preparación del equipo	10a	0,842	0,900
	10b	0,906	0,850
	10c	0,805	0,931
Opinión sobre requerimientos legales	12a	0,870	0,960
	12b	0,894	0,941
	12c	0,950	0,899
Opinión sobre capacidad para el manejo de la VCI*	3	0,488	0,707
	4	0,527	0,694
	5	0,494	0,704
	14	0,493	0,704
	29	0,457	0,714
	32	0,434	0,720
Opinión sobre autoeficacia	2	0,492	0,331
	9	0,326	0,579
	14	0,369	0,522
Opinión sobre barreras*	1	0,462	0,589
	13	0,459	0,591
	15	0,527	0,550
	23	0,351	0,658
Opinión sobre consumo de alcohol y drogas	7	0,441	0,600
	21	0,448	0,612
	31	0,538	0,473
Opinión sobre autonomía de las víctimas	8	0,291	N/A
	22	0,291	N/A
Opinión sobre instalaciones y tiempo en su centro para la atención de VCI*	19	0,354	N/A
	25	0,354	N/A

Tabla 4
Regresión lineal multivariante (Variable dependiente: prácticas, variables independientes: Índice de las escalas antecedentes y opiniones)

	B	T	p	Intervalo de confianza al 95% del coeficiente de regresión (B)
Antecedentes				
-Nivel de formación percibido	1,702	2,500	0,013	0,359-3,045
-Nivel de conocimiento percibido	1,552	2,102	0,037	0,096-3,008
-Conocimiento real	0,121	1,678	0,095	-0,021-0,263
Opiniones				
-Sobre preparación del equipo	-0,096	-0,329	0,743	-0,673-0,481
-Sobre requerimientos legales	0,192	0,623	0,534	-0,417-0,801
-Sobre la capacidad para el manejo de la VCI	1,935	2,649	0,009	0,494-3,376
-Sobre autoeficacia	0,865	2,133	0,034	0,065-1,666
-Sobre barreras	-0,171	-0,436	0,663	-0,944-0,602
-Sobre el consumo de alcohol y drogas	0,651	1,108	0,269	-,508-1,809
-Sobre la autonomía de las víctimas	-0,502	-1,483	0,140	-1,170-0,166
-Sobre sobre instalaciones y tiempo en su centro para la atención de VCI*	-0,075	-0,256	0,799	-0,0655-0,505

Tabla 5
Características de los índices del cuestionario PREMIS
y del estudio de su consistencia interna

Índices	Preguntas totales	α de Cronbach	Media (Desviación estándar)
Antecedentes			
Nivel de formación percibido	12	0,964	3,08 (1,25)
Nivel de conocimiento percibido	16	0,974	3,20 (1,23)
Conocimiento real	18	N/A	21,62 (6,01)
Opiniones			
Sobre preparación del equipo	3	0,927	3,08 (1,50)
Sobre requerimientos legales	3	0,955	3,48 (1,54)
Sobre la capacidad de manejo de la VCI	6	0,744	4,10 (0,71)
Sobre autoeficacia	3	0,584	3,54 (1,14)
Sobre barreras	4	0,666	4,51 (1,14)
Sobre el consumo de alcohol y drogas	3	0,657	4,31 (0,67)
Sobre autonomía de las víctimas	2	0,449	3,97 (1,21)
Sobre instalaciones y tiempo en su centro para la atención de VCI*	2	0,514	3,32 (1,42)
Prácticas			
Prácticas	13	N/A	11,80 (7,69)

*Factores identificados en el PREMIS español, no existentes en el PREMIS original

DISCUSIÓN

El cuestionario PREMIS permite valorar la capacidad de respuesta a la VCI por parte de profesionales de medicina y enfermería de atención primaria de España. Se podría también aplicar a otros profesionales sanitarios y no sanitarios, tal y como se hecho previamente¹², pero su aplicación a los servicios de atención especializada requeriría la revisión de algunos ítems que en esta versión española del PREMIS se han adaptado exclusivamente al contexto de la atención primaria.

El PREMIS en español consta de 64 ítems, 2 menos que los contemplados en el cuestionario original⁷. Las diferencias se dieron en la sección sobre el perfil de las personas participantes (en el original hay 10 ítems y en el PREMIS español 5) y la sección sobre prácticas (en el original 13 y en el PREMIS español 16). Los ítems excluidos en la sección sobre el perfil del participante se referían a categorías académicas, profesionales y del servicio que eran más propias de los centros de APS de Estados Unidos. Con respecto a la sección de prácticas, se añadieron tres ítems en el PREMIS español (del 14 al 16 de la sección de Prácticas) referidos a número de pacientes previa-

mente diagnosticados con VCI que volvieron a la consulta, número de mujeres afectadas por VCI a las que se hizo seguimiento y tipo de acciones realizadas con ellas (pregunta abierta). Consideramos que la incorporación de estas preguntas completaba el apartado de prácticas al introducir el tema del seguimiento de los casos, considerado también importante en las recomendaciones existentes sobre las actuaciones del sector sanitario en torno a la VCI⁶.

Como en el PREMIS original, en la versión española del cuestionario se identificaron 8 factores en la escala de opiniones, siendo 5 los que coinciden en ambas escalas⁷. Los 5 factores que coinciden son: opinión sobre preparación del equipo, opinión sobre requerimientos legales, opinión sobre autoeficacia, opinión sobre consumo de alcohol y drogas y opinión sobre autonomía de las víctimas. Los 3 factores de la escala de opiniones particulares de la versión española son: opinión sobre capacidad para el manejo de la VCI, opinión sobre barreras para el manejo de la VCI y opinión sobre las facilidades relacionadas con las instalaciones en su centro para atención de la VCI. Por otro lado, el PREMIS español contie-

ne un factor más respecto al PREMIS griego¹² y la versión validada en 2010 en estudiantes de carreras de ciencias de la salud (medicina, enfermería, trabajo social y odontología) de Estados Unidos¹³, que es el referido a los requerimientos legales.

Al igual que ocurrió en los estudios anteriores¹²⁻¹⁴, los resultados obtenidos sugieren que el PREMIS español tiene una buena validez interna, alta fiabilidad y capacidad predictiva de las prácticas profesionales autotreferidas por médicos(as) y enfermeros(as) frente a casos de VCI en centros de APS. Estos resultados junto con los procesos de traducción-retrotraducción y validez de contenido realizados, reconocidos comúnmente como los más adecuados para garantizar la equivalencia semántica, idiomática y conceptual entre las escalas original y la validada¹⁵, podrán permitir la realización de estudios en el futuro con resultados comparables a los obtenidos en otros países que también cuenta con una versión validada del PREMIS. En el contexto de investigación de la VCI, es una prioridad la generación de instrumentos de medida que permitan la obtención de datos comparables, no sólo sobre la magnitud del problema sino también para la valoración de las respuestas existentes como es el caso del cuestionario PREMIS.

Con respecto a las limitaciones, el estudio se centra en 4 de las 17 comunidades autónomas de España. Las competencias sanitarias españolas están descentralizadas y estas diferencias de gestión autonómica del sistema de salud pueden condicionar la situación y posición de los(as) profesionales ante la VCI. Estas diferencias hacen necesario ampliar el ámbito de estudio en futuros estudios en los que se analicen los resultados del PREMIS por comunidades autónomas.

En este estudio se tomó la decisión de analizar las propiedades psicométricas de la escala con profesionales de enfermería y medicina por ser quienes tienen mayor probabilidad de contacto con las mujeres. Sin embargo, sería pertinente la aplicación del PREMIS en futuros

estudios a una muestra que incluya una mayor variedad de profesionales de APS como psicólogos (as), trabajadores (as) sociales, matronas o pediatras, entre otros.

El reducido número de profesionales que finalmente accedieron a responder por segunda vez para la prueba test-retest también ha de ser tenido en cuenta entre estas limitaciones. Aunque inicialmente nos dirigimos a 20 profesionales (10 de enfermería y 10 de medicina), sólo la mitad (7 enfermeras/os y 3 médicas/os) nos devolvieron el cuestionario la segunda vez que lo distribuimos. Los resultados, por tanto, derivados de esta prueba cabe considerarlos con cierta cautela.

Dada la alta sensibilidad del tema abordado en el PREMIS, que supone una autovaloración de la capacidad de respuesta de los profesionales ante la petición de ayuda de mujeres en situación de VCI, se podría presentar un sesgo de deseabilidad social en las respuestas de las/los participantes¹⁶. Sin embargo, el hecho de que se preservara su anonimato puede haber contrarrestado este deseo de aportar las respuestas más adecuadas. También el hecho de que este tipo de respuestas solo eran posibles en el módulo sobre prácticas profesionales.

A pesar de las limitaciones anteriormente descritas, en este estudio se pone a disposición de la comunidad científica una herramienta con buenas propiedades psicométricas para España y en español que ha sido reconocida en otros países como una de las más completa para la valoración del nivel de formación, conocimientos, opiniones, percepciones y prácticas de profesionales de la salud respecto a la atención de mujeres en situación de VCI.

AGRADECIMIENTOS

A todos los profesionales de atención primaria de salud que accedieron a participar en este estudio. A Concepción Carrillo y las personas que integran el área de salud del Vinalopó por su apoyo durante el proceso de recogida de cuestionarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. AlvazzidelFrate, Anna. Capítulo 4: 'When the Victim Is a Woman.' En: Geneva Declaration. Global Burden of Armed Violence. Geneva: Small Arms Survey and GD Secretariat; 2011; Disponible en http://www.genevadeclaration.org/fileadmin/docs/GBAV2/GBAV2011_CH4.pdf
2. Martínez M, Schröttle M. State of European research on the prevalence of interpersonal violence and its impact on health and human rights. Co-ordination Action on Human Rights Violations (CAHRV); 2006. Disponible en: [http://www.cahr.v.uniosnabrueck.de/reddot/CAHRVreportPrevalence\(1\).pdf](http://www.cahr.v.uniosnabrueck.de/reddot/CAHRVreportPrevalence(1).pdf)
3. Ruiz-Perez I, Plazaola-Castano J, Vives-Cases C, Montero-Pinar MI, Escriba-Aguir V, Jimenez-Gutierrez E, et al Variabilidad geografica de la violencia contra las mujeres en España. *Gac Sanit*. 2010;24(2):128-35.
4. Krug E, Dahlberg L, Mercy J, Zwi A, Lozano R, editors. World report on violence and health. Geneva: World Health Organization; 2002. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/9241545615.pdf>
5. Montero I, Ruiz-Perez I, Escriba-Aguir V, Vives-Cases C, Plazaola-Castano J, Talavera M, et al. Strategic responses to intimate partner violence against women in Spain: a national study in primary care. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(4):352-8.
6. Responding to intimate partner violence and sexual violence against women. Clinical and policy guidelines. Geneva: World Health Organization; 2013. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85240/1/9789241548595_eng.
7. Short LM, Alpert E, Harris JM, Surprenant ZJ. A tool for measuring physician readiness to manage intimate partner violence. *Am J Prev Med*. 2006;30(2):173-80.
8. Short LM, Cotton D, Hodgson CS. Evaluation of the module on domestic violence at the UCLA School of Medicine. *Acad Med* 1997;72(1):S75-92
9. Maiuro RD, Vitaliano PP, Sugg NK, Thompson DC, Rivara FP, Thompson RS. Development of a health care provider survey for domestic violence: psychometric properties. *Am J Prev Med* 2000; 19 (4):245-52.
10. Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 1/2004 de Protección Integral contra la violencia de género. BOE núm 313 de 29-12-2004.
11. Ortiz-Barreda G, Vives-Cases C. Violencia contra las mujeres: el papel del sector salud en la legislación internacional. *Gac Sanit*. 2012;26(5):483-9.
12. Papadakaki M, Prokopiadou D, Petridou E, Kogevinas M, Lionis C. Defining physicians' readiness to screen and manage intimate partner violence in Greek primary care settings. *Evaluation & the health professions*. 2012;35(2):199-220.
13. Connor PD, Nouer SS, Mackey ST, Tipton NG, Lloyd AK. Psychometric properties of an intimate partner violence tool for health care students. *J Interpers Violence*. 2011;26(5):1012-35.
14. Ramsay J, Rutterford C, Gregory A, Dunne D, Eldridge S, Sharp D, et al. Domestic violence: knowledge, attitudes, and clinical practice of selected UK primary healthcare clinicians. *Br J Gen Pract*. 2012;62(602).
15. Muñoz J, Elosua P, Hambleton R. Directrices para la traducción y adaptación de los tests: segunda edición. *Psicothema*. 2013; 25 (2): 151-157.
16. Poó F.M., Ledesma R.D., Montes S.A. Propiedades psicométricas de la escala de deseabilidad social del conductor (versión en español). *Aval Psicol*. 2010; 9(2): 299-310

Anexo 1
Comparación de las secciones y preguntas contenidas en el cuestionario PREMIS original y su adecuación a la versión española

Sección I: Perfil del participante.

Preguntas 1 a 5: solo incluidas en versión española

Sección II: Antecedentes.

Preguntas 1 y 2: solo incluidas en versión española.

Preguntas 3 y 4: incluidas en PREMIS original y versión española

Sección III: Opiniones.

Preguntas 1 a 27: incluidas en PREMIS original y versión española

Sección IV: Prácticas.

Preguntas 1 a 3: incluidas en PREMIS original y versión española.

Pregunta 4: incluida en PREMIS original y versión española, pero en esta última con ligera adaptación y cambio de orden de las alternativas de respuesta.

Pregunta 5 a 7: incluidas en PREMIS original y versión española.

Pregunta 8: Incluida en PREMIS original y versión española, pero con adaptación local en ésta última (*State* por comunidad autónoma)

Pregunta 9 a 11: incluidas en PREMIS original y versión española

Pregunta 12: incluida en PREMIS original y versión española, pero con adaptación local en ésta última (*WorkSite* por Centro de Atención Primaria de salud).

Pregunta 13: incluida en PREMIS original y versión española.

Preguntas 14 a 16: Sólo incluidas en PREMIS versión española.

Sección V: Conocimiento de VCI.

Sección en PREMIS original y versión española, pero en esta segunda se sitúa en la última parte del cuestionario mientras que en la versión original ocupaba la segunda sección del cuestionario.

Preguntas 1 a 8: incluidas en PREMIS original y versión española

Anexo 2

Versión española del cuestionario PREMIS

Tres últimas cifras DNI: _____

VIOLENCIA DE COMPAÑERO ÍNTIMO EN LA ATENCIÓN SANITARIA

Sus respuestas sinceras en el siguiente cuestionario nos ayudarán a mejorar la detección y manejo de las lesiones y malestares relacionados con la violencia de compañero íntimo (VCI). Por favor, responda instintivamente con lo primero que le venga a la cabeza, incluso si piensa que no es una respuesta "políticamente correcta". Trate de no pensar en cómo "deberían de ser" sus respuestas. Algunas preguntas podrán parecerle similares a otras. Sin embargo, le pedimos que conteste todas las preguntas para asegurar la confiabilidad del estudio. Gracias por tomarse el tiempo para completar este cuestionario.

Sección I: Perfil de la persona participante

1. Edad: _____
2. Sexo: () Hombre () Mujer
3. Trabajo en el centro de atención primaria como: (marque una)
 - () Médico/a de familia
 - () Pediatra
 - () Ginecólogo/a
 - () Enfermero/a
 - () Trabajador/a social
 - () Psicólogo/a
 - () Otra (especificar): _____
4. ¿Cuándo tiempo ha estado trabajando en atención primaria? _____ años _____ meses
5. De media cuántos pacientes atiende por semana (marque una):
 - () No veo pacientes
 - () menos de 20
 - () 20 – 39
 - () 40 – 59
 - () 60 o más

Sección II. Antecedentes

1. ¿Cuánta formación en temas de VCI ha tenido usted? (por favor marque todas las opciones pertinentes)
 - () Ninguna
 - () He leído el protocolo de actuación
 - () He visto un vídeo
 - () He atendido una conferencia o sesión de sensibilización
 - () He participado en un curso básico (20 horas)
 - () He recibido formación durante la carrera-clases teóricas
 - () He recibido formación durante la carrera-clase práctica
 - () Formación durante la residencia o postgrado
 - () Formación avanzada-especializada: formación de formadores, especialización
 - () Otra formación en profundidad (más de 20 horas)
 - () Otra (especificar): _____

1. Violencia de compañero íntimo (VCI) también se conoce a veces como violencia de pareja o violencia doméstica. Se refiere a conductas dentro de una relación íntima que causan daño físico, psicológico o sexual, incluyendo actos de agresión física, coerción sexual y conductas controladoras.

2. Número estimado de horas de formación en VCI recibidas: _____

3. Por favor rodee el número que describe mejor cómo de preparado/a se siente para realizar las siguientes acciones (1=nada preparado/a, 2=mínimamente preparado/a, 3=algo preparado/a, 4=moderadamente preparado/a, 5=preparado/a, 6=bien preparado/a, 7=muy bien preparado/a)

a. Hacer preguntas apropiadas sobre VCI	1	2	3	4	5	6	7
b. Responder apropiadamente cuando una paciente revela abusos	1	2	3	4	5	6	7
c. Identificar indicadores de VCI basándose en la historia clínica y el examen físico	1	2	3	4	5	6	7
d. Evaluar la disponibilidad para el cambio de una víctima de VCI	1	2	3	4	5	6	7
e. Ayudar a una víctima de VCI a hacer una valoración del riesgo de letalidad que corre	1	2	3	4	5	6	7
f. Realizar una evaluación del riesgo de los hijos/as de las víctimas	1	2	3	4	5	6	7
g. Ayudar a la víctima de violencia a crear un plan de seguridad	1	2	3	4	5	6	7
h. Documentar la historia de VCI y los hallazgos del examen físico en la historia clínica	1	2	3	4	5	6	7
i. Realizar referencias apropiadas en casos de VCI	1	2	3	4	5	6	7
j. Complimentar los documentos legales que se requieran para casos de	1	2	3	4	5	6	7
VCI	1	2	3	4	5	6	7
Violencia contra personas ancianas	1	2	3	4	5	6	7
Violencia contra niños/as	1	2	3	4	5	6	7

4. ¿Cuándo siente que sabe sobre....? (1=Nada, 2=Muy poco, 3=Un poco, 4=Moderadamente, 5=Una cantidad justa, 6=Bastante, 7=Mucho)

- a. Sus obligaciones legales con respecto a la notificación en casos de:

VCI	1	2	3	4	5	6	7
Violencia contra personas ancianas	1	2	3	4	5	6	7
Violencia contra niños/as	1	2	3	4	5	6	7
b. Signos y síntomas de VCI	1	2	3	4	5	6	7
c. Cómo registrar la VCI en la historia clínica	1	2	3	4	5	6	7
d. Recursos para la referencia a víctimas de VCI	1	2	3	4	5	6	7
e. Agresores de VCI	1	2	3	4	5	6	7
f. Relación entre VCI y embarazo	1	2	3	4	5	6	7
g. Reconocer los efectos en los niños/as de ser testigos de la VCI	1	2	3	4	5	6	7
h. Qué preguntas hacer para identificar VCI	1	2	3	4	5	6	7
i. Por qué una víctima puede decidir no revelar la VCI	1	2	3	4	5	6	7
j. Su papel en la detección de VCI	1	2	3	4	5	6	7
k. Qué decir y no decir a una paciente que sufre violencia	1	2	3	4	5	6	7
l. Determinar el peligro en una paciente que sufre violencia	1	2	3	4	5	6	7
m. Desarrollar un plan de seguridad con una víctima de VCI	1	2	3	4	5	6	7
n. Las etapas por las que las víctimas de VCI pasan para entender y cambiar su situación	1	2	3	4	5	6	7

Sección III: Opiniones

Para cada uno de los enunciados siguientes, por favor indique su respuesta en una escala desde "totalmente en desacuerdo (1)" a "totalmente de acuerdo (7)".

	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo					De acuerdo		Totalmente de acuerdo
1. Si una víctima de VCI no reconoce el abuso, es muy poco lo que puedo hacer para ayudar	1	2	3	4	5	6	7		
2. Pregunto a cada nueva paciente sobre la posibilidad de violencia en sus relaciones	1	2	3	4	5	6	7		
3. El ambiente en mi trabajo me anima a responder a la VCI	1	2	3	4	5	6	7		
4. Puedo hacer referencias adecuadas a servicios en la comunidad para las víctimas de VCI	1	2	3	4	5	6	7		
5. Soy capaz de identificar VCI sin necesidad de preguntar a la paciente sobre ello	1	2	3	4	5	6	7		
6. No tengo la suficiente preparación para ayudar a las pacientes a afrontar situaciones de VCI	1	2	3	4	5	6	7		
7. Pacientes que abusan del alcohol u otras drogas es probable que tengan antecedentes de VCI	1	2	3	4	5	6	7		
8. Las víctimas de abuso tienen derecho a tomar sus propias decisiones sobre si el personal sanitario debe intervenir o no	1	2	3	4	5	6	7		
9. Me siento cómoda/o hablando de VCI con mis pacientes	1	2	3	4	5	6	7		
10. No tengo las habilidades suficientes para hablar sobre abuso con una víctima de VCI que sea:									
a) mujer	1	2	3	4	5	6	7		
b) hombre	1	2	3	4	5	6	7		
c) de una cultura/etnia diferente	1	2	3	4	5	6	7		
11. Si una víctima de VCI permanece con su pareja después de episodios repetidos de violencia, debe aceptar la responsabilidad por esa violencia	1	2	3	4	5	6	7		
12. Conozco los requerimientos legales para reportar casos sospechosos de:									
a) VCI	1	2	3	4	5	6	7		
b) Violencia contra personas ancianas	1	2	3	4	5	6	7		
c) Violencia contra niños/as	1	2	3	4	5	6	7		
13. El personal sanitario no tiene tiempo para apoyar a sus pacientes en relación a la VCI	1	2	3	4	5	6	7		
14. Soy capaz de recoger la información necesaria para identificar la VCI como la causa subyacente a algunos malestares (ej. depresión, migrañas)	1	2	3	4	5	6	7		
15. Si la paciente se niega a hablar sobre el abuso, el personal sanitario lo único que puede hacer es tratar las lesiones físicas	1	2	3	4	5	6	7		
16. Las víctimas de abuso podrían dejar la relación si así lo quisieran	1	2	3	4	5	6	7		
17. Cumpló con el protocolo regional/nacional sobre VCI	1	2	3	4	5	6	7		
18. El personal sanitario tiene la responsabilidad de preguntar a todas las pacientes sobre VCI	1	2	3	4	5	6	7		
19. Mi lugar de trabajo me permite dedicar el tiempo adecuado para responder a las víctimas de VCI	1	2	3	4	5	6	7		

20. He contactado servicios en la comunidad para establecer referencias de casos de VCI	1	2	3	4	5	6	7
21. El abuso de alcohol es una causa principal de VCI	1	2	3	4	5	6	7
	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo		De acuerdo		Totalmente de acuerdo	
22. Las víctimas de abuso a menudo tienen razones válidas para permanecer en la relación abusivas	1	2	3	4	5	6	7
23. Estoy demasiado ocupada/o para participar en un equipo multidisciplinario para manejar casos de VCI	1	2	3	4	5	6	7
24. Hacer screening/tamizaje de VCI probablemente ofenderá a las personas a quienes se pregunta	1	2	3	4	5	6	7
25. Tengo a mi disposición un espacio privado adecuado para dar atención a víctimas de VCI	1	2	3	4	5	6	7
26. Soy capaz de recoger la información necesaria para identificar la VCI como la causa subyacente de algunas lesiones (ej. hematomas, fracturas)	1	2	3	4	5	6	7
27. Las mujeres que deciden alejarse de los roles tradicionales son una causa principal de la VCI	1	2	3	4	5	6	7
28. El personal sanitario no tiene el conocimiento para ayudar a las pacientes en relación a la VCI	1	2	3	4	5	6	7
29. Puedo adaptar mis intervenciones terapéuticas dependiendo de la fase en la que se encuentra la persona con VCI	1	2	3	4	5	6	7
30. Entiendo por qué las víctimas de VCI no siempre cumplen las recomendaciones del personal sanitario	1	2	3	4	5	6	7
31. El uso de alcohol y otras drogas está relacionado con la victimización de VCI	1	2	3	4	5	6	7
32. Puedo reconocer a una víctima de VCI por la manera de comportarse	1	2	3	4	5	6	7

Sección IV: Prácticas

- ¿Cuántos diagnósticos nuevos (un caso agudo de VCI continuada, paciente que revela una historia pasada de VCI) de VCI ha realizado en los últimos seis meses?
 - Ninguno
 - 1-5
 - 6-10
 - 11-20
 - 21 o más
 - No aplicable – no trabajo en clínica
- De las situaciones descritas abajo, ¿en cuáles de ellas indaga/hace screening sobre VCI? (marque todos los ítems que considere pertinentes)
 - No aplicable. No hago práctica clínica
 - No pregunto
 - Pregunto a todos los nuevos y las nuevas pacientes
 - Pregunto a todas las nuevas pacientes mujeres
 - Pregunto a todas las pacientes con indicadores de abuso en la historia o el examen físico
 - Pregunto a todas las pacientes mujeres una vez al año
 - Pregunto a todas las embarazadas en momentos específicos durante el embarazo
 - Pregunto a todos y todas las pacientes periódicamente
 - Pregunto a todas las pacientes mujeres periódicamente
 - Pregunto a todas las pacientes mujeres periódicamente
 - Pregunto a ciertas categorías de pacientes (ver abajo)
 - Adolescentes
 - Mujeres jóvenes (menores de 30)
 - Mujeres mayores de 65 años
 - Mujeres solteras o divorciadas
 - Mujeres casadas
 - Mujeres que abusan del alcohol u otras drogas

- Mujeres solteras
- Mujeres de etnia gitana
- Mujeres inmigrantes
- Mujeres lesbianas
- Mujeres homosexuales
- Mujeres con depresión, conductas suicidas
- Mujeres embarazadas
- Mujeres de mis pacientes pediátricos (si aplica)
- Mujeres de pacientes pediátricos que muestran signos de ser testigos de VCI
- Mujeres de niños/as con sospecha o casos confirmados de abuso o abandono Infantil
- Otras. Favor especificar: _____

3. ¿Con que frecuencia durante los últimos seis meses ha indagado sobre la posibilidad de VCI cuando ha visto pacientes con los siguientes problemas?:

	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Casi siempre	Siempre	N/A
a. Lesiones (heridas, hematomas, quemaduras, etc.)	1	2	3	4	5	6
b. Dolor pélvico crónico	1	2	3	4	5	6
c. Síndrome de color irritable	1	2	3	4	5	6
d. Dolores de cabeza	1	2	3	4	5	6
e. Depresión/Ansiedad	1	2	3	4	5	6
f. Hipertensión	1	2	3	4	5	6
g. Trastornos alimentarios	1	2	3	4	5	6

4. En los últimos seis meses, ¿Cuál de las siguientes acciones ha realizado cuando ha identificado un caso de VCI? (marque todos los ítems que considere pertinentes)

- No he identificado VCI en los últimos seis meses
- Entregué información (números de teléfono, folletos, otra información) a la paciente
- Aconsejé a la paciente sobre las opciones que podría tener
- Hice una valoración de riesgo de la víctima
- Hice una valoración de riesgo de los hijos/as de la víctima
- Ayudé a que la paciente hiciera un plan de seguridad
- Referí a la paciente a:
 - Terapia individual
 - Terapia de pareja
 - Terapia para los/as niños/as / grupos de apoyo
 - Trabajador/a social en el centro de atención primaria
 - Programa para mujeres víctimas de VCI-casas de acogida
 - Conserjería sobre abuso de alcohol/sustancias
 - Línea telefónica local de ayuda a VCI
 - Servicios de protección infantil
 - Apoyo legal, abogados
 - Programa para maltratadores
 - Organización religiosa, iglesia
 - Grupo de apoyo para mujeres víctimas de VCI
 - Línea telefónica nacional para VCI
 - Grupo de apoyo para lesbianas/gay/transsexual/bisexuales
 - Policía nacional, regional o local, guardia civil
 - Recursos de apoyo para vivienda, educación, trabajo o apoyo económico
 - Otros lugares de referencia (describir): _____
 - Otras acciones (describir): _____

5. ¿Hay un protocolo de manejo de casos de VCI en su servicio? (marque una opción)

- Sí, y es ampliamente usado
- Sí, y se usa hasta cierto punto
- Sí, pero no se usa
- No
- No estoy segura
- No aplica a mi grupo de pacientes
- No estoy haciendo práctica clínica

6. ¿Está familiarizado/a con la políticas y programa con respecto a la detección y manejo de víctimas de VCI de su institución?

- Sí
- No
- No aplicable

7. ¿Hay una cámara de fotos disponible para fotografiar las lesiones de víctimas de VCI?
 Sí Tipo: Instantánea
 Digital
 Otra: _____
 No
 No estoy segura
 No aplica a mi grupo de pacientes
 No estoy haciendo práctica clínica
8. ¿Trabaja en una comunidad autónoma donde es legalmente obligatorio notificar los casos de VCI de adultos?
 Sí
 No
 No estoy segura
 No aplicable (no en práctica clínica)
9. Para cada víctima de VCI que ha identificado en los últimos 6 meses, ¿con que frecuencia ha realizado las siguientes acciones?:

	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Casi siempre	Siempre	N/A
a. Documentado el testimonio de la paciente en la historia clínica	1	2	3	4	5	6
b. Utilizado un gráfico del cuerpo para documentar las lesiones de la paciente	1	2	3	4	5	6
c. Fotografiado las lesiones de la víctima para incluirlas en la historia clínica	1	2	3	4	5	6
d. Notificado a las autoridades apropiadas cuando es obligatorio	1	2	3	4	5	6
e. Realizado una evaluación del riesgo de la víctima	1	2	3	4	5	6
f. Realizado una evaluación del riesgo de los/as hijos/as de la víctima	1	2	3	4	5	6
g. Ayudar a una víctima de VCI a hacer un plan de seguridad	1	2	3	4	5	6
h. Contactado un proveedor de servicios para víctimas de VCI	1	2	3	4	5	6
i. Ofrecido una actitud y palabras que validen y apoyen a la víctima	1	2	3	4	5	6
j. Provisto de información básica sobre VCI	1	2	3	4	5	6
k. Provisto de referencia e información sobre otros recursos	1	2	3	4	5	6

10. En su servicio, ¿se dispone de materiales educativos y sobre recursos de VCI (posters, folletos)? (marque una opción)
 Sí, bien visible y a los que las personas usuarias del centro pueden acceder
 Sí, bien visible, pero a los que las personas usuarias del centro no pueden acceder
 Sí, pero no bien visibles
 No
 No estoy segura
 No aplica a mi grupo de pacientes
 No estoy haciendo práctica clínica
11. ¿Brinda usted a sus pacientes víctimas de violencia materiales educativos y sobre recursos? (marque una opción)
 Sí, casi siempre
 Sí, cuando es seguro para la paciente
 Sí, pero solo cuando la paciente lo pide
 No, ya que no hay recursos adecuados para referencia en la comunidad
 No, porque creo que estos materiales no son útiles en general
 No, otra razón (especificar) _____
 No aplica a mi grupo de pacientes
 No estoy haciendo práctica clínica

12. Siente que tiene recursos apropiados de referencia de casos de VCI dentro de su centro de atención primaria?
 Sí
 No
 No estoy segura
 No estoy haciendo práctica clínica
 No aplica a mi grupo de pacientes
13. ¿Siente que tiene conocimiento adecuado sobre recursos para referencia de pacientes con VCI en su comunidad (casa de acogida, grupos de apoyo)?
 Sí
 No
 No estoy segura
 No estoy haciendo práctica clínica
 No aplica a mi grupo de pacientes
14. En los últimos seis meses, ¿cuántos/as pacientes que previamente usted había diagnosticado con VCI ha visto en su consulta?
 1-5
 6-10
 11-20
 21 o más
 No aplicable-no trabajo en clínica
15. ¿Con cuántas de estas pacientes ha hecho seguimiento de la VCI?
 Ninguna
 1-5
 6-10
 11-20
 21 o más
 No aplicable-no trabajo en clínica
16. ¿Qué acciones realizó con estas pacientes? (describa abajo)
-
-
-

Sección III. Conocimientos de VCI. Marque una respuesta por pregunta, a no ser que haya otra indicación

1. ¿Cuál es el factor de riesgo más importante para ser víctima de VCI?
 Edad (menor de 30 años)
 Pareja abusa de alcohol/drogas
 Género-ser mujer
 Historia familiar de violencia
 No sabe/No contesta
2. ¿Cuál de las siguientes es generalmente cierta sobre los abusadores?
 Tienes problemas controlando su ira
 Utilizan la violencia para controlar a sus parejas
 Son violentos porque beben o usan drogas
 Se pelean con cualquiera
3. ¿Cuáles de los siguientes son signos de que una paciente puede haber sufrido violencia por su pareja? (marque todos los ítems que considere pertinentes)
 Dolor crónico sin causa aparente
 Ansiedad
 Abuso de sustancias
 Lesiones frecuentes
 Depresión
4. ¿Cuáles de las siguientes son razones por las que una víctima de VCI puede no ser capaz de dejar una relación violenta? (marque todos los ítems que considere pertinentes)
 Miedo a las represalias
 Depende económicamente del maltratador
 Creencias religiosas
 Creencias religiosas
 Necesidades de los/as hijos/as
 Amor hacia la pareja
 Aislamiento

5. ¿Cuál de las siguientes es la forma más apropiada de preguntar sobre VCI? (marque todos los ítems que considere pertinentes)
- ¿Es usted una víctima de violencia de pareja?
 - ¿Alguna vez su pareja le ha pegado o amenazado?
 - ¿Alguna vez ha sentido miedo de su pareja?
 - ¿Alguna vez su pareja le ha pegado o ha hecho daño?
6. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es generalmente cierta? (marque todos los ítems que considere pertinentes)
- Muchas pacientes que sufren maltrato no presentan heridas
 - Hay patrones de conductas de pareja que pueden indicar VCI
 - Hay algunas áreas específicas del cuerpo que son más frecuentemente afectadas en casos de VCI
 - Hay patrones de lesiones que están comúnmente asociados con VCI
 - Lesiones en diferentes estadios de curación pueden indicar abuso
7. Por favor relacione las siguientes descripciones de conductas y sentimientos de pacientes con una historia de VCI con los estadios apropiados de cambio (1=Pre-contemplación, 2=Contemplación, 3=Preparación, 4=Acción, 5=Mantenimiento, 6=Terminación)
- Comienza a hacer planes para dejar al abusador
 - Niega que hay un problema
 - Comienza a pensar que el abuso no es su propia falta
 - Continúa cambiando conductas
 - Obtiene orden(es) de protección
8. Rodee con un círculo V para "Verdadero", F para "Falso" o NS para "No sé" para las respuestas de las siguientes preguntas:

a. El consumo de alcohol es el predictor más importante del riesgo de VCI	V	F	NS
b. No hay razones para no dejar una relación violenta	V	F	NS
c. Las razones de preocupación sobre VCI no deben incluirse en la historia clínica si la paciente no revela la VCI	V	F	NS
d. Al preguntar a la paciente sobre VCI se deben usar las palabras "abusada" o "maltratada"	V	F	NS
e. Ser comprensivo/a con la decisión de una paciente de permanecer en una relación violenta condona/significa aprobar, aceptar el abuso	V	F	NS
f. Las víctimas de VCI son capaces de tomar decisiones apropiadas sobre cómo manejar la situación	V	F	NS
g. El personal sanitario no debe presionar a las pacientes a reconocer que viven en una relación violenta	V	F	NS
h. Las víctimas de VCI sufren un riesgo elevado de lesiones cuando abandonan la relación	V	F	NS
i. Las heridas por estrangulamiento son raras en casos de VCI	V	F	NS
j. Dejar que las parejas o amigos estén presente durante la historia clínica o el examen físico de la paciente asegura la seguridad de la víctima de VCI	V	F	NS
k. Incluso si los niños no están en peligro inmediato, los sanitarios están obligados a reportar a los servicios de protección de la infancia que los niños/as están siendo testigos de VCI	V	F	NS

Gracias por completar este cuestionario

ORIGINAL

DURACIÓN DEL PROCESO DE FINANCIACIÓN EN ESPAÑA DE LOS FÁRMACOS INNOVADORES APROBADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO. 2008-2013

Carme Pinyol (1), Aida Valmaseda (2), David Gómez-Ulloa (2), Míriam Solozabal (2) y Gabriela Restovic (2).

(1) Innova-Strategic Consulting. Terrassa. Barcelona.

(2) IMS Health. Barcelona.

Este estudio no recibió ninguna financiación para su desarrollo. Ninguno de los autores tiene conflicto de interés con el contenido del trabajo.

RESUMEN

Fundamentos: En España la decisión de precio y financiación (PyF) de un nuevo medicamento debe tomarse entre 180 y 270 días. El objetivo de este estudio fue valorar el tiempo hasta la financiación en España de los medicamentos innovadores aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) entre enero 2008 y diciembre 2013 y explorar el impacto potencial del precio del fármaco sobre este tiempo.

Métodos: Los medicamentos aprobados se obtuvieron de la web de la EMA, las fechas de autorización de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) y las fechas del PyF y los precios del Nomenclátor y BotPlus. Según los días desde la aprobación hasta la financiación se clasificó a los medicamentos en rápidos (<180), en plazo (180-270) y con demora (>270). Según la duración del tratamiento en crónicos o agudos. Y según las condiciones de dispensación: de farmacia u hospital. Del tiempo transcurrido hasta la financiación, se calculó la mediana, el máximo, el mínimo así como el primer y tercer cuartiles.

Resultados: Durante el periodo de estudio fueron aprobados por la EMA 431 medicamentos, de los cuales 285 eran innovadores. De estos 147 fueron aprobados por la AEMPS y financiados: 103 para tratamientos crónicos y 44 para agudos. La mediana del precio/día fue de 2,44€ para crónicos y 21€ para agudos. De 2008-2011 fueron financiados el 80%, en 2012 el 21% y en 2013 el 17%. El tiempo hasta la financiación pasó de 230 días en 2009 a 431 en 2013. Los 139 medicamentos con fecha de financiación fueron: 33 rápidos, 44 en plazo y 62 con demora.

Conclusiones: La mediana del tiempo desde la aprobación por la EMA de los medicamentos innovadores hasta su financiación en España en 2013 es el doble que en 2008. El motor principal de los retrasos en el proceso de PyF parece ser el impacto presupuestario del fármaco más que su precio unitario.

Palabras clave: Precio y financiación. Terapias innovadoras. Sistema Nacional de Salud. Evaluación y utilización de medicamentos.

Correspondencia
Carme Píñol, MD, MSc
Innova-Strategic Consulting
Francesc Oller, 81, 2-2
Terrassa
08225 Barcelona
carne.pinyol@gmail.com

DOI:

ABSTRACT

Duration of the Reimbursement Process in Spain for Innovative Drugs Approved by the European Medicines Agency during the Period 2008-2013

Background: In Spain, the decision of Price and Reimbursement (P&R) of a new drug must be taken between 180-270 days. The objective of this study was to assess the reimbursement timing in Spain for innovative drugs approved by the European Medicines Agency (EMA) between January 2008 and December 2013 and to explore the potential impact of drug's price on this time.

Methods: Drugs approved were extracted from EMA's website, authorization dates in Spain from the Spanish Agency (AEMPS) and, P&R dates and prices from Nomenclátor and BotPlus. Depending on days from approval to reimbursement, drugs were quick (<180), on time (180-270) and delayed (>270). Depending on posology: chronic or acute. Depending on dispensing conditions: retail or hospital drugs. It was calculated: median, maximum, minimum, first, and third quartiles of time until reimbursement.

Results: 431 drugs were approved by EMA; 285 were innovative, from them 147 were approved by the AEMPS and reimbursed: 103 chronic and 44 acute. Median price/day was €2.44 for chronic and €21 for acute. From 2008-2011, 80% of drugs were reimbursed, in 2012 21% and in 2013 17%. Time from approval to reimbursement move from 230 days in 2009 to 431 days in 2013. From the 139 drugs with reimbursement date 33 were quick, 44 on time and 62 delayed.

Conclusions: The median time from approval by the EMA of innovative drugs since the reimbursement in Spain in 2013 is double that of 2008. The main driver of delays in the process of P&R seems to be the budget impact of the drug instead of its unit price.

Keywords: Price and Reimbursement. Innovative therapies. National Health Service. Drug evaluation and utilization.

INTRODUCCIÓN

El proceso de fijación de precio y financiación (PyF) de un medicamento en España comienza oficialmente una vez que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autoriza su comercialización, aproximadamente tres meses después del dictamen positivo del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP). La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia gestiona el proceso de PyF y solicita la presentación de la documentación al titular de la autorización de comercialización (TAC) con el fin de iniciar el proceso. Una vez que la Dirección General toma una decisión sobre la financiación de un nuevo fármaco, la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) fija su precio¹, una decisión que será posteriormente ratificada por la Dirección General. Al final del procedimiento de PyF, el TAC recibe una resolución única sobre el PyF del fármaco.

El marco legal en España establece que la decisión sobre el PyF de un nuevo medicamento debe tomarse en un plazo de 180 a 270 días².

La crisis global ha tenido un gran impacto en nuestro país. Consecuencia de ello son las medidas de contención del gasto que se han establecido en los últimos años en asistencia sanitaria³, incluyendo recortes presupuestarios en hospitales [impulsados principalmente por las comunidades autónomas (CCAA)] y descuentos obligatorios para los medicamentos innovadores⁴. Otras medidas de contención son el establecimiento de un nuevo copago para los medicamentos de dispensación en oficina de farmacia y para algunos de dispensación hospitalaria⁵ (aunque esta medida no ha sido aplicada) y la desfinanciación de medicamentos para el tratamiento de “enfermedades menores”⁶.

El Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT)⁷ es un nuevo procedimiento crea-

do con el fin de establecer criterios claros y transparentes para el posicionamiento de los nuevos medicamentos antes del proceso PyF con dos objetivos: acelerar la llegada de la innovación a los pacientes e impedir las reevaluaciones autonómicas. Se estableció que el IPT debe realizarse en un plazo máximo de 3 meses (entre la opinión positiva del CHMP y la aprobación de la EMA)⁸, pero los últimos IPT se han publicado 5 meses después de su inicio⁹. La AEMPS ha anunciado que tiene previsto ampliar el plazo¹⁰. Finalmente, parece que los IPT se podrían traducir en un mayor retraso en el lanzamiento de nuevos medicamentos¹¹ y en una nueva barrera a la entrada de innovación.

Por otro lado, los acuerdos de riesgo compartido (ARC), ya sean financieros o basados en resultados, son un mecanismo alternativo para permitir el acceso al mercado de nuevos fármacos con un gran impacto económico^{12,13}. Se conocen algunos ejemplos de ARC en España, principalmente en las CCAA, pero también a nivel nacional¹⁴. Sin embargo, no siempre son factibles, especialmente los basados en resultados¹⁵. El proceso de negociación no es sencillo y pueden esperarse importantes retrasos con el fin de alcanzar un acuerdo de “win-win” entre los diferentes actores involucrados.

Los precios internacionales de referencia tienen un fuerte impacto en el proceso de negociación de PyF en España^{16,17}. Las compañías farmacéuticas multinacionales están obligadas a obtener precios dentro del rango de los europeos, con el fin de evitar su caída en el resto de los países. La consecuencia de ello, puede ser el retraso en el lanzamiento o el no lanzamiento del medicamento en España al no producirse un acuerdo en su precio.

Con el fin de llegar a un acuerdo, existen nuevas medidas para ayudar en el proceso de negociación de PyF. Una de ellas es el precio dual^{15,18} que permite a la empresa mantener un precio notificado en el nivel de Europa y por tanto no afectar al de los de-

más países y, por otro lado, tener un precio financiado más bajo que le podrá permitir acceder al mercado español. Dado que la complejidad en la negociación se incrementa, puede haber retrasos en la salida al mercado del fármaco que, de otro modo, no se habría comercializado¹⁸.

Datos publicados por Farmaindustria muestran que el país más rápido en comercializar un nuevo fármaco en la Unión Europea es Austria (tiempo promedio 88 días desde la aprobación de la EMA). Por el contrario, el tiempo medio en España es de 349 días, ocupando el penúltimo lugar después de Bélgica (392 días)⁹.

Los retrasos en la entrada en el mercado español de algunos medicamentos innovadores, principalmente oncológicos, han provocado también el debate político. En julio de 2013 se plantearon varias cuestiones en el Congreso de los Diputados sobre la financiación de 15 medicamentos innovadores¹⁹. Además, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) analizó las desigualdades en el acceso al mercado de ciertos medicamentos. En 22 de los 80 hospitales que participaron en el estudio, al menos un fármaco no estaba disponible para una de las indicaciones aprobadas en España²⁰.

El objetivo de este estudio fue valorar el tiempo transcurrido desde la aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos hasta la financiación en España de los medicamentos innovadores en los últimos 6 años (enero 2008-diciembre 2013), así como explorar si el precio del fármaco aprobado influye en este proceso.

MATERIAL Y MÉTODO

Los medicamentos de uso humano clasificados como innovadores (no genéricos ni biosimilares) aprobados por la EMA se extrajeron de su página web²¹, incluyendo su nombre comercial, principio activo, fecha de autorización, área terapéutica de su indicación y estatus de medicamento huérfano²².

Se estudiaron los medicamentos aprobados entre enero de 2008 y diciembre de 2013. Las fechas de autorización en España se obtuvieron de la página web de la AEMPS²³ y las fechas de obtención de PyF del Nomenclátor del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), actualizado hasta junio de 2012²⁴ y de la página web del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (BotPlus)²⁵ para aquellos con PyF entre junio de 2012 y diciembre de 2013 (se utilizaron sus fechas de comercialización). El tiempo transcurrido desde la aprobación de la EMA hasta su inclusión en la financiación o comercialización, según disponibilidad, se calculó en días. Los fármacos se clasificaron en tres grupos dependiendo de la duración del proceso PyF: rápidos (menos de 180 días), en plazo (180-270 días) y con demora (más de 270 días) en base al tiempo legalmente establecido de 180-270 días. Los medicamentos sin fecha publicada ni en el Nomenclátor ni en BotPlus que no aparecían en Dataview (base de datos de medicamentos de prescripción de IMS HealthTM) fueron considerados “fármacos pendientes de PyF”.

Se calcularon la mediana, máximo, mínimo y el primer y tercer cuartil de los tiempos desde la aprobación hasta la financiación.

El precio de venta del laboratorio (PVL) de cada medicamento innovador en el momento de su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud se obtuvo de la página web del Ministerio de Sanidad²⁶ para los medicamentos financiados desde enero de 2008 hasta junio de 2012. Para los medicamentos financiados desde junio de 2012 hasta diciembre de 2013, los precios se obtuvieron de BotPlus²⁵.

Para calcular el indicador precio/día se extrajeron de la web de la EMA las presentaciones aprobadas disponibles de los medicamentos innovadores. La ficha técnica del producto publicada por la EMA define posología y área terapéutica. Cuando la dosis dependía del peso o superficie corporal

se consideraron los pesos medios de 60kg, 70kg, 65kg y 5kg para mujeres, hombres, población general y bebés (menos de 3 meses) respectivamente, y las superficies corporales medias de 1,6m², 1,8m² y 1,7m² para mujeres, hombres y población en general, respectivamente. Cuando existía más de una indicación de un medicamento sólo se tuvo en cuenta la primera aprobada. Si el CHMP dio su opinión positiva para más de una indicación en la misma fecha, se calculó la dosis media. Cuando un medicamento tenía indicaciones para población adulta y pediátrica se consideró sólo para adultos. Los meses se establecieron en 30 días y los años en 52 semanas. Los fármacos innovadores se clasificaron como tratamientos crónicos o agudos en base a la duración del tratamiento y según la dispensación se clasificaron en dos categorías: en oficina de farmacia comunitaria y en farmacia de hospital. El precio/día se calculó en base al PVL y la posología seleccionada. Sólo se incluyeron en el análisis los medicamentos con precios disponibles.

Para los tratamientos crónicos que precisaban una dosis de carga antes de la dosis de mantenimiento, la primera no se consideró. Los medicamentos oncológicos se clasificaron por defecto como tratamientos crónicos, a excepción de aquellos que tenían una duración del tratamiento definida en su ficha técnica. Los tratamientos para el cáncer de mama sólo se consideraron en mujeres.

La recogida de datos, el análisis estadístico y las figuras se desarrollaron en Microsoft Office Excel 2007.

RESULTADOS

Durante el período de estudio fueron aprobados por la EMA 431 medicamentos. De ellos, 285 fueron fármacos innovadores, de los cuales 147 se aprobaron por la AEMPS y y se financiaron por el SNS (tabla 1). Tenían indicaciones para tratamientos crónicos 103 (70,1%) y para tratamientos agudos 44 (29,9%). Las principales áreas terapéuticas fueron: oncología, cardiovascular y diabetes.

La mediana del PVL/día fue de 2,44€ (rango 0,17€-572€) para tratamientos crónicos y de 21€ (rango 0,21€-11.812,50€) para tratamientos agudos. Los medicamentos huérfanos fueron excluidos de este análisis, ya que su precio medio era significativamente superior (tabla 2).

Durante el periodo de estudio, 13 de los 36 medicamentos huérfanos aprobados por la EMA fueron financiados (tabla 2), con una mediana de PVL/día de 209,63€ (rango 22,38€-3.725,55€), frente a los 7,95€ para los fármacos no huérfanos, (datos no presentados). La mediana de tiempo desde la aprobación de estos fármacos hasta su financiación fue de 298 días.

Se obtuvo la fecha de inclusión en la prestación farmacéutica del SNS español (o de comercialización si esta no estaba disponible) de 139 medicamentos innovadores aprobados por la AEMPS durante el período de estudio. El SNS financió entre el 88% (en 2008) y el 78% (en 2011) de los medicamentos aprobados entre 2008 y 2011 (figura 1). El 21% de los 33 fármacos innovadores aprobados por la AEMPS en 2012. 25 medicamentos innovadores aprobados por la EMA en 2012 seguían sin PyF en diciembre de 2013, siendo la mediana de tiempo de espera entre la aprobación de la EMA y la financiación de 427 días (rango 308-619 días). En 2013 se financió el 17% de los fármacos aprobados.

El tiempo transcurrido desde la aprobación por la EMA hasta la financiación se incrementó a lo largo del período de estudio, pasando de 230 días para los financiados en 2009 hasta 431 días en 2013 (figura 2). Para los medicamentos considerados crónicos pasó de 239 días en 2009 a 431 días en 2013 y para los tratamientos agudos de 218 días en 2009 a 407 días en 2013 (figura 3).

Se clasificaron como rápidos 33 medicamentos, 44 como en plazo y 62 con demora. La mediana del PVL/día (excluyendo medicamentos huérfanos) fue mayor en el grupo con demora (mediana 8,38€ frente a 4,70€

Tabla 1			
Fármacos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos entre enero 2008 y diciembre 2013 y con precio y financiación en España			
	Crónicos n=103	Agudos n=44	Total n=147
Dispensación			
Hospitalaria	29	18	47
Oficina de farmacia	74	26	100
Área terapéutica			
Oncología	16	8	24
Cardiovascular	14	5	19
Diabetes	17	0	17
Neurología	11	1	12
Infecciones	3	7	10
Neumología	8	1	9
Vacunas	0	7	7
Inmunomoduladores	5	1	6
Reumatología	5	0	5
Hipertensión	5	0	5
Ginecología	1	3	4
Nefrología	4	0	4
Psiquiatría	1	2	3
Dermatología	1	2	3
Gastroenterología	2	1	3
Oftalmología	1	2	3
VIH	3	0	3
Hematología	2	0	2
Metabolopatías	2	0	2
Traumatología	0	2	2
Alergología	1	0	1
Hepatología	1	0	1
Musculoesqueléticas	0	1	1
Urología	0	1	1
Precio de venta laboratorio/día (€)	2,44	21	5,17
Mediana (máximo-mínimo)	0,17-572	0,21-11.812,5	0,17-11.812,5

Se excluyeron los medicamentos huérfanos.

y 5,07€ para los grupos en plazo y rápidos), lo mismo sucedió al estudiar los tratamientos crónicos. En cambio, con los tratamientos agudos, sucedió lo contrario, el precio/día fue menor en el grupo con demora frente a los grupos en plazo y rápidos (tabla 3).

El tiempo transcurrido entre la aprobación por la EMA y la financiación por el SNS para

los medicamentos de dispensación en oficinas de farmacia y los de dispensación hospitalaria entre 2008 y 2013 (figura 4) se mantuvo alrededor de los 240 días entre 2008 y 2013, con un pico de 389 días en 2012. En el caso de los fármacos de dispensación en farmacia hospitalaria la mediana de tiempo pasó de 203 días en 2008 a 600 días en 2013.

Tabla 2
Medicamentos huérfanos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos entre enero 2008 y diciembre 2013 con precio y financiación en España

	Crónicos n=7	Agudos n=6	Total n=13
Dispensación			
Hospitalaria	7	5	12
Oficina de farmacia	0	1	1
Área terapéutica			
Oncología	4	1	5
Metabolopatías	0	2	2
Infecciones	1	1	2
Cardiovascular	0	1	1
Hematología	0	1	1
Neumología	1	0	1
Precio de venta laboratorio/día (€)			
Mediana	451,35	103,4	209,63
Máximo	3.725,55	1.068,08	3.725,55
Mínimo	24,65	22,38	22,38
Tiempo desde aprobación EMA hasta obtención PyF en España días)			
Mediana	449	173	298
Máximo	824	516	824
Mínimo	85	139	85

Figura 1
Porcentaje de medicamentos innovadores aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desde 2008 a 2013 incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud

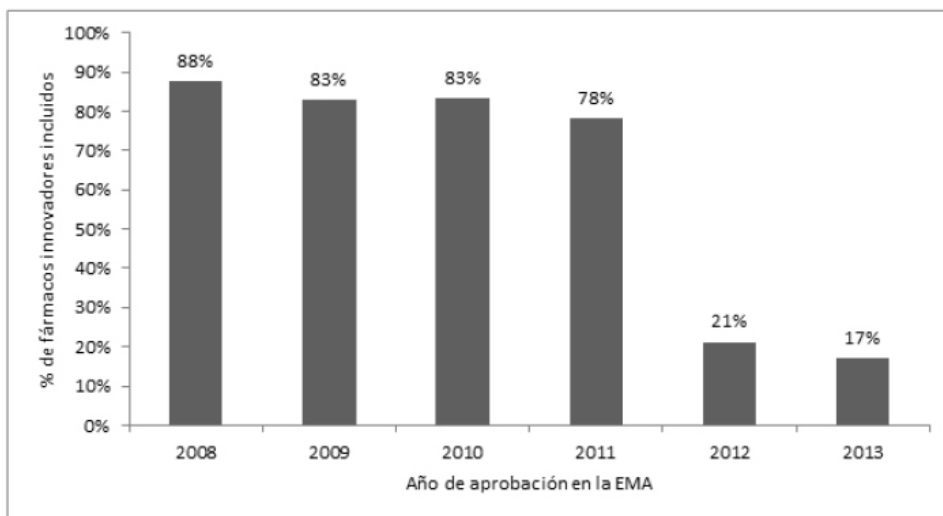


Figura 2
Días desde la aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos hasta su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud de los nuevos fármacos innovadores desde 2008 hasta 2013

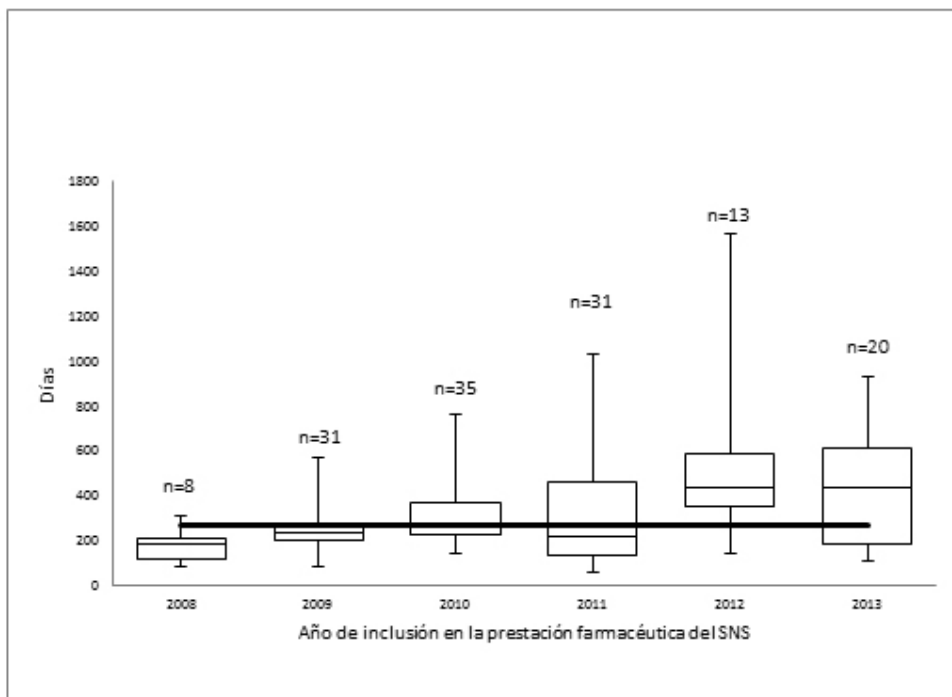


Tabla 3
Precio por día de los fármacos innovadores aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos e incluidos en el Sistema Nacional de Salud español entre enero 2009 y diciembre 2013

	Todos			Agudos			Crónicos		
	Rápidos	En plazo	Con demora	Rápidos	En plazo	Con demora	Rápidos	En plazo	Con demora
Número de fármacos	33	44	62	7	14	19	26	30	43
Mediana PVL/día (€) (Q1-Q3)	5,07 1,22-86,77	4,70 1,28-59,61	8,39 2,07-68,71	40 1,55-384,08	51,18 8,3-198,74	24,65 7,34-297,93	1,4 1,02-36,34	1,4 1,03-25,19	5,10 1,53-39,18
Mínimo (€)	0,17	0,23	0,21	1,17	1,24	0,21	0,17	0,23	0,39
Máximo (€)	1.068,08	1.695	3.725,55	384,08	1.695	297,93	185,24	185,24	572

En esta tabla se incluyeron los fármacos cuyas fechas y precios estaban disponibles. Se clasificó a los fármacos según el tiempo transcurrido entre su aprobación por la *European Medicines Agency* y el dictamen en España de su precio y financiación en rápidos (menos de 180 días), en plazo (entre 180-270 días) y con demora (más de 270 días).

Figura 3
Días desde la aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos hasta su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud de los nuevos fármacos innovadores para tratamientos crónicos y agudos desde 2008 hasta 2013

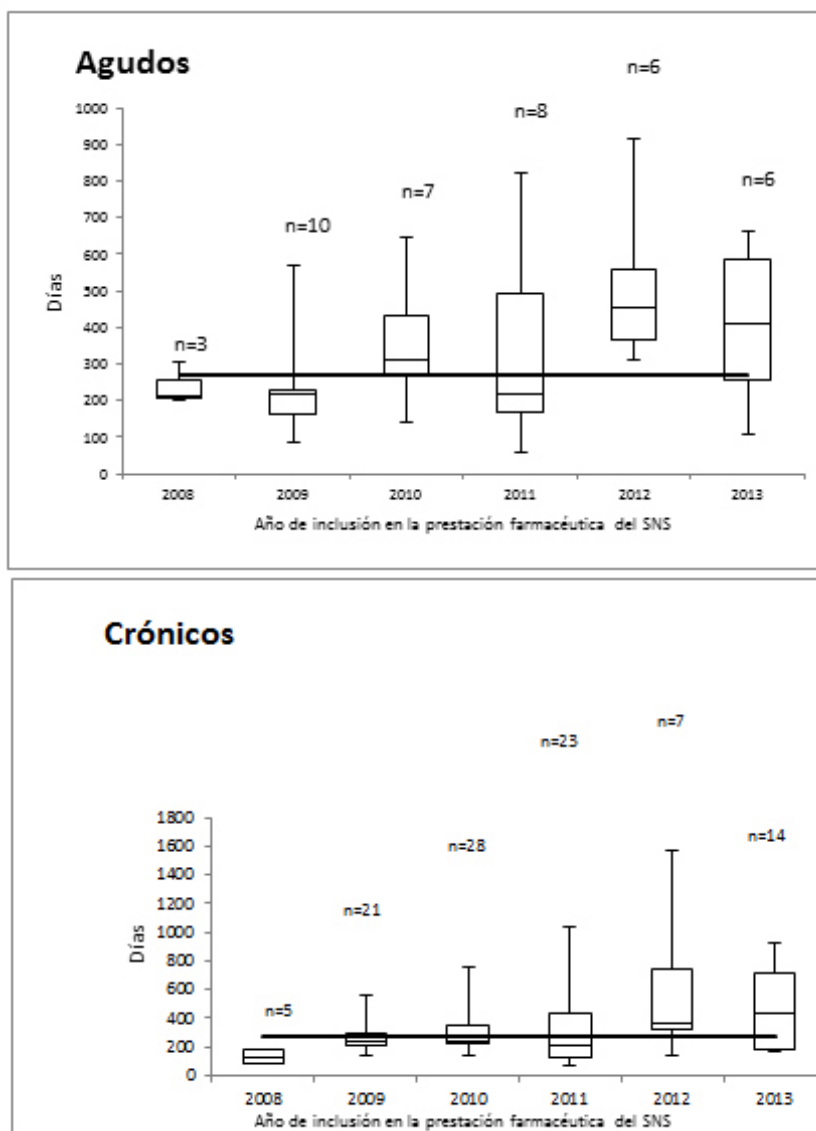
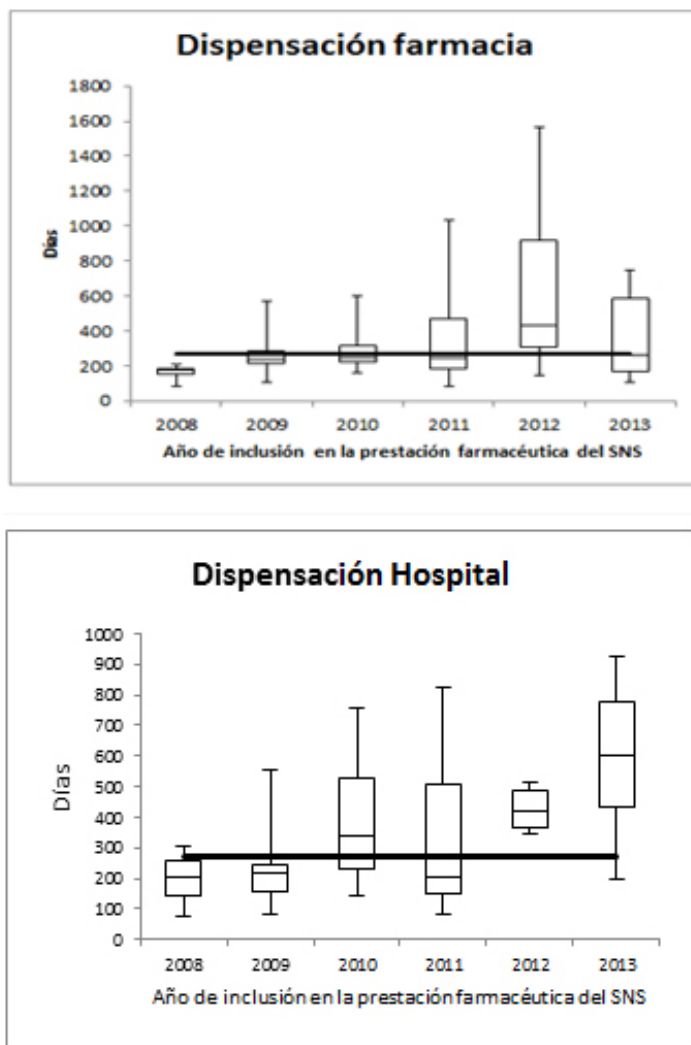


Figura 4
Días desde la aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos hasta su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud de los nuevos fármacos innovadores según su dispensación en oficina de farmacia o en hospital desde 2008 hasta 2013



DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que el tiempo transcurrido desde la aprobación por la EMA y el proceso de PyF ha ido aumentando durante el período de estudio, sobre todo en 2012 y 2013. Además, alrededor del 80% de los medicamentos aprobados por la EMA durante el periodo 2008-2011 fueron financiados, aunque ya se observaba una progresiva pero leve disminución, el cambio importante se produjo durante el periodo 2012-2013, con una financiación de alrededor de la quinta parte de los medicamentos aprobados por la EMA en ese periodo.

Al analizar todos los medicamentos innovadores conjuntamente y los medicamentos clasificados como tratamientos crónicos aisladamente, se observó que se producían mayores retrasos en los medicamentos más caros, sin embargo, no fue así en el caso de los tratamientos agudos. Estos resultados pueden indicar que el motor principal de los retrasos en el proceso de PyF es el impacto presupuestario del fármaco más que su precio unitario. Los fármacos indicados para el tratamiento de procesos agudos con un precio alto pero que se utilizan durante un corto período de tiempo y restringidos a una pequeña parte de la población pueden resultar en un impacto presupuestario pequeño y manejable para el SNS y obtener una aprobación de PyF rápida. Por el contrario, los fármacos con menor precio, indicados para enfermedades crónicas y de alta prevalencia pueden mostrar mayores retrasos.

Durante el período estudiado sólo 13 de 36 medicamentos clasificados como medicamentos huérfanos por la EMA recibieron PyF en España, con un precio promedio sustancialmente más alto que el resto de los fármacos. A diferencia de otros países, el proceso de PyF de los medicamentos huérfanos en España es el mismo que el del resto de los fármacos innovadores. El tiempo para la aprobación de estos fármacos fue de 298 días, poco más que el establecido de 270 días. Dos posibles factores podrían explicar este hecho,

por un lado, estos fármacos están destinados a personas cuya patología, hasta la fecha, no tenía tratamiento específico y había, por lo tanto, una necesidad en el mercado y, por otro lado, el bajo impacto en el presupuesto ya que, aunque estos medicamentos pueden ser muy caros, el número de pacientes que lo requieren es muy bajo.

El IPT estaba, como se ha dicho anteriormente, justificado por la necesidad de una única evaluación válida para todas las regiones que permitiera la eliminación de la actual segunda barrera para el acceso al mercado, lo que provoca no solo retrasos en el lanzamiento de nuevos fármacos sino también inequidades entre ciudadanos y territorios en el uso de medicamentos innovadores²⁷. De todos modos, sigue sin confirmarse que las CCAA vayan a dejar de evaluar los nuevos medicamentos independientemente del IPT, lo que aumentaría la complejidad de un proceso ya de por sí lento y burocrático.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones, siendo la principal la falta de información pública disponible para llevar a cabo la obtención de datos. Como ya se ha dicho, la información sobre los medicamentos aprobados después de junio de 2012 no se ha publicado y, por ello, se utilizó la fecha de comercialización como sustituto de la fecha de aprobación de PyF. Con ello, se puede haber sobrestimado el tiempo de acceso al mercado de estos medicamentos, ya que el promedio entre la fecha de financiación y de comercialización para los 95 medicamentos con ambas fechas disponibles fue de 50 días.

El uso de BotPlus²⁵ que marca la misma fecha de inclusión y comercialización para 2 fármacos distintos pudo deberse a un hecho casual o a algún error en la entrada de las fechas. En cualquier caso, para nuestro estudio, hemos tenido que utilizar estas fechas para la inclusión en el SNS.

Otra limitación relacionada con la falta de información se debió al uso del precio publicado en el momento de acceso y no del precio

en el momento de su aprobación para todos los fármacos aprobados después de junio de 2012. Ello pudo provocar pequeñas discrepancias debido a ajustes posteriores del precio aprobado en su momento. Además también limita la información disponible para los medicamentos no comercializados, algunos de los cuales podrían no haber sido comercializados debido a una decisión negativa del SNS o a una decisión de la propia empresa de no comercializarlo.

En conclusión, la mediana del tiempo desde la aprobación por la EMA de los medicamentos innovadores hasta su financiación en España en 2013 es el doble que en 2008. El motor principal de los retrasos en el proceso de PyF parece ser el impacto presupuestario del fármaco más que su precio unitario.

BIBLIOGRAFÍA

- Boletín Oficial de Estado. Real Decreto 200/2012 de 23 de enero, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y se modifica el Real Decreto 1887/2011 de 30 de diciembre, por el que se establece la estructura orgánica básica de los departamentos ministeriales. BOE núm 20 de 2/1/2012.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 271/1990 de 23 de febrero, sobre la reorganización de la intervención de precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano. BOE núm 53 de 2/3/1990.
- Repullo JM. Cambios de regulación y de gobierno de la sanidad. Informe SESPAS 2014. Gac Sanit. 2014;28(S1):62-68.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 8/2010 de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE núm 126 de 24/5/2010.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 16/2012 de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE núm 98 de 4/4/2012.
- Boletín Oficial del Estado. Resolución de 10 de septiembre de 2013 de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, por la que se procede a modificar las condiciones de financiación de medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud mediante la asignación de aportación del usuario. BOE núm 225 de 10/9/2013.
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos. 21 de mayo, 2013. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Informes de posicionamiento terapéutico. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>.
- Farmaindustria. España, a la cola europea en permitir la prescripción de fármacos aprobados. Diario medico. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/Farma_Public/Noticias/Medios/FARMA_115723?idDoc=FARMA_1157239.
- La Aemps ampliará el plazo que tiene para la realización de IPT. El Global. Disponible en: <http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/2014-06-05/politica-sanitaria/la-aemps-ampliara-el-plazo-que-tiene-para-la-realizacion-de-ipt/pagina.aspx?idart=842336>.
- La industria espera que el retraso en la elaboración de los IPT pueda verse reducido con la práctica. El Global. Disponible en: <http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/2013-11-29/industria-farmacutica/la-industria-espera-que-el-retraso-en-la-elaboracion-de-los-ipt-pueda-verse-reducido-con-la-practica/pagina.aspx?idart=793461>.
- Puig-Junoy J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. Gest Clín San. 2005;47(3):88-94.
- Espín J, Oliva J, Rodríguez-Barrios JM. Esquemas innovadores de mejora del acceso al mercado de nuevas tecnologías: los acuerdos de riesgo compartido. Gac Sanit. 2010;24(6):491-497.
- Biogen comercializará fampridina en España a través de un acuerdo de riesgo compartido. El Global. Disponible en: <http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/2013-09-17/industria-farmacutica/biogen-comercializara-fampridina-en-espana-a-traves-de-un-acuerdo-de-riesgo-compartido/pagina.aspx?idart=775517>.
- Perry S. Value-based pricing. Lessons to learn from the UK experience. Pharma Marketing News. 2008;7(6): 1-6. Disponible en: <http://www.news.pharma-mkting.com/pmn76-article04.pdf>
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Información sobre financiación de medicamentos. Madrid: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/financiacion/home.htm>.

17. Ruggeri K, Nolte E. Pharmaceutical pricing. The use of external reference pricing. Disponible en: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_reports/RR200/RR240/RAND_RR240.pdf
18. Boletín Oficial del Estado. LEY 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm 178 de 27/7/2006.
19. Boletín Oficial de las Cortes Generales. Control de la acción del gobierno. BOCG núm 10 de 8/8/2013.
20. Simón Ruíz A. Restricciones a los medicamentos innovadores. Cinco días. Disponible en: http://cincodias.com/cincodias/2013/10/23/empresas/1382549037_490354.html.
21. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: www.ema.europa.eu.
22. European Medicines Agency (EMA). Orphan drug designation. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&.
23. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
24. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Nomenclátor. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclator.do>.
25. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2013. Disponible en: <http://portalfarma.com>
26. Kartach K. Análisis de las decisiones de precio y financiación de nuevos medicamentos a nivel nacional en España desde enero hasta septiembre 2013. PM Farma. Disponible en: <http://www.pmfarma.es/articulos/1489-analisis-de-las-decisiones-de-precio-y-financiacion-de-nuevos-medicamentos-a-nivel-nacional-en-espana-desde-enero-2011-hasta-septiembre-2013.html>
27. Calvete Oliva A, Campos Esteban P, Catalán Matamoros D, Fernández de la Hoz K, Herrador Ortiz Z, Merino Merino B *et al.* Innovando en salud pública: monitorización de los determinantes sociales de la salud y reducción de las desigualdades en salud. Una prioridad para la presidencia española de la Unión Europea en 2010. *Rev Esp Salud Pública.* 2010;84:3-11.

ORIGINAL**FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS ASOCIADOS A LA RECEPCIÓN DE CUIDADO INFORMAL EN PACIENTES CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA: ESTUDIO BASADO EN LAS DIFERENTES ETAPAS DEL TRATAMIENTO (*)****Marta Ortega-Ortega (1), Roberto Montero-Granados (1) y Antonio Romero-Aguilar (2).**

(1) Departamento de Economía Aplicada. Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales. Universidad de Granada

(2) Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

(*) “Incentivos para la formación de personal docente e investigador predoctoral en las Universidades Públicas de Andalucía, en áreas de conocimiento consideradas deficitarias por necesidades docentes. Convocatoria 2009” financiada por la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía y Fondos Europeos de Desarrollo Regional.

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

RESUMEN

Fundamentos: Los factores relacionados con la recepción de cuidado informal (CI) en pacientes oncológicos es una cuestión poco estudiada. El objetivo fue analizar los factores sociodemográficos y clínicos asociados a la recepción de cuidado informal en pacientes con neoplasia hematológica a lo largo de las diferentes etapas del tratamiento.

Métodos: 139 pacientes diagnosticados de neoplasia hematológica que recibieron un trasplante de células madre durante el período 2006-2011 en dos centros sanitarios españoles completaron la encuesta elaborada para el estudio. Se estimó un modelo de regresión logística binaria para cada una de las cuatro etapas de tratamiento: pretrasplante, primer año, segundo y tercer año, cuarto al sexto año postrasplante. La variable dependiente fue recibir o no cuidado informal.

Resultados: Pacientes diagnosticados de leucemia aguda presentaron mayor probabilidad de recibir CI durante la etapa pretrasplante (OR=6,394) y durante el segundo y tercer año postrasplante (OR=42,212). A largo plazo (4º-6º año) los pacientes con mieloma múltiple fueron los que requirieron mayor cuidado (OR=15,977). El estado de salud fue estadísticamente significativo en la mayoría de las etapas. Ser hombre (OR=0,263), tener pareja (OR=0,137) y estar empleado (OR=0,110) se asociaron a una menor probabilidad de recibir CI a largo plazo.

Conclusiones: El CI está presente en más del 75% de los pacientes con neoplasia hematológica durante la etapa pretrasplante y primer año postrasplante. El diagnóstico y estado de salud son decisivos en la probabilidad de recibirlo, pero no el tipo de trasplante. Los factores sociodemográficos cobran protagonismo a largo plazo.

Palabras clave: Atención al paciente. Cuidadores. Neoplasia. Trasplante. Leucemia. Linfoma. Mieloma Múltiple. España.

Correspondencia

Marta Ortega Ortega
Departamento de Economía Aplicada
Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales
Universidad de Granada
Campus de la Cartuja s/n, C.P. 18071, Granada
Correo electrónico: morteaga2@ugr.es

DOI:**ABSTRACT****Sociodemographic and Clinical Factors Associated with Informal Care in Hematologic Malignancy Patients: a Study Based on Different Phases of the Treatment, Spain**

Background: There is little information on factors related to use of informal care in cancer patients. Our objective is to study sociodemographic and clinical factors associated with use of informal care in patients with hematologic malignancy and analyze how these changes throughout different phases of the treatment.

Methods: 139 patients diagnosed with hematologic malignancy who received an haematopoietic stem cell transplantation between 2006-2011 in two Spanish hospitals completed the developed postal questionnaire. A binary logistic regression model was used to analyse the factors associated with use of informal care each of four phases of the treatment (pretransplant, first year, second and third year, and from the fourth to sixth year postrasplant). Dependent variable was receive vs. not receive informal care.

Results: Patients diagnosed with acute leukemia had higher probability of receiving informal care during pretransplant period (OR=6.394) and during the second and third year postrasplantation (OR=42.212). In the long-term (4-6 years), multiple myeloma patients were the ones who required more informal care (OR=15.977). Health status was statistically significant during all phases. Being male (OR=0.263), having partner (OR=0.137) and being employed (OR=0.110) were associated with lower likelihood of receiving informal care in the long-term.

Conclusions: Over 75% of patients diagnosed with hematologic malignancy received informal care during pretransplant and first year postrasplant. Type of diagnosis and health status are decisive factors in the probability of receiving informal care at all phases, while the type of transplantation is not. Sociodemographic factors are relevant in the long-term.

Keywords: Patient care. Caregivers. Neoplasms. Transplantation. Leukemia. Lymphoma. Multiple Myeloma. Spain.

INTRODUCCIÓN

El conjunto de neoplasias hematológicas conforma un grupo de enfermedades malignas que proviene de la expansión clonal de células hematopoyéticas. Enfermedades como la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple forman parte de los veintiocho tipos de cáncer más frecuentes de 184 países, según señala la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer¹. El tratamiento asociado a las neoplasias hematológicas supone la administración de los correspondientes ciclos de quimioterapia y/o radioterapia con una duración media aproximada de seis meses que, generalmente en las enfermedades citadas, desemboca en un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), más conocido como trasplante de médula ósea, permitiendo incrementar la supervivencia a largo plazo²⁻⁴. Los avances clínicos y tecnológicos han ampliado la posibilidad de obtención de un donante compatible no sólo de hermanos antígeno leucocitario humano (HLA) idénticos (trasplante alogénico emparentado) sino también de cualquier donante no familiar (trasplante alogénico no emparentado) o, incluso, permiten que el paciente sea su propio donante (trasplante autólogo)⁵.

La agresividad tanto del tratamiento quimioterápico como la del trasplante conlleva la aparición de múltiples efectos secundarios tales como vómitos, mucositis, fatiga, infecciones, malestar, dolor, etcétera, así como problemas de ansiedad y depresión^{2,5,6}. Estos síntomas coartan de manera importante la actividad diaria, requiriéndose en la mayoría de los casos apoyo y atención de un cuidador. Según la Organización Mundial de la Salud se entiende por cuidador informal la persona del entorno del enfermo (familiar o amigo) que asume voluntariamente su cuidado sin tener formación específica y sin recibir, por lo general, contraprestación económica alguna⁷. En este sentido, cabe señalar el papel fundamental que el cuidador informal ejerce en el cuidado del

enfermo⁸⁻¹⁰, aportando apoyo emocional, financiero, cuidado personal y del hogar, ayuda en el transporte o supervisión de la medicación^{11,12}.

En el caso específico del cáncer, se ha puesto de manifiesto que estos cuidados generan sobre el cuidador informal un mayor estrés en comparación con los cuidados informales prestados a pacientes diagnosticados de otras enfermedades¹³. Cabe destacar, por tanto, la sobrecarga emocional y funcional así como las repercusiones en la salud de cuidadores informales de pacientes oncológicos^{14,15}.

Es por ello que diversos trabajos han estimado el tiempo dedicado a cuidados informales en pacientes oncológicos, su valoración monetaria y los posibles factores asociados^{16,17}. En este sentido, diagnósticos como el cáncer colorrectal, de pulmón o próstata han recibido especial atención¹⁸⁻²¹ pero hasta el momento ninguno se ha centrado en el cáncer hematológico.

Sin embargo, previamente al estudio del tiempo y valor monetario asociado a los cuidados informales en pacientes con diferentes neoplasias, es interesante examinar qué factores están relacionados con la necesidad de recibir cuidado informal para poder identificar a la población más vulnerable. Hasta nuestro conocimiento, sólo un estudio enfocado en pacientes oncológicos abordó esta cuestión, señalando que factores como una mayor comorbilidad, encontrarse en la fase terminal de la enfermedad o tener metástasis, están relacionados fuertemente con la necesidad de recibir apoyo en el cuidado personal, transporte y actividades instrumentales en pacientes oncológicos (preparación de la comida, compras, tareas domésticas)²². Asimismo, las mujeres tienen mayor probabilidad que los hombres de necesitar cuidados en la realización de tareas instrumentales y en actividades relacionadas con el transporte, y los individuos mayores de 65 años y de bajos ingresos revelan mayor necesidad de cuidado personal. Por otro lado,

Hayman et al.¹⁷ señalan que la probabilidad de recibir cuidado informal es significativamente mayor en aquellos individuos que recibieron tratamiento oncológico durante el año anterior en comparación con los que no lo han recibido o no han sufrido cáncer. En cualquier caso, como señalan Yabroff et al.¹⁶ la demanda de cuidados informales varía de manera considerable en base al tipo de diagnóstico y fase del tratamiento en que se encuentre el paciente. En este sentido, hasta nuestro conocimiento, ningún estudio nacional ni internacional ofrece información acerca de la recepción de cuidado informal en pacientes oncohematológicos. Sin embargo, su estudio es relevante fundamentalmente por dos razones: la primera se refiere a la elevada incidencia de nuevos casos de cáncer hematológico y de trasplantes de médula ósea previstos para los próximos años tanto en España como en la región europea^{3,24}. Y la segunda es que se ha demostrado que los cuidadores informales de estos pacientes son de los más vulnerables, llegando a experimentar cargas emocionales y costes sociales similares a los de los propios pacientes²³. Por ello es necesario aportar luz al conocimiento que permita identificar necesidades sociales entre los pacientes oncohematológicos y sus cuidadores para anticipar posibles políticas públicas.

El objetivo del presente trabajo es estudiar los factores sociodemográficos y clínicos asociados a la recepción de cuidado informal en pacientes con neoplasia hematológica y analizar su evolución a lo largo de las diferentes etapas del tratamiento.

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Dada la ausencia de datos públicos disponibles en España, se diseñó un cuestionario descriptivo para la obtención de información sociodemográfica y clínica de los pacientes. La muestra seleccionada incluyó pacientes diagnosticados de leucemia aguda, linfoma (Hodgkin y no Hodgkin), mieloma múltiple y otras

neoplasias menos comunes (síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica o leucemia linfocítica crónica, entre otros) que habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos durante el período 2006 al 2011 en los Hospitales Universitarios Virgen de las Nieves de Granada y Virgen del Rocío de Sevilla (España) que habían sobrevivido a la enfermedad. Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación y del Servicio de Hematología de ambos centros sanitarios.

El cuestionario incluyó una selección de variables sociodemográficas y clínicas tanto estáticas como dinámicas (las que varían en función de la etapa del tratamiento en que se encuentre el paciente). Se diferenciaron cuatro etapas con el objetivo de analizar la evolución temporal en la recepción de cuidado informal.

La etapa 1 se entiende como el período que comprende los ciclos de quimioterapia previos al trasplante. La etapa 2 (corto plazo) fue la correspondiente al transcurso del primer año desde que al paciente se le realizó el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Este primer año es de vital importancia dado que pueden aparecer importantes comorbilidades asociadas al trasplante, infecciones y determinadas complicaciones, así como el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped (en el caso del trasplante alogénico) que en muchos casos puede poner en riesgo la vida del paciente. La etapa 3 o medio plazo incluyó el segundo y tercer año posteriores a la realización del trasplante, caracterizada por una situación clínica con cierto nivel de estabilidad, esto es, menor posibilidad de que se produzcan situaciones extremas como el fallecimiento. Por último, la etapa 4 (largo plazo) engloba los años cuarto, quinto y sexto ulteriores al trasplante. La encuesta se realizó cuando los pacientes se encontraban en las etapas 3 o 4, por lo que los sujetos respondieron a las cuestiones relativas a las etapas anteriores basándose en recuerdos.

Se contactó por teléfono con todos los pacientes diagnosticados y trasplantados en ambos hospitales. Los pacientes que respondieron a la primera o segunda llamada fueron informados e invitados a participar en el estudio. El cuestionario les fue enviado por correo postal junto con una hoja de información, el consentimiento informado, un sobre y un sello para la devolución de la encuesta. La información de contacto se facilitó en caso de duda durante la cumplimentación de la encuesta²⁵. La selección de los pacientes comenzó en enero de 2012 y finalizó en diciembre de 2013. El cuestionario fue enviado a 230 pacientes y se devolvieron cumplimentados un total de 139 (tasa de respuesta 60,43 %).

Análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra objeto de estudio. Posteriormente, de acuerdo a los objetivos, se estimaron cuatro modelos de regresión logística binaria debido al carácter de la variable dependiente binaria y la potencia interpretativa del modelo²⁶. En concreto, se estimaron cuatro modelos de acuerdo a la etapa en los que la variable explicada fue la recepción de cuidado informal por parte del paciente oncohematológico durante el período correspondiente ($y_i=1$ si recibió cuidado informal; $y_i=0$, si no lo recibió, con $i=1, \dots, n$, siendo n el tamaño de la muestra). Estos modelos permitieron valorar las características personales del individuo cuyos parámetros resultaron estadísticamente significativos y que, por tanto, se asociaron a la recepción de cuidado informal. En este sentido, los odds-ratio midieron la asociación entre la variable dependiente (recibir o no cuidados informales) y cada una de las variables independientes (características sociodemográficas y clínicas) ajustando por el resto de ellas.

Las características sociodemográficas estudiadas fueron el sexo, la edad del paciente en el momento del trasplante (para el análisis fue centralizada en la mediana), el estado civil (con pareja: casado/con pareja, sin pa-

reja: soltero/viudo/separado/divorciado), el nivel educativo (nivel bajo: sin estudios/estudios primarios; nivel medio: estudios secundarios/ bachiller/formación profesional de grado medio; nivel alto: estudios universitarios/formación profesional de grado superior), que tras haberse estudiado su condición de linealidad (sigue una distribución de probabilidad lineal y es monótonamente decreciente) fue centrada en el nivel educativo medio, situación laboral (empleado: por cuenta ajena/autónomo; no empleado: ama de casa/estudiante/pensionista/desempleado) y cuidado formal (recibe; no recibe) entendido como el cuidado dedicado a la atención personal y del hogar por parte de un profesional²⁷.

Por otro lado, se tuvieron en cuenta características clínicas del individuo, entre las que se incluyeron el estado subjetivo de salud mostrado en una escala de 1 a 5 (1: estado de salud muy malo; 2: estado de salud malo; 3: estado de salud regular; 4: estado de salud bueno; 5: estado de salud muy bueno). Tras estudiarse la condición de linealidad de dicha variable se introdujo en el modelo como variable continua centrada en el estado de salud regular, siendo por tanto este el valor de referencia de dicha variable en el modelo. El tipo de diagnóstico fue también una característica clínica incluida en los modelos (leucemia aguda/linfoma (de Hodgkin y de No Hodgkin)/mieloma múltiple/otros). Asimismo, cabe señalar que en las fases posteriores a la etapa 1 fue incluida como adicional la variable que recogía el tipo de trasplante recibido en función del donante de células madre (trasplante autólogo/trasplante alogénico). La variable situación laboral no se pudo incluir en el modelo correspondiente a la etapa 4 debido a la falta de variabilidad en la muestra.

Adicionalmente se testó la relación significativa en la recepción de cuidado informal entre las diferentes etapas mediante un contraste no paramétrico para muestras relacionadas con el test Q de Cochran²⁸, consistente

en un test χ^2 específico para variables dicotómicas. Se utilizó el programa estadístico STATA 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX) para la realización de los análisis descriptos.

RESULTADOS

Eran varones 75 (53,96%), la edad media en el momento del trasplante fue de 46 años (17-67 años), 97 (69,78%) tenían pareja y 51 (36,78%) poseían nivel educativo bajo. 49 habían sido diagnosticados de linfoma (Hodgkin o no Hodgkin) y 90 (64,75%) de los pacientes recibieron un trasplante autólogo (tabla 1).

La tabla 2 describe la evolución de las características sociodemográficas y clínicas por etapas. Se observó una variación de la situación laboral a lo largo del tiempo, en la que 99 (71,22%) pacientes se encontraban empleados en la etapa pretrasplante. Sin embargo, a me-

dio plazo estas cifras se redujeron drásticamente a 9 (12,68%). A largo plazo se observó una reincorporación al mercado laboral, siendo 22 (35,48%) los que estaban empleados. Por otro lado, se evidenció la importancia de los cuidados informales a lo largo de todas las etapas, fundamentalmente durante el periodo pretrasplante, 115 (82,73%) pacientes, y el primer año postrasplante, recibiendo 110 (79,14%) individuos. Los cuidados formales estuvieron presentes en 12 (8,63%) durante el pretrasplante. Respecto al estado de salud declarado, 50 (35,97%) lo manifestaron como “malo” o “muy malo” durante la etapa pretrasplante, reduciéndose al 16,55% durante el primer año tras el trasplante. A medio y largo plazo, el estado de salud “bueno” predominó en el 43,66% y 40,32% de los pacientes, respectivamente (tabla 2).

La estimación de los cuatro modelos de regresión logística binaria aparece recogida en la tabla 3. Como se puede observar, todos los modelos resultaron, a nivel global, estadísticamente significativos. Asimismo, según reveló el porcentaje de ajuste del modelo, todos mostraron un buen ajuste medido a través de las curvas ROC, oscilando entre el 80,07% (primera etapa) y el 90,95% (tercera etapa).

En la etapa previa al trasplante, fueron las variables leucemia aguda y estado de salud las que mostraron parámetros estadísticamente significativos. En concreto, individuos diagnosticados de leucemia aguda tuvieron mayor probabilidad de recibir cuidados informales (frente a no recibirlos) respecto a pacientes diagnosticados de linfoma (OR=6,394). Asimismo, por cada aumento de una unidad en la valoración del estado de salud declarado por el paciente (de 1 a 5) la probabilidad de recibir cuidado informal se redujo a medida que se pasaba de un nivel de estado de salud al siguiente (OR=0,138).

	n	%
Total	139	100
Edad media en el trasplante	46,38	100
Sexo		
Hombre	75	53,96
Mujer	64	46,04
Estado Civil		
Con Pareja	97	69,78
Sin Pareja	42	30,22
Nivel educativo		
Bajo	51	36,69
Medio	45	32,37
Alto	43	30,94
Diagnóstico		
Leucemia Aguda	33	23,74
Linfoma Hodgkin/no Hodgkin	49	35,25
Mieloma Múltiple	41	29,50
Otro	16	11,51
Tipo de trasplante recibido según el donante		
Autólogo	90	64,75
Alogénico: emparentado y no emparentado	49	35,25

Tabla 2
Evolución de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes por etapas. Variables dinámicas

		Etapa 1: pretrasplante		Etapa 2: 1º año postrasplante		Etapa 3: 2º-3º año postrasplante		Etapa 4: 4º-6º año postrasplante	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Total muestra		139	100,00	139	100,00	71	100,00	62	100,00
Recepción de cuidados informales									
Leucemia Aguda	Sí	31	93,94	29	87,88	9	60,00	4	26,67
	No	2	6,06	4	12,12	6	40,00	11	73,33
L. Hodgkin/ no Hodgkin	Sí	36	73,47	35	71,43	7	26,92	4	18,18
	No	13	26,53	14	28,57	19	73,08	18	81,82
Mieloma Múltiple	Sí	35	85,37	33	80,49	12	63,16	13	65,00
	No	6	14,63	8	19,51	7	36,84	7	35,00
Otro	Sí	13	81,25	13	81,25	4	36,36	1	20,00
	No	3	18,75	3	18,75	7	63,64	4	80,00
Total	Sí	115	82,73	110	79,14	32	45,07	22	35,48
	No	24	17,27	29	20,86	39	54,93	40	64,52
Recepción de cuidados formales									
Leucemia Aguda	Sí	2	6,06	2	6,06	0	0,00	0	0,00
	No	31	93,94	31	93,94	15	100,00	15	100,00
L. Hodgkin/ no Hodgkin	Sí	2	4,08	2	4,08	0	0,00	1	4,55
	No	47	95,92	47	95,92	26	100,00	21	95,45
Mieloma Múltiple	Sí	8	19,51	6	14,63	4	21,05	4	20,00
	No	33	80,49	35	85,37	15	78,95	16	80,00
Otro	Sí	0	0,00	1	6,25	0	0,00	0	0,00
	No	16	100,00	15	93,75	11	100,00	5	100,00
Total	Sí	12	8,63	11	7,91	4	5,63	5	8,06
	No	127	91,37	128	92,09	67	94,37	57	91,94
Situación laboral									
Leucemia Aguda	Empleado	23	69,70	12	36,36	2	13,33	5	33,33
	No empleado	10	30,30	21	63,64	13	86,67	10	66,67
L. Hodgkin/ no Hodgkin	Empleado	33	67,35	16	32,65	4	15,38	11	50,00
	No empleado	16	32,65	33	67,35	22	84,62	11	50,00
Mieloma Múltiple	Empleado	29	70,73	10	24,39	2	10,53	3	15,00
	No empleado	12	29,27	31	75,61	17	89,47	17	85,00
Otro	Empleado	14	87,50	6	37,50	1	9,09	3	60,00
	No empleado	2	12,50	10	62,50	10	90,91	2	40,00
Total	Empleado	99	71,22	44	31,69	9	12,68	22	35,48
	No empleado	40	28,78	95	68,35	62	87,32	40	64,52

Tabla 2
Evolución de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes por etapas. Variables dinámicas (continuación)

		Etapa 1: Pretrasplante		Etapa 2: 1º año postrasplante		Etapa 3: 2º-3º año postrasplante		Etapa 4: 4º-6º año postrasplante	
		n	%	n	%	n	%	n	%
		Estado de salud							
Leucemia Aguda	Muy malo	5	15,15	0	0,00	1	6,67	0	0,00
	Malo	6	18,18	8	24,24	1	6,67	1	6,67
	Regular	15	45,45	13	39,39	6	40,00	2	13,33
	Bueno	6	18,18	11	33,33	3	20,00	8	53,33
	Muy bueno	1	3,03	1	3,03	4	26,67	4	26,67
Linfoma Hodgkin/ no Hodgkin	Muy malo	5	10,20	2	4,08	0	0,00	0	0,00
	Malo	11	22,45	5	10,20	0	0,00	0	0,00
	Regular	19	38,78	19	38,78	10	38,46	5	22,73
	Bueno	13	26,53	21	42,86	14	53,85	4	18,18
Mieloma Múltiple	Muy malo	6	14,63	2	4,88	0	0,00	2	10,00
	Malo	11	26,83	3	7,32	1	5,26	1	5,00
	Regular	15	36,59	15	36,59	6	31,58	5	25,00
	Bueno	9	21,95	18	43,20	9	47,37	10	50,00
	Muy bueno	0	0,00	3	7,32	3	15,79	2	10,00
Otro	Muy malo	4	25,00	2	12,50	0	0,00	0	0,00
	Malo	2	12,5	1	6,25	2	18,18	0	0,00
	Regular	7	43,75	9	56,25	2	18,18	1	20,00
	Bueno	3	18,75	4	25,00	5	45,45	3	60,00
	Muy bueno	0	0,00	0	0,00	2	18,18	1	20,00
Total	Muy malo	20	14,39	6	4,32	1	1,41	2	3,23
	Malo	30	21,58	17	12,23	4	5,63	2	3,23
	Regular	56	40,29	56	40,29	24	33,8	13	20,97
	Bueno	31	22,30	54	38,85	31	43,66	25	40,32
	Muy bueno	2	1,44	6	4,32	11	15,49	20	32,26

En la etapa transcurrida durante el primer año postrasplante, de nuevo la variable estado de salud resultó tener un parámetro estadísticamente significativo (OR=0,311) junto al sexo. En este sentido, los hombres presentaron una probabilidad menor de recibir cuidado informal (OR= 0,406) en comparación con las mujeres durante esta fase. Cabe destacar que en este periodo los parámetros asociados al diagnóstico y tipo de trasplante no resultaron estadísticamente significativos.

Durante la etapa 3 la probabilidad de recibir cuidado informal fue mayor en quienes

padecían leucemia aguda (OR= 42,212) y mieloma múltiple (OR=23,036) respecto a quienes tenían linfoma. Asimismo, por cada aumento en una unidad en la valoración del estado de salud manifestado se esperaba que la probabilidad de recibir cuidado informal disminuyera (OR= 0,100).

En la etapa 4 del análisis las variables sociodemográficas adquirieron significación estadística, mostrando parámetros estadísticamente significativos la enfermedad de mieloma múltiple, ser hombre, tener pareja, y estar empleado. De esta manera, la proba-

Tabla 3
Modelos de regresión logística por etapas de los factores asociados a la recepción de cuidado informal en pacientes oncohematológicos

	Etapa 1 Pretrasplante		Etapa 2 1º año postrasplante		Etapa 3 2º-3º año postrasplante		Etapa 4 4º-6º año postrasplante	
	Odds Ratio	Error estándar	Odds Ratio	Error estándar	Odds Ratio	Error estándar	Odds Ratio	Error estándar
Diagnóstico (ref. linfoma)								
Leucemia aguda	6,394 [†]	5,441	2,084	1,629	42,212 [*]	60,623	0,355	0,688
Mieloma múltiple	1,512	0,996	1,508	0,915	23,036 [*]	24,480	15,977 [†]	19,231
Otros	1,562	1,289	0,996	0,845	3,345	4,061	0,638	1,290
Estado de salud (ref. regular)	0,318 [*]	0,105	0,311 [*]	0,116	0,100 [*]	0,063	0,607	0,263
Tipo de trasplante (ref. autólogo)								
Trasplante alogénico	-	-	1,848	1,220	0,208	0,231	6,878	12,903
Sexo (ref. mujer)								
Hombre	0,751	0,411	0,406 [‡]	0,221	1,019	0,774	0,263 [‡]	0,210
Edad en el trasplante (ref. 49 años)								
	0,995	0,022	1,009	0,219	1,011	0,041	0,999	0,037
Nivel educativo (ref. medio)								
	0,849	0,294	1,064	0,352	0,742	0,367	1,081	0,506
Estado Civil (ref. sin pareja)								
Con pareja	2,088	1,334	1,132	0,748	1,821	1,793	0,137 [*]	0,161
Situación laboral (ref. no empleado)								
Empleado	0,579	0,348	0,443	0,236	3,176	3,661	0,110 [†]	0,119
Cuidados formales (ref. no recibe)								
Recibe cuidados formales	1,837	2,278	1,088	1,295	0,122	0,203	-	-
Constante	3,294	2,543	9,927 [*]	7,549	0,630	0,703	2,731	3,020
N	139		139		71		62	
LR χ^2	26,04 [*]		28,74 [*]		42,13 [*]		30,82 [*]	
Pseudo R²	0,203		0,201		0,431		0,382	
Curva ROC	80,07%		80,71%		90,95%		87,79%	

^{*}: significación estadística al 1%. [†]: significación estadística al 5%. [‡]: significación estadística al 10%.
Variable dependiente: recibir o no cuidado informal.

bilidad de que un paciente oncohematológico recibiera cuidado informal en esta etapa fue superior si el paciente sufría mieloma múltiple respecto de un paciente diagnosticado de linfoma (OR= 15,977). Del mismo modo, como ocurrió durante el primer año tras el trasplante, el hombre tuvo una probabilidad menor de recibir cuidados informales durante esta etapa respecto a la mujer

(OR= 0,263). Por otro lado, la probabilidad de que un paciente con pareja recibiera cuidados informales fue menor respecto de un paciente que no la tenía (OR= 0,137). Y los pacientes empleados tuvieron una probabilidad menor de recibir cuidados informales en comparación con los que sí estaban empleados durante este período (OR= 0,110). Cabe señalar que el parámetro asociado al

Tabla 4
Test Q de Cochran. Relación existente entre las diferentes etapas en la recepción de cuidado informal

	Etapa 2 1° año postrasplante		Etapa 3 2°-3° año postrasplante		Etapa 4 4°-6° año postrasplante	
	Cochran's χ^2	Prob> χ^2	Cochran's χ^2	Prob> χ^2	Cochran's χ^2	Prob> χ^2
Etapa 1: Pretrasplante	1,315	0,251	25	0,000*	31	0,000*
Etapa 2: 1° año postrasplante	-	-	27	0,000*	25	0,000*

*: significación estadística al 1%.

estado de salud dejó de ser estadísticamente significativo en esta etapa.

Por último, el análisis de la constante determinó que en la etapa 1 la probabilidad de recibir cuidado informal teniendo como individuo de referencia una mujer de 49 años diagnosticada de linfoma, con un estado de salud regular, sin pareja, no empleada y que no recibía cuidados formales fue del 76,71%. Durante la etapa 2, manteniendo constantes las características de nuestro individuo de referencia (al que en esta etapa se le realizó previamente un trasplante autólogo) la probabilidad de recibir cuidado informal fue del 90,85%, durante la etapa 3 del 38,65% y finalmente en la etapa 4 del 73,19%.

Los resultados del test de Cochran se detallan en la **tabla 4**, reflejando que no hubo diferencias estadísticamente significativas al recibir cuidados informales durante la etapa pretrasplante y el primer año tras el trasplante ($p > 0,05$). Esta igualdad desapareció cuando se comparó la recepción de cuidados informales durante la etapa pretrasplante y el primer año tras el trasplante con las etapas 3 y 4 ($p < 0,000$).

DISCUSIÓN

De acuerdo con nuestros resultados se observa una presencia predominante del cuidado informal frente al formal durante todas las etapas analizadas. Este cuidado es especialmente más frecuente en la etapa pretrasplante y durante el primer año tras el trasplante, alargándose en el tiempo para quienes han desarrollado complicaciones y efectos secundarios graves o han sufrido una recaída

en la enfermedad^{5,6,29}. Evidenciamos una relación complementaria entre los cuidados informales y formales, bajo el supuesto de que, dada la nula significación estadística del parámetro asociado al cuidado formal en nuestros modelos, este puede estar presente en determinados casos para mejorar la situación del cuidador y/o del paciente. Esta relación se manifiesta en otros estudios¹⁹, siendo los cuidados formales cada vez más necesarios dados los cambios sociales en las últimas décadas (incorporación de la mujer al trabajo o envejecimiento de la población)³⁰. La complementariedad de ambos cuidados se ha observado además en población con dependencia³¹, población de edad avanzada⁸ o en sujetos con enfermedades como el Alzheimer (en el caso de cuidados formales en casa)¹⁰ en España, siendo mucho más frecuente en otros países europeos³². Sin embargo, todos ellos coinciden en destacar la elevada importancia del cuidado informal lo que supone de manera añadida un importante ahorro de recursos económicos familiares y públicos^{8-11,33}.

Nuestros resultados indican que en la etapa previa al trasplante son los pacientes diagnosticados de leucemia aguda los que muestran mayor probabilidad de recibir cuidado informal, debido a que su tratamiento quimioterápico es mucho más agresivo que el del resto de diagnósticos², por lo que los efectos secundarios y la necesidad de apoyo y ayuda son mayores. Igualmente, la probabilidad de recibir cuidado informal a medio plazo continúa manteniéndose superior. Su justificación radica en que la probabilidad de recaída durante el primer y segundo año, es del 52% tras un trasplante autólogo y del 25%

tras un trasplante alogénico³⁴, mientras que en el caso del linfoma la probabilidad se reduce hasta una media del 35% y 34%, respectivamente³⁴. A largo plazo, la variable leucemia aguda deja de ser estadísticamente significativa, ya que quienes logran sobrevivir consiguen recuperar su calidad de vida casi completamente volviendo a un nivel satisfactorio de bienestar físico, emocional, psicológico y de actividad diaria⁶.

Tendencia opuesta presenta el diagnóstico de mieloma múltiple siendo el que mayor necesidad de cuidado informal demanda a medio y largo plazo. La justificación estriba en que, a pesar de que su tratamiento actual ha mejorado sustancialmente en los últimos años en relación a la prolongación de la supervivencia global del paciente, con la introducción de altas dosis de quimioterapia combinado con un trasplante de células madre autólogo, la tasa de supervivencia a los cinco años del trasplante permanece pobre, siendo del 35-37%³⁵ y la probabilidad de recaída a los tres y cuatro años es del 90%³⁴.

Relevante interés muestran las variables diagnóstico y tipo de trasplante durante la etapa 2, no siendo ninguna de ellas determinante en la recepción de cuidado informal. La justificación puede radicar en que el TPH es uno de los procedimientos clínicos más complejos debido a los efectos secundarios asociados y a la notable reducción de la calidad de vida del paciente, lo que sugiere una implicación por parte de los familiares similar independientemente del diagnóstico y del tipo de trasplante²⁹.

El estado de salud se convierte en una variable de valiosa importancia en la recepción de cuidado informal²². De este modo, una mejor percepción del estado de salud por parte del paciente redundará en menores necesidades de cuidado informal, tanto en la fase pretrasplante como durante el primer, segundo y tercer año. Por el contrario, a largo plazo, el estado de salud deja de ser estadísticamente significativo. Ello se debe a que la variable situación laboral recoge el efecto del estado de

salud de los pacientes, puesto que a largo plazo, aquéllos que tienen buen estado de salud suelen encontrarse trabajando al superar en gran medida la enfermedad y por el contrario no es frecuente que trabajen quienes carecen de buen estado de salud.

Es relevante señalar que los factores socio-demográficos incluidos en todas las etapas no resultan estadísticamente significativos en la recepción de cuidado informal en detrimento de los clínicos. Estos resultados se corroboran con otros estudios en los que factores asociados al cuidador y/o paciente, como la edad^{16,19,20}, sexo^{16,19}, raza¹⁶, estado civil¹⁶ o situación laboral²⁰ no están relacionados de forma estadísticamente significativa con el tiempo dedicado a los cuidados informales en pacientes oncológicos. Sin embargo, en nuestro estudio, el sexo resulta estadísticamente significativo en las etapas 2 y 4, reflejándose que las mujeres tienen mayor probabilidad de recibir cuidado informal respecto a los hombres. Esto puede ser debido a que manifiestan mayor necesidad de ayuda en el desarrollo de actividades instrumentales y de transporte que los hombres²², en concreto, en etapas tan decisivas como son el primer año tras el trasplante y una posible reaparición de la enfermedad a largo plazo. Asimismo, es destacable que tener pareja, a largo plazo se asocia a una menor probabilidad de recibir cuidado informal. Siguiendo la línea de Rogero⁸, este hecho se puede deber al posible sesgo en la identificación del tipo de cuidado por parte de los individuos con pareja, al no identificar como tal el cuidado informal de su cónyuge, sino que lo consideran como un tipo de ayuda normal, difícilmente distinguible de la que se proveía anteriormente.

Por último, los cuidadores que han prestado su cuidado durante la etapa pretrasplante lo continuarán haciendo durante el primer año tras el trasplante. Sin embargo, no existe dicha continuidad de cuidados a medio y largo plazo¹⁷.

Una de las limitaciones del presente trabajo se refiere al tamaño de la muestra, principal-

mente motivado por la falta de información disponible en fuentes oficiales. Asimismo, la selección de pacientes trasplantados puede conllevar un posible sesgo motivado por el objetivo de analizar no sólo la etapa quimioterápica sino también las fases inherentes a un posible tratamiento posterior. En esta línea, para futuras investigaciones se recomienda un mayor tamaño de muestra y pacientes no trasplantados para el contraste de nuestros resultados. Una segunda limitación se refiere a la utilización del método basado en el recuerdo para la respuesta a determinadas preguntas dinámicas formuladas en el cuestionario, debido al posible sesgo inherente a la memoria.

En conclusión, el presente trabajo se configura como un posible punto de partida de una nueva línea de investigación en el área oncohematológica, de futuro interés si se atiende a la elevada incidencia de nuevos casos estimados para el año 2020 en la región europea, donde se estima un aumento de nuevos casos en comparación con el año 2012 del 9,75% para la leucemia, del 8,51% para el linfoma y del 11,95% para el mieloma múltiple²⁴.

En base a la información tratada y evocando la construcción del cuarto pilar del Estado de Bienestar en España, con la denominada Ley de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en situación de Dependencia (LAPAD)³⁶, y tras la Resolución publicada en el año 2010³⁷, queremos hacer mención al punto 8.1, apartado “Aspectos relativos al procedimiento”, que especifica que “personas con procesos patológicos graves que requieren tratamientos agresivos que condicionan una situación de dependencia transitoria asociada al propio tratamiento (quimioterapia, radioterapia, otros tratamientos inmunosupresores, inmovilizaciones, tracciones...), el trámite de la solicitud procederá una vez finalizado el tratamiento y haya alcanzado la máxima recuperación funcional”. Esta resolución limita la posibilidad de los pacientes onco-

lógicos de acogerse a las ayudas ofrecidas por la LAPAD hasta su completa recuperación. Sin embargo, según se manifiesta en el presente estudio, el cuidador informal desempeña un rol fundamental en el cuidado y apoyo a pacientes oncohematológicos, principalmente durante la etapa pretrasplante y el primer año tras el trasplante. Por otro lado, si se añade que los cuidadores informales de pacientes oncológicos presentan mayor estrés en la atención de su familiar en comparación con otras enfermedades¹³, no parece justificado que dichos pacientes deban quedar excluidos de su aplicación. Sería interesante la creación de un posible servicio de ayuda a domicilio eventual con carácter extraordinario, en el propio marco de la LAPAD, con el fin de contribuir a la reducción de la carga de los cuidadores informales durante las etapas 1 y 2 y mejora de la calidad de vida tanto de éstos como de los propios pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la participación de todas las personas que voluntariamente accedieron a participar en el estudio. Asimismo, agradecemos la colaboración prestada por el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (España) y el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (España) para la realización de la investigación, en especial a los profesionales del Servicio de Hematología de ambos centros, destacando la colaboración del Dr. D. Ildefonso Espigado Tocino. Igualmente queremos manifestar nuestro agradecimiento al profesor D. Juan de Dios Jiménez Aguilera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2014. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2014.
2. De Linares Fernández S, Contreras Molina C, Fernández Cordero I. Guía informativa trasplante de médula ósea. Granada: Laboratorios Esteve; 2007
3. Tan SS, Uyl de-Groot CA, Huijgens PC, Fibbe WE. Stem cell transplantation in Europe: trends and prospects. *Eur J Cancer*. 2007;43(16):2359-2365.

4. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2230-2239.
5. Bieri S, Roosnek E, Helg C, Verhopen F, Robert D, Chapuis B, et al. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(12):819-827.
6. Redaelli A, Stephens JM, Brandt S, Botteman MF, Pashos CL. Short- and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(1):103-117.
7. World Health Organization Lessons for long-term care policy. The cross-cluster initiative on long-term care. (WHO); 2002.
8. Rogero García J. Distribución en España del cuidado formal e informal a las personas de 65 y más años en situación de dependencia. *Rev Esp Salud Pública.* 2009;83(3):393-405.
9. Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, Vilaplana-Prieto C, Hidalgo-Vega Á, González-Domínguez A. Informal care of patients with schizophrenia. *J Ment Health Policy Econ.* 2013;16(3):99-108.
10. Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J. Economic valuation and determinants of informal care to people with Alzheimer's disease. *Eur J Health Econ.* 2014 May 7. [Epub ahead of print].
11. Oliva Moreno J, Vilaplana C, Osuna Guerrero R. El valor de los cuidados informales prestados a personas en situación de dependencia en España. Instituto de Estudios Fiscales: Pap Trabajo. 2011;(10):7-48.
12. Given BA, Given CW, Kozanchik S. Family support in advanced care. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(4):213-231.
13. Kim Y, Schulz R. Family caregivers' strains: comparative analysis of cancer caregiving with dementia, diabetes, and frail elderly caregiving. *J Aging Health.* 2008;20(5):483-503.
14. Rodríguez-Rodríguez A, Rihuete-Galve MI. Influencia de la dependencia de los enfermos oncológicos en la sobrecarga de sus cuidadores familiares. *Med Paliat.* 2011;18(4):135-140.
15. Goren A, Isabelle Gilloteau I, Lees M, da-Costa DiBonaventura M. Quantifying the burden of informal caregiving for patients with cancer in Europe. *Support Care Cancer.* 2014;22(6):1637-1646.
16. Yabroff KR, Kim Y. Time costs associated with informal caregiving for cancer survivors. *Cancer.* 2009;115 Suppl 18:4362-4373.
17. Hayman JA, Langa KM, Kabeto MU, Katz SJ, DeMonner SM, Chernew ME, et al. Estimating the cost of informal caregiving for elderly patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2011;19(13):3219-3225.
18. Hanly P, Déilleachair AO, Skally M, O'Leary E, Staines A, Kapur K et al. Time costs associated with informal care for colorectal cancer: an investigation of the impact of alternative valuation methods. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013;11(3):193-203.
19. Van Houtven CH, Ramsey SD, Hornbrook MC, Atienza AA, van Ryn M. Economic burden for informal caregivers of lung and colorectal cancer patients. *Oncologist.* 2010;15(8):883-893.
20. Li C, Zeliadt SB, Hall IJ, Smith JL, Ekwueme DU, Moinpour CM, et al. Burden among partner caregivers of patients diagnosed with localized prostate cancer within 1 year after diagnosis: an economic perspective. *Support Care Cancer.* 2013;21(12):3461-3469.
21. Hanly P, Ceilleachair AO, Skally M, O'Leary E, Kapur K, Fitzpatrick P, et al. How much does it cost to care for survivors of colorectal cancer? Caregiver's time, travel and out-of-pocket costs. *Support Care Cancer.* 2013;21(9):2583-2592.
22. Mor V, Allen SM., Siegel K, Houts P. Determinants of need and unmet need among cancer patients residing at home. *Health Serv Res.* 1992;27(3):337-60.
23. Bishop MM, Beaumont JL, Hahn EA, Cella D, Andrykowski MA, Brady MJ et al. Late effects of cancer and hematopoietic stem-cell transplantation on spouses or partners compared with survivors and survivor-matched controls. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1403-1411.
24. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon: IARC; 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>
25. Rojas Tejada AJ, Fernández Prados JS, Pérez Meléndez C, editors. Investigar mediante encuestas: fundamentos teóricos y aspectos prácticos. Madrid: Síntesis; 1998.
26. Greene WH. *Econometric Analysis.* 3º ed. New York: Prentice-Hall; 1997.
27. Francisco del Rey C, Mazarrasa Alvear L. Cuidados informales. *Rev Enferm.* 1995;18(202):61-65.
28. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics.* 3ª ed. New York, NY USA. Wiley; 1999.
29. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J.* 2011;1(4):e16.
30. Goldzweig G, Rottenberg Y, Peretz T, Baidar L. Silent Partners to Cancer Patients: Formal Caregivers and Oncologists. *J Canc Edu. J Cancer Educ.* 2014 Oct 16. [Epub ahead of print].

31. Jiménez-Martín S, Vilaplana Prieto C. The trade-off between formal and informal care in Spain. *Eur J Health Econ.* 2012;13(4):461-490.
32. Vilaplana Prieto C, Jiménez-Martín S, García Gómez P. Trade-off entre cuidados formales e informales en Europa. *Gac Sanit.* 2011;25(S):115-124.
33. Del Pozo Rubio R, Escribano Sotos F. Impacto económico del cuidado informal tras la Ley de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en situación de Dependencia. *Rev Esp Salud Pública.* 2012;86(4):381-392.
34. Carreras E, Rovira M, Martínez C. Manual de trasplante hematopoyético. 4ª ed. Barcelona: Editorial Antares; 2010.
35. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1993-1999.
36. Boletín Oficial del Estado. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en situación de Dependencia. BOE núm 299 de 15/12/2006.
37. Boletín Oficial del Estado. Resolución 10984/2010, de 29 de junio, sobre modificación del baremo de valoración de la situación de dependencia establecido en el Real Decreto 504/2007. BOE núm 168 de 12/07/2010.

ORIGINAL

IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON TERIPARATIDA EN LA CALIDAD DE VIDA DE LAS PERSONAS CON OSTEOPOROSIS

Marta Osca Guadalajara (1), Natividad Guadalajara Olmeda (2) y Rosario Escartín Martínez (1).

(1) Unidad del dolor. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Obispo Polanco. Teruel.

(2) Departamento de Economía y Ciencias Sociales. Universitat Politècnica de València. Valencia.

Para la elaboración del presente trabajo no se contó con ninguna beca ni ayuda económica. No existen conflictos de interés.

RESUMEN

Fundamentos: La pérdida ósea en pacientes osteoporóticos, conlleva riesgo de fracturas, dolor óseo vertebral y disminución de la calidad de vida. El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto de la teriparatida (TPTD) en pacientes osteoporóticos y con dolor vertebral.

Métodos: Estudio observacional longitudinal prospectivo, entre abril de 2006 y febrero de 2014, en los 77 pacientes tratados con TPTD en la Unidad del Dolor del Hospital de Teruel. La duración del tratamiento fue de 18 o 24 meses. Se utilizó la Escala Visual Analógica (EVA) para la medición del dolor y el cuestionario europeo de calidad de vida (EuroQol-5D) para obtener la tarifa social (TS), antes y después el tratamiento. Se realizó un análisis descriptivo, de regresión lineal y logística.

Resultados: Se observó una mejoría del dolor (80%) y de la calidad de vida (65%). Se mejoró la EVA media (5,42 a 3,47 puntos) y el EuroQol-5D (0,36 a 0,58 puntos). La regresión indicó una mejora de la EVA en 0,441 puntos por cada punto de EVA inicial, y de la TS en 0,0528 puntos por cada 0,1 puntos de TS inicial. La probabilidad de mejorar la EVA en 3 puntos (OR=2,021), fue mayor que de mejorar 2 puntos (OR=1,695).

Conclusiones: La TPTD en pacientes osteoporóticos reduce el dolor óseo y mejora la calidad de vida. Su efecto es mayor en pacientes con peor estado de salud inicial, pudiendo ser utilizado como criterio para las decisiones terapéuticas y de gestión clínica.

Palabras clave: Calidad de vida. Dolor de espalda. Osteoporosis. Teriparatido.

Correspondencia

Marta Osca Guadalajara
C/ Ruiz Jarabo s/n CP 44002 Teruel (ESPAÑA)
Teléfono 659909821
email: mosca@salud.aragon.es

DOI:

ABSTRACT

Impact of Teriparatide on Quality of Life in Osteoporotic Patients

Background: Lost bone in osteoporotic patients increases the risk of fractures and back pain, and decreases quality of life. The aim of this study was to analyse the effect of teriparatide (TPTD) in osteoporotic patients with vertebral pain.

Methods: A prospective observational study between April 2006 and February 2014 was done with 77 patients treated with teriparatide in the Pain Unit of Hospital Obispo Polanco of Teruel (Spain). Treatment duration was 18 or 24 months. Pain was assessed by the Visual Analogue Scale (VAS). Health-related quality of life was measured using the European Quality of Life Questionnaire (EuroQol-5D) in order to obtain the social tariff (ST). Pre and post-treatment values were collected respectively. A descriptive and regression analysis was done.

Results: Improvement in pain was observed (80%) and in health-related quality of life (65%). The mean VAS improved (from 5.42 to 3.47 points) and the mean health status value too (from 0.36 to 0.58 points). The regression indicated an improvement of VAS in 0.441 for each initial VAS point, and of ST in 0.0528 points for each 0.1 initial ST point. The probability of VAS reduction in 3 points (OR=2.021) was greater than in 2 points (OR=1.695).

Conclusions: TPTD reduces pain and improves quality of life of osteoporotic patients. The worse the baseline situation, the more patients' health improved, so it could be used as criteria for therapeutic decisions and health management.

Keywords: Back pain. Osteoporosis. Quality of life. Teriparatide.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad metabólica generalizada que se caracteriza por la pérdida de la cantidad y la calidad de hueso. Provoca dolor de espalda y su mayor consecuencia es el aumento del riesgo de sufrir una fractura ósea, produciendo un aumento del coste socio-sanitario, mayor morbilidad y mortalidad, junto a un incremento del dolor y disminución de la calidad de vida¹⁻⁶.

Existen muchos factores de riesgo de la osteoporosis, modificables y no modificables. La edad es un factor de riesgo no modificable muy relacionado en el sexo femenino con la menopausia. En las personas mayores de 70 años tiende a equilibrarse la proporción mujeres/hombres, de manera que en las menores de 75 años padecen la enfermedad seis mujeres por cada hombre y a partir de los 75 años dos mujeres por cada hombre⁷.

En España padecen osteoporosis aproximadamente tres millones de personas, de las cuales 2,5 millones son mujeres⁸. Sin embargo, sólo el 18% de los pacientes están diagnosticados y se prevé un aumento de la incidencia, a causa del envejecimiento de la población. Por lo tanto, la osteoporosis constituye un problema importante no sólo para la salud de los pacientes sino también para la salud pública⁹.

En otros países europeos, como Francia, se estima un aumento del 15% de mujeres osteoporóticas entre 2010 y 2020¹⁰. En Suecia se producen 70.000 fracturas de tipo osteoporótico al año de las cuales el 27% son de cadera y el 23% vertebrales. Se estima que en 2015 en este país se produzca un incremento de 1,1 millones de fracturas de cadera en hombres¹¹. En EEUU la población osteoporótica era de 10 millones de personas en 2005 y se calcula que llegará a alcanzar los 14 millones en 2020, cuyo coste asociado a fracturas se incrementará de 17 billones de euros a más de 22 en dicho periodo¹.

Uno de los objetivos de los gestores de salud es la prevención de la enfermedad, ya sea primaria (aparición de nuevos casos), secundaria (controlar la evolución de casos existentes) y terciaria (reducir las incapacidades derivadas de la enfermedad). Para ello, se adoptan medidas farmacológicas y no farmacológicas relacionadas con los hábitos de vida².

Existen diferentes fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, entre ellos la teriparatida [rh 1-34 PTH] (TPTD). Se trata de un análogo de la hormona paratiroidea humana (PTH) y está formado por su porción activa, concretamente por la secuencia de aminoácidos 1-34. Es un inductor óseo que tiene efectos positivos en la microarquitectura del hueso, promoviendo el aumento de su densidad y fuerza^{12,13}. También ayuda a la osteointegración de los implantes de titanio y es una terapia efectiva en los defectos óseos periodontales de la osteonecrosis relacionada con los bifosfonatos¹⁴.

La TPTD está indicada en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas¹ y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera.

También se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides, en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura¹⁵.

Está demostrada su utilidad en la disminución del dolor vertebral en pacientes osteoporóticos y en la mejoría de la calidad de vida. Además, es eficaz como osteoformador tras tratamiento quirúrgico en las fracturas periprotésicas y en fracturas con retardo en la consolidación^{16,17}.

La dosis de fármaco recomendada son 20 µg diarios administrados por vía subcutánea.

nea. Inicialmente la duración aconsejada del tratamiento fue de 18 meses pero estudios posteriores consideraron más adecuada una duración de 24^{18,19}.

Desde que se aprobó por primera vez en EEUU en 2002 y en la Unión Europea en 2003, para el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres, la TPTD es una alternativa al uso de agentes antiresortivos combinada con calcio y vitamina D³. Además, no se han encontrado diferencias en los efectos de la TPTD entre poblaciones japonesas y caucásicas¹³.

Diversos trabajos recientes realizados en diferentes países han analizado el efecto de la TPTD en la reducción del riesgo de fracturas^{4,20,21} y del dolor, así como en la mejoría de la calidad de vida^{5,6,10,11,18,22-24}.

El objetivo del presente estudio es realizar una valoración analgésica, de la calidad de vida y del riesgo de fracturas tras recibir tratamiento con TPTD subcutánea en pacientes con osteoporosis y dolor vertebral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional longitudinal prospectivo con 77 pacientes tratados en la Unidad del dolor del Hospital Obispo Polanco de Teruel (España). Teruel presenta uno de los índices más altos de vejez de España²⁵ (24% de la población mayor de 65 años).

Los criterios de inclusión en el estudio fueron todos los pacientes que presentaron dolor vertebral con una Escala Visual Analógica (EVA) ≥ 3 , con factores de riesgo (historia familiar de fractura de cadera, edad, sexo, índice de masa corporal ($<19\text{kg/m}^2$), menopausia precoz primaria o secundaria (ooforectomía bilateral u otras causas) y tratamiento de más de 5 años con bifosfonatos, debido al aumento del riesgo de osteonecrosis) y una de las siguientes características:

- Densitometría ósea significativa de osteoporosis (T-score $<-2,5$ desviaciones es-

tándar en columna o cadera), que diagnostica la osteoporosis menos severa.

- Signos radiológicos de disminución de la densidad ósea (hipertransparencia ósea, disminución/deformidad altura vertebral).

- Fractura por fragilidad (aplastamiento vertebral, fractura distal del radio, fractura proximal de fémur). Muestran la osteoporosis más severa.

Las diferencias de diagnóstico utilizadas fueron debidas a criterio médico en función de las características clínicas del paciente y de la disponibilidad de pruebas. Todos fueron tratados con TPTD en el periodo comprendido entre abril 2006 y febrero de 2014, durante 18 meses en los primeros años del periodo (2006-2009) y durante 24 meses en los últimos años (2010-2014). La diferente duración fue debida a las indicaciones de las investigaciones sobre la duración del tratamiento, publicadas a lo largo del estudio^{18,19}.

Se administró a todos ellos una dosis de 20 μg diaria por vía subcutánea. Los pacientes tratados sin indicación correcta del fármaco, los que no habían finalizado el tratamiento y las pérdidas por fallecimiento durante el seguimiento fueron excluidos del estudio, por lo que finalmente se incluyó a 49 sujetos.

Su edad osciló entre los 57 y los 94 años y 47 (96%) fueron mujeres. Como pruebas complementarias de imagen a 36 pacientes se les realizó radiografía de cadera y columna y a otros 13 densitometría ósea, presentando un T-score medio de -2,12 y -2,86 en cadera y columna respectivamente.

Se utilizó la EVA para la valoración del dolor, que se puntúa desde 0 (no dolor) a 10 (máximo dolor percibido). Se consideraron los valores de 0-3 como dolor leve, de 3-6 dolor moderado y de 7-10 dolor fuerte, registrándose los de cada uno de los pacientes en las fases previa y posterior a la toma del fármaco.

Para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se utilizó el cuestionario europeo EQ-5D (anteriormente EuroQol), ampliamente utilizado en estudios sobre TPTD^{5,6,10,23,24} por su sencillez y rapidez para la obtención de datos, así como por su utilidad en la asignación de recursos sanitarios.

Con el EQ-5D²⁶ el sujeto valora su estado de salud primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) a través de un cuestionario y luego en una escala visual analógica global. Un tercer elemento del EQ-5D es el índice de valores sociales: tarifa social (TS), que se obtiene para cada estado de salud creado por el instrumento. El sistema descriptivo contiene cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), cada una de las cuales se divide en tres niveles de gravedad (ausencia de problemas, algunos problemas o moderados y problemas graves). Posteriormente se codifican los niveles de gravedad y se utiliza el algoritmo de cálculo del Reino Unido, cuyos coeficientes fueron adaptados para el cálculo de la TS en España, lo que permite realizar comparaciones entre diferentes países. Los valores de TS oscilan entre 1 (mejor estado de salud) y 0 (la muerte), aunque existen valores negativos que se categorizan como peores que la muerte²⁷.

Para el análisis estadístico se utilizaron las técnicas de regresión lineal^{13,28,29} y de regresión logística^{1,4,18,20,21,23} con el uso del SPSS para Windows versión 16.

En la técnica de regresión lineal por mínimo cuadrados ordinarios, las variables a explicar fueron dos:

- Mejoría del dolor según EVA (MEVA), definida como la diferencia entre la EVA previa y la EVA posterior, de manera que toma valores positivos cuando hay una mejora del dolor.

- Mejora de la TS (MTS), definida como la diferencia entre la TS posterior y la previa. Toma valores positivos cuando hay una mejora de la calidad de vida.

La bondad del análisis fue estimada por el R² corregido y el test de F de Snedecor, mientras que los valores de la t de Student, para cada coeficiente β de la variable explicativa, determinaron su nivel de significación (p).

Con la técnica de regresión logística se obtuvieron las probabilidades de mejoría de la salud y el riesgo de sufrir una fractura tras la administración de la TPTD. En esta técnica se explicaron tres variables binarias definidas a partir de la variable MEVA: MEVA>2, MEVA>3 y MEVA>4, que se corresponden con una mejoría de la EVA en más de 2, 3 y 4 puntos, respectivamente. Y una cuarta variable binaria correspondiente a la incidencia de fractura después del tratamiento.

La bondad de los odds ratio (OR) se estimó a través de la chi² (prueba de Wald) y su valor p asociado, y la del ajuste con el logaritmo del coeficiente de verosimilitud.

Las variables explicativas utilizadas en ambas técnicas (lineal y logística) fueron:

- Seis de tipo cuantitativo: EVA previa, EVA posterior, TS previa, TS posterior, edad y duración del tratamiento.

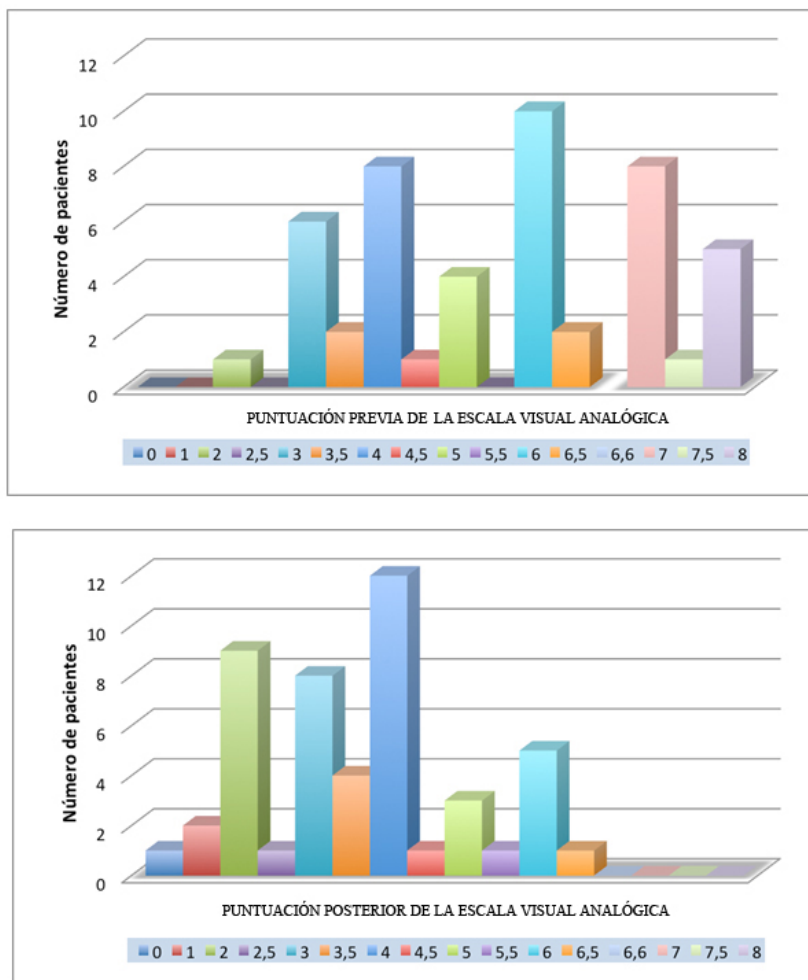
- Cinco cualitativas binarias: existencia de fractura previa, existencia de fractura posterior y tipo de fractura: vertebral, fémur o radio.

RESULTADOS

Se observó una mejoría clínica del dolor óseo en 39 (80%) pacientes tras el tratamiento. La EVA media \pm desviación típica del total de pacientes se redujo de 5,42 \pm 1,696 a 3,47 \pm 1,549 puntos, después del tratamiento (figura 1).

Igualmente la TS media \pm desviación típica se incrementó de 0,358 \pm 0,271 a

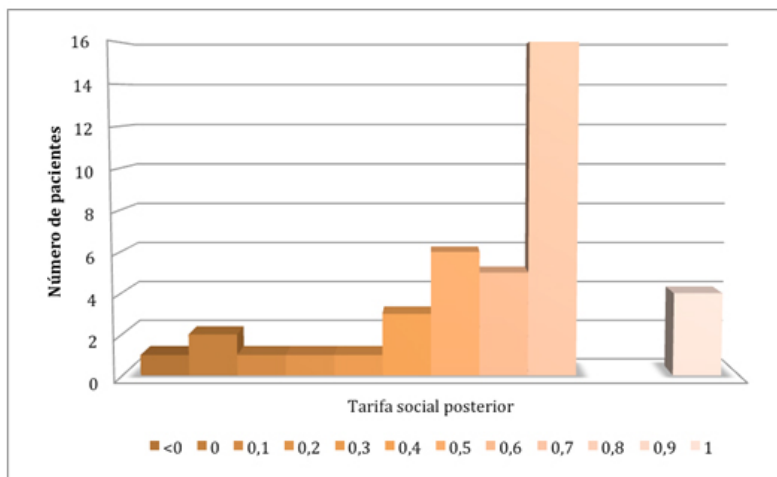
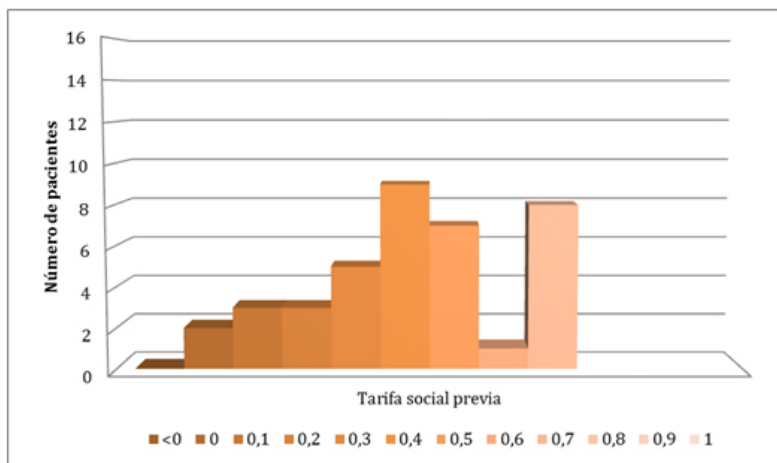
Figura 1
Puntuaciones en la Escala Visual Analógica. Previa y posterior al tratamiento



0,583±0,348 puntos (figura 2), produciéndose también una mejoría de la calidad de vida en 32 de los pacientes (65%).

El número de pacientes que sufrió alguna fractura antes de la administración del fármaco fueron 30 (61%), siendo 24 (80%) fracturas vertebrales. De estos 30 pacientes, 21 estaban siendo tratados con calcio y bi-

fosfonatos en el momento de la fractura, 4 con ranelato de estroncio, 1 con denosumab y el resto no recibía medicación alguna. Tras la finalización del tratamiento y hasta febrero de 2014, sólo 7 (23%) pacientes sufrieron alguna fractura. De los 19 (39%) restantes que no presentaron alguna fractura antes del tratamiento, 5 (26%) tuvieron fractura (tabla 1).



En los resultados de la regresión lineal (tabla 2) el coeficiente de la variable explicativa EVA previa (EVAPREV) de la MEVA es positivo, tanto para el total de pacientes (0,441 puntos (p valor = 0,000)), como para los que habían sufrido fractura previa (0,455) o no (0,419). Esto significa que a mayor EVAPREV (mayor dolor) la mejoría del dolor es mayor; por cada punto de EVAPREV, el dolor mejora o se reduce en 0,441, 0,455 y 0,419 puntos, respectivamente.

El coeficiente de la TS previa (TSPREV) que explica la MTS es negativo en todos los casos, de -0,528 (p=0,004), -0,372 y -0,750 en el mismo orden. Esto indica que en los pacientes con peor estado inicial (TSPREV más baja), la MTS es mayor que en pacientes con mejor estado de salud inicial (TSPREV más alta). La TS aumenta en 0,0528, 0,0372 y 0,0750 puntos por cada 0,1 puntos de TSPREV, respectivamente.

Tabla 1
Distribución de pacientes según la mejoría de la EVA y de la TS, la incidencia de fracturas y la edad media

Mejoría de la EVA	Fractura posterior	Fractura previa		Total
		Si	No	
No n=10	Si	2 (75 años)	2 (72,5 años)	4
	No	5 (72,3 años)	1 (64 años)	6
	Total	7 (73 años)	3 (69,6 años)	10
Si n=39	Si	5 (75,2 años)	3 (74 años)	8
	No	18 (77 años)	13 (75 años)	31
	Total	23 (76,6 años)	16 (75 años)	39
Mejoría de la TS				
No n=17	Si	2 (76 años)	1 (67 años)	3
	No	7 (74 años)	7 (74 años)	14
	Total	9 (74,4 años)	8 (73,2 años)	17

Tabla 2
Resultados del análisis de regresión lineal

Variables explicativas	Variables a explicar			
	MEVA		MTS	
	Coefficiente β	p	Coefficiente β	p
EVAPREV	0,441	0,000		
TSPREV			-0,528	0,004
Constante	-0,613	0,301	0,414	0,000
F	17,992	0,000	9,157	0,004
N	49		49	
R ² corregida	0,261		0,145	
Con fractura previa				
EVAPREV	0,455	0,000		
TSPREV			-0,372	0,101
Constante	-0,724	0,386	0,388	0,000
F	9,251	0,005	2,875	0,101
N	30		30	
R ² corregida	0,221		0,061	
Sin fractura previa				
EVAPREV	0,419	0,011		
TSPREV			-0,750	0,022
Constante	-0,430	0,624	0,462	0,005
F	8,067	0,011	6,385	0,004
N	19		19	
R ² corregida	0,282		0,230	

Tabla 3
Resultados del análisis de regresión logística

Variables a explicar	Variables explicativas				Logaritmo del coeficiente de verosimilitud	
	EVAPREV		DURACIÓN			
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p		p
MEVA>2 (n=24)	1,695 (1,15-2,50)	0,008			8,333	0,004
MEVA>3 (n = 14)	2,021 (1,23-3,33)	0,006			10,323	0,001
MEVA>4 (n= 4)	3,27 (0,96-11,12)	0,058			6,807	0,009
Fractura posterior			0,804 (0,64-1,01)	0,063	3,676	0,055
Con fractura previa						
MEVA>2 (n=13)	1,782 (1,04-3,04)	0,035			5,309	0,021
MEVA>3 (n=7)	2,443 (1,13-5,27)	0,023			7,637	0,006
MEVA>4 (n=2)	2,543 (0,67-9,62)	0,169			2,834	0,092
Fractura posterior			0,886 (0,66-1,18)	0,405	0,704	0,401
Sin fractura previa						
MEVA>2 (n=13)	1,565 (0,89-2,74)	0,118			2,767	0,096
MEVA>3 (n=7)	1,634 (0,86-3,09)	0,132			2,791	0,095
MEVA>4 (n=2)	6,188(0,41-92,15)	0,008			4,158	0,041
Fractura posterior			0,681 (0,45-1,03)	0,069	4,108	0,043

Los resultados de la regresión logística (tabla 3) obtenidos para una MEVA>2, MEVA>3 y MEVA>4 puntos, indican que estas mejorías de la EVA sólo se explican por la variable explicativa EVAPREV.

A medida que aumenta la EVAPREV, hay probabilidad de obtener una mejoría de la EVA en todos los casos (MEVA>2, MEVA>3, MEVA>4), y la probabilidad de lograr mejorías más altas es mayor. Así, para el total de pacientes, un aumento de la EVAPREV en 1 punto, respecto a una EVAPREV de 0 puntos, tiene una probabilidad de mejorar la EVA, en más de 2 puntos, menor (OR=1,695; p valor = 0,008), que de mejorar en más de 3 puntos (OR=2,021; p valor=0,006), y ambas menor que de mejorar en más de 4 puntos (OR=3,27; p valor=0,058). Aunque en este último caso (MEVA>4) no fue significativo al 95%.

La regresión logística para las fracturas indica que la probabilidad de riesgo de fractura posterior, para el conjunto de pacientes, no se explica con la duración del tratamiento [OR=0,804 (IC 95%: 0,64–1,01)].

DISCUSIÓN

En este primer trabajo en España sobre el efecto de la TPTD en los pacientes osteoporóticos, se muestra una reducción importante del dolor y una mejoría de la calidad de vida, así como una reducción también del número de fracturas, al igual que han demostrado los estudios realizados en otros países de Europa^{5,6,10,21,23,24}, EE.UU^{18,20} y Japón¹³. El porcentaje de pacientes que experimentaron mejora de la calidad de vida (65%) fue ligeramente inferior que los que obtuvieron mejora del dolor (80%), debido a que se trata de pacientes con edad avanzada y la TS incluye además del dolor otras dimensiones.

No obstante, aunque se utilizó la misma escala de medida del dolor y de la calidad de vida que en los estudios anteriores^{5,6,10,11,23,24}, la EVA y el EQ-5D, este trabajo está enfoca-

do de forma novedosa, dado que analiza la mejora de cada paciente, y no solo en una muestra de pacientes, teniendo en cuenta su estado inicial y por ello, resulta difícil hacer una comparación exacta.

Así, en un trabajo publicado en diferentes medios^{5,6,10,23,24} en el que participaron 8 países europeos y utilizaron una muestra de 1.581 mujeres postmenopáusicas, se recogió simultáneamente los efectos de la TPTD durante 18 meses de tratamiento y 18 meses después del mismo, observándose una reducción significativa del dolor de espalda y de la incidencia de fracturas, y una mejoría en la calidad de vida, con la administración de la TPTD.

En nuestro trabajo, los resultados de la regresión lineal (tabla 2) indican que el estado inicial del paciente, medido por la EVAPREV y la TSPREV explican la mejoría del paciente. Además, tanto la regresión logística (tabla 3) como la regresión lineal, demuestran que la TPTD tiene un efecto significativamente mayor en pacientes con peor estado de salud inicial; esto es, permite a los pacientes con peores condiciones clínicas, lograr mayores incrementos de salud, lo que puede ser utilizado como criterio para las decisiones terapéuticas. El resto de las variables explicativas utilizadas (EVA posterior, TS posterior, duración del tratamiento, edad, existencia y tipo de fracturas) en el análisis no salieron significativas ($p>0,05$). Esto significa que no se encontró ningún efecto de la duración del tratamiento (18 y 24 meses) en la mejora del dolor y la calidad de vida, al contrario que en trabajos previos. Así, en unos^{5,6,10,23,24} se midió el efecto de la TPTD en una muestra de pacientes en varios momentos a lo largo del periodo de administración (18 meses) y en los 18 meses posteriores, deduciéndose una mayor mejoría de la EVA a partir de los 18 meses, una vez finalizado el tratamiento, que prácticamente se mantuvo en los 18 meses posteriores. Esto ratifica una duración mínima de 18 meses de tratamiento, que podría ser ampliado a 24 meses¹⁹, tal y como se

ha procedido en nuestro trabajo. En otro estudio¹⁸ se midió igualmente, en una muestra de 1.637 mujeres postmenopáusicas procedentes de 17 países, el efecto de la TPTD en tres intervalos de duración de tratamiento: de 0 a 7 meses, de 7 a 14 y más de 14 meses. Encontraron una reducción de la fractura no vertebral, del dolor de espalda y de los efectos secundarios, en una duración más larga de administración de TPTD.

Tampoco se encontró en nuestro trabajo ninguna influencia significativa de la edad en la mejora del dolor y la calidad de vida, a pesar de que en la **tabla 1** se puede observar que los grupos con mejoría de la EVA y de la TS tenían una edad media, entre 2 y 6 años, mayor que los grupos que no experimentaron dicha mejoría.

Igualmente, con la regresión, la existencia de fractura previa no explicó la mejoría del paciente. No obstante, según la **tabla 2**, en el grupo de pacientes con fractura previa, se obtuvo un coeficiente de la variable EVA-PREV más favorable, de 0,455 frente a 0,419 en el grupo sin fractura previa, en la explicación de la MEVA, y lo mismo ocurre en la variable TSPREV (-0,372 frente a -0,750) en la explicación de la MTS. Los resultados de la regresión logística corroboran este aspecto en la MEVA>2 y MEVA>3, pero no en la MEVA>4.

En lo que respecta al riesgo de fracturas tras la administración de la TPTD, sí se pudo comprobar una reducción del número, como ocurre en otros trabajos previos^{5,6,10,20,21,23,24}, superior al 50%, (30 a 12 pacientes con fracturas) (**tabla 1**) y mayoritariamente vertebrales. Así, en un estudio²⁰ se redujo el riesgo en todo tipo de fracturas (vertebrales y no vertebrales), en otro²¹ se demostró la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, en 217 pacientes frente a 106 con tratamiento estándar (bifosfonatos), a lo largo de 5 años. Las conclusiones fueron una reducción sustancial del riesgo de fractura y una preferencia de este tratamiento en aquellos pacientes con osteoporosis severa vertebral, debido a

la superioridad en la prevención de nuevas fracturas de este tipo. Otro estudio²², realizado igualmente con pacientes mayores (edad media 73,4±5,8 años), mostró que la TPTD no sólo redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en un 96,5% y consiguió aumentos del 12% de la densitometría lumbar y 11% en cuello femoral, sino que además redujo en un 80% el consumo de anti-inflamatorios no esteroideos.

Pero en nuestro trabajo no se apreció diferencias en la reducción del riesgo de fracturas, entre los pacientes que habían sufrido, o no, una fractura antes del inicio del tratamiento, y tampoco entre las distintas edades, como se aprecia en la **tabla 1**. Igualmente, según la **tabla 3**, no se pudo explicar esta reducción con el estado inicial del paciente, ni con la duración del tratamiento (p -valor>0,05 para el conjunto de pacientes), lo cual quiere decir que no existen diferencias entre una duración de 18 y 24 meses, al igual que ocurrió en otro estudio previo²¹, lo que hace dudar de la necesidad de ampliar el tratamiento a 24 meses.

Esto se contradice con otro estudio⁴ que demostró, con un total de 761 miembros de Medicare que, tras la administración de TPTD a lo largo de 12 meses, aquellos que habían tenido una fractura en los 6 meses antes del inicio del Tratamiento (50%), a los 12 meses tenían una probabilidad 3 veces mayor de sufrir una fractura.

Finalmente, independientemente de la mejoría, o no, de la EVA y de la TS, los pacientes que no sufrieron fractura antes del tratamiento tenían una edad media menor que los que sí la sufrieron (**tabla 1**), lo cual ratifica que la edad es un factor de riesgo de fractura en pacientes osteoporóticos como indican otros trabajos⁷. Pero independientemente de que presentaran fractura previa, o no, los pacientes que mejoraron la EVA tras el tratamiento (16 sin fractura previa y 23 con fractura previa), tuvieron mayor edad media (75 y 76,6 años), que los que no experimentaron esa mejora (3 sin fractura previa

y edad media de 69,6 años, frente a 7 con fractura previa y edad media de 73 años).

Este presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, no hay un grupo de comparación de pacientes, sólo se tienen los resultados para los pacientes a los que se les administró la TPTD, y tampoco se pudo comparar su efecto con otros fármacos alternativos. En segundo lugar, la duración del tratamiento sólo fue de 18 y 24 meses, y no fue posible analizar el efecto a duraciones menores.

El punto fuerte de nuestro estudio es que se analizó la mejoría de cada paciente y se midió esa mejoría en relación al estado de salud inicial.

En un futuro sería interesante aumentar el tamaño de la muestra, ampliar el periodo de estudio e introducir nuevas variables similares a las consideradas en los estudios previos (clínicas, hábitos de vida, etc.) con el fin de poder realizar comparaciones más precisas, incluir la influencia de aspectos clínicos, los tipos de fractura y mejorar la fiabilidad de los resultados para identificar las posibles características clínicas predictoras de respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wade SW, Satram-Hoang S, Nadkar A, Macarios D, Tosteson A. Impact of Medication Adherence on Health Care Utilization and Productivity: Self-Reported Data From a Cohort of Postmenopausal Women on Osteoporosis Therapy. *Clin Ther.* 2011; 33(12): 2006-2015.
2. Arana-Arri E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Ecenarro Mugaguren A, Asua Batarrilta J. Prevalencia de ciertos hábitos determinantes de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas del País Vasco en 2003. *Rev Esp Salud Pública.* 2007; 81: 647-656.
3. Quattrocchi E, Kourlas H. Teriparatide: A Review. *Clin Ther.* 2004; 26(6): 841-854.
4. Hazel-Fernandez L, Louder AM, Foster SA, Uribe CL, Burge RT. Association of teriparatide adherence and persistence with clinical and economic outcomes in Medicare Part D recipients: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2013; 14(4): 2-17.
5. Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, Jakob F, Karras D, Barrett A, et al. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36 months data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int.* 2011; 22:2709-2719.
6. Walsh JB, Lems WF, Karras D, Langdahl BL, Ljunggren O, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effectiveness of Teriparatide in Women Over 75 Years of Age with Severe Osteoporosis: 36-Month Results from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int.* 2012; 90:373-383.
7. Mesa Ramos M, editor. Guía de práctica clínica osteoporosis. Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y traumatología. 2010. Madrid: Multimédica Proyectos SL;2010.
8. Álvarez J. Prevención de la osteoporosis. El costo de la desinformación del paciente. *Econ Salud.* 2002; 1(4):24-26.
9. Gómez Navarro R. Prevalencia de los factores de riesgo de fractura por fragilidad en varones de 40 a 90 años de una zona básica de salud rural. *Rev Esp Salud Pública.* 2011;85: 491-498.
10. Rajzbaum G, Grados F, Evans D, Liu-Leage S, Petto H, Augendre-Ferrante B. Treatment persistence and changes in fracture risk, back pain, and quality of life amongst patients treated with teriparatide in routine clinical care in France: Results from the European Forsteo Observational Study. *Joint Bone Spine.* 2014; 81:69-75.
11. Parthan A, Kruse M, Agodoa I, Silverman S, Orwoll E. Denosumab: A cost-effective alternative for older men with osteoporosis from a Swedish payer perspective. *Bone.* 2014; 59:105-113.
12. Saito M, Marumo K, Kida Y, Ushiku C, Kato S, Takao-Kawabata R, et al. Changes in the contents of enzymatic immature, mature, and non-enzymatic senescent cross-links of collagen after once-weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months contribute to improvement of bone strength in ovariectomized monkeys. *Osteoporos Int.* 2011; 22:2373-2383.
13. Tsujimoto M, Uenaka K, Iwata A, Higashiuchi Y, Sowa H. Effects of teriparatide in Japanese and non-Japanese populations: bridging findings on pharmacokinetics and efficacy. *J Bone Miner Metab.* 2012; 30:326-337.
14. Ohbayashi Y, Miyake M, Sawai F, Minami Y, Iwasaki A, and Matsui Y. Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Med.* 2013; 115(4): e31-e37.

15. Saag Kg, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(11): 3346-3355.
16. Iolascon G, Gimigliano F, Resmini G. Teriparatide and orthopedic surgery. *Aging Clin Exp Res.* 2007; 19 (Suppl): 22-25.
17. Pietrogrande L, Raimondo E. Teriparatide in the treatment of non-unions: Scientific and clinical evidence. *Injury, Int. J. Care Injured.* 2013; 44: S54-S57.
18. Lindsay RP, Miller G, Pohl E, Glass VP, Chen J, Kregge H. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009; 20:943-948.
19. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(10): 1591-1600.
20. Yu S, Burge RT, Foster S, Gelwicks SA, Meadows ES. The impact of teriparatide adherence and persistence on fracture outcomes. *Osteoporos Int.* 2012; 23:1103-1113.
21. Oswald AJ, Berg J, Milne G, Ralston SH. Teriparatide Treatment of Severe Osteoporosis Reduces the Risk of Vertebral Fractures Compared with Standard Care in Routine Clinical Practice. *Calcif Tissue Int.* 2014; 94:176-182.
22. Maugeri D, Russo E, Luca S, Leotta C, Mamazza G, Sorace R, et al. Changes of the quality-of-life under the treatment of severe senile osteoporosis with teriparatide. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009; 49(1): 35-38.
23. Jakob F, Oertel H, Langdahl B, Ljunggren O, Barret A, Karras D, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(1):87-97.
24. Ljunggren Ö, Barrett A, Stoykov I, Langdahl BL, F Lems WF, Walsh JB, et al. Effective osteoporosis treatment with teriparatide is associated with enhanced quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the European Forsteo Observational Study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2013;14: 251.
25. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población. Madrid: INE;2014. Disponible en: www.ine.es.
26. Badia X, Carné X. La evaluación de la calidad de vida en el contexto de ensayo clínico. *Med Clin. (Barc).* 1998; 110:550-556.
27. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Prim.* 2001; 28(6): 425-430.
28. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Bratengeier C, Wołoszczuk W, Papatheodorou A, Terpos E. Serum sclerostin levels positively correlate with lumbar spinal bone mineral density in postmenopausal women—the six-month effect of risedronate and teriparatide. *Osteoporos Int.* 2012; 23:1171–1176.
29. Anastasilakis A, Polyzos S, Makras P, Gkiomisi A, Bisbinas I, Katsarou A, et al. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months. *Osteoporos Int.* 2014; 25(5): 1633-1642.

ORIGINAL BREVE

INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN POR *BARTONELLA HENSELAE*
EN LA COMUNIDAD VALENCIANA DURANTE EL PERÍODO 2009-2012

Carmen Fernández-Arias (1), María Borrás-Mañez (2), Javier Colomina-Rodríguez (2), María Cuenca-Torres (3) y Antonio Guerrero-Espejo (1,3).

(1) Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia. Valencia.

(2) Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de La Ribera. Alzira. Valencia.

(3) Dirección de Investigación y Docencia, Hospital Universitario de La Ribera. Alzira. Valencia.

RESUMEN

Fundamentos: *Bartonella henselae* es el agente causal de la enfermedad por arañazo de gato y su distribución es mundial. El objetivo del trabajo fue conocer la incidencia de esta infección en la Comunidad Valenciana durante el periodo 2009-2012.

Métodos: Se realizó el estudio sobre las pruebas microbiológicas solicitadas para *B. henselae* durante cuatro años. Se consideró "caso" al paciente con serología (IgM e IgG), cultivo o PCR positivos. Como fuente de información se utilizaron los datos procedentes de la Red de Vigilancia Microbiológica Valenciana (RedMIVA) dependiente de la Dirección General de Salud Pública.

Resultados: Durante el periodo estudiado se detectaron 14 casos. Las tasas de incidencia fueron: 0,07 por 10⁵ habitantes y año en la Comunidad Valenciana, 0,10 por 10⁵ habitantes/año en la provincia de Alicante, 0,06 por 10⁵ habitantes/año en Valencia y ningún caso en la provincia de Castellón. La distribución temporal de los casos fue: 4 en 2009, 4 en 2010, 3 en 2011 y 3 en 2012. El 64% fueron mujeres y el 36% hombres. La mediana de edad fue de 21 años (rango de 1-65 años). Los grupos etarios predominantes se presentaron entre 1-10 años (42%) y 31-40 años (28%).

Conclusiones: La incidencia de infección por *B. henselae* en la Comunidad Valenciana es baja. Los datos obtenidos sugieren que varía su distribución según el área geográfica dentro de la Comunidad. Se observa un predominio de casos entre la población infantil.

Palabras clave: *Bartonella henselae*. Epidemiología. España

Correspondencia
Carmen Fernández Arias
Prímado Reig 124, 25b
46010 Valencia.
carferal@hotmail.com

DOI:

ABSTRACT

Incidence of *Bartonella Henselae* Infection
during the period 2009-2012
in the Valencian Community, Spain

Background: *Bartonella henselae* is the causative agent of the disease caused by cat scratches and it has a worldwide distribution. The objective of the study was to investigate its incidence in the Valencian Community during the period 2009-2012.

Methods: A study of the chosen microbiological tests for *B. henselae* during four years was carried out. Patients with serology (IgM and IgG), culture, or PCR positive were considered case studies. Data from the Red de Vigilancia Microbiológica Valenciana (RedMIVA) depending on the "General Direction of Public Health" (Dirección General de Salud Pública) was used as the source of information.

Results: During the studied period, 14 cases were detected. The incidence rates were: 0,07 per 10⁵ inhabitants and year of the Valencian Community, 0,10 per 10⁵ inhabitants/year in the province of Alicante, with marked differences in relation to Valencia of 0,06 per 10⁵ inhabitants/year and Castellón (with no cases). The temporal distribution of the cases were: 4 in 2009, 4 in 2010, 3 in 2011, and 3 in 2012. 64% of the cases were women and 36% men. The median age was 21 years (range 1-65 years). Predominant age groups arose between 1-10 years (42%) and 31-40 years (28%).

Conclusions: The incidence of *B. henselae* in the Valencian Community is low. The data obtained suggest that its distribution varies depending on the geographical area in the Community. There is a predominance of young people.

Keywords: *Bartonella henselae*. Epidemiology. Spain.

INTRODUCCIÓN

Bartonella henselae es una bacteria gram negativa de crecimiento exigente. Su distribución es mundial, siendo el gato el reservorio principal. El vector de transmisión más frecuente entre animales es la pulga, aunque también hay evidencia de transmisión por garrapatas¹. El ser humano es un huésped accidental afecto tras el arañazo o mordedura del gato infectado.

Diversos estudios realizados en Estados Unidos, Japón y Francia sugieren que podría tener mayor incidencia de la enfermedad en los meses de otoño, con una disminución en primavera^{2,3,4}. La enfermedad por arañazo de gato (EAG) afecta predominantemente a pacientes jóvenes inmunocompetentes y rara vez provoca complicaciones. Entre los sujetos inmunocomprometidos destacan quienes están infectados por los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de la hepatitis C (VHC) y personas que han recibido un trasplante⁵.

En Cataluña una investigación revela una prevalencia de anticuerpos frente a *B. henselae* entre 6,4% y 7,9% de la población, predominando en los grupos etarios entre 0-14 años y 30-44 años⁶. En sujetos VIH positivos también de Cataluña, la prevalencia de anticuerpos alcanza el 22,3%⁷. En Sevilla se estudió la prevalencia de anticuerpos IgG frente a *Bartonella* en población sana con un resultado del 24,7%. Estos datos indican que las infecciones por *Bartonella* son frecuentes en dichas áreas y que la mayoría son subclínicas⁸.

En relación con el diagnóstico se han propuesto diversos criterios^{5,9}. Para el diagnóstico asistencial se utilizan habitualmente métodos serológicos (determinación de IgG e IgM), aunque la detección de genoma bacteriano por técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de tejido o abscesos es más sensible y específica.

En la Comunidad Valenciana no existen series amplias de estudios epidemiológicos de infección por *B. henselae*. La valoración de los datos microbiológicos en una amplia población, como la de una comunidad autónoma, podría permitirnos hacer una buena estimación sobre la incidencia de la enfermedad. La Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunidad Valenciana (RedMIVA) es un sistema de información de la Consellería de Sanidad que se encarga de recoger resultados microbiológicos de los hospitales, almacenarlos y analizarlos en un sistema centralizado para difundir posteriormente la información generada.

El objetivo de nuestro estudio fue conocer la incidencia de la enfermedad a través del análisis de determinaciones microbiológicas realizadas en personas con sospecha clínica de infección por *B. henselae* durante el periodo 2009-2012.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo en personas de la Comunidad Valenciana con solicitud de pruebas microbiológicas sobre muestras clínicas relacionadas con la detección de *Bartonella henselae* durante el periodo 2009-2012. Durante estos años se recogieron en la base de datos de RedMIVA las siguientes variables: pruebas solicitadas, lugar de procedencia, edad y sexo. Las pruebas para la detección de *B. henselae* fueron las propias de cada laboratorio de microbiología adscrito a RedMIVA.

Se consideró caso a los sujetos con serología (IgM e IgG), cultivo o PCR positivos.

Durante el periodo de estudio se solicitaron 491 pruebas serológicas para *B. henselae* en la Comunidad Valenciana (Valencia, Alicante y Castellón), con un censo total de 5.113.209 habitantes.

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las características de las personas afectadas (sexo, edad y provincia de residen-

cia). Posteriormente se calculó la incidencia de casos en la Comunidad Valenciana a nivel global, comparándose en función de la provincia y el año mediante una distribución de Poisson. Al comparar las tasas de incidencia entre provincias no se consideraron significativos los valores de p si eran superiores a 0,05.

RESULTADOS

Se confirmaron 14 casos, todos ellos con serología IgM e IgG positiva frente a *B. henselae*. Todos los pacientes tuvieron títulos de IgG superiores a 1/64 con IgM positiva. A ninguno se le realizó cultivo o PCR específica. El 64% fueron mujeres y el 36% hombres. La mediana de edad fue de 21 años (rango de 1-65 años). Los grupos etarios predominantes fueron de 1 a 10 años (42%) y 31a 40 años (28%) (tabla 1).

Del total de casos, 8 correspondieron a la provincia de Alicante y 6 a la de Valencia. No se detectaron casos en Castellón. La tasa de incidencia global en la Comunidad Valenciana para el periodo de estudio fue de 0,07 por 10⁵ habitantes/año. La incidencia más elevada se observó en la provincia de Alicante: 0,10 por 10⁵ habitantes/año, seguida de Valencia con 0,06 por 10⁵ habitantes/año. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) a nivel de tasas de incidencia entre las dos provincias al comparar los casos por año y provincia ni en el periodo, mediante la regresión de Poisson. La distribución temporal de los casos fue 4 en 2009, 4 en 2010, 3 en 2011 y 3 en 2012. Existió una tendencia descendente con los años aunque sin diferencias significativas. De ellos, 42% se detectaron en primavera (marzo, abril y mayo), siendo la

distribución el resto del año parecida, 21% en otoño e invierno y 14% en verano.

DISCUSIÓN

La incidencia de la enfermedad estimada a través de una serología concomitante, IgG e IgM positiva, frente a *Bartonella henselae* en sujetos de la Comunidad Valenciana es baja con respecto a otros estudios realizados en diferentes países, como Dinamarca o Estados Unidos. Así, en este último país se calculó la incidencia anual de la enfermedad por arañazo de gato en pacientes hospitalizados y ambulatorios reportándose cifras de incidencia de 0,8 por 10⁵ habitantes/año para pacientes hospitalizados, elevándose hasta 9,3 por 10⁵ habitantes/año en el grupo de pacientes ambulatorios². En Europa, Dinamarca tiene una incidencia de 2,6 por 10⁵ habitantes/año¹⁰.

Al analizar los datos para las 3 provincias, los resultados sugieren que puede variar su distribución según el área geográfica dentro de la Comunidad y con respecto a otras áreas, lo que puede estar relacionado con factores epidemiológicos, con un bajo nivel de alerta diagnóstica por parte del personal clínico ante la enfermedad o un uso escaso de las pruebas microbiológicas para su confirmación.

En relación con la edad, se observa un predominio etario entre 0-10 y 31-40 años que puede ser a consecuencia de un mayor contacto con el animal doméstico a estas edades, especialmente en niños⁶. Diferentes estudios^{2,5,6,11} coinciden en ello. Así por ejemplo, en Conneticut aportan una incidencia de 3,7 por 10⁵ habitantes/año, destacando que se incrementa en sujetos menores de 10 años hasta un 9,3 por 10⁵ habitantes/año¹¹.

El método de laboratorio utilizado para el diagnóstico es la detección de anticuerpos específicos IgG e IgM. Numerosos estudios revelan que la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas son bajas^{5,9,12-14}. Bergmans *et al.* estudiaron la cinética de producción de anticuerpos IgM e IgG y llegaron a la conclusión de que en cada paciente la respuesta es diferente. Algunos de los pacientes con enfer-

Tabla 1

Distribución de casos por edad y sexo

Edad	%	Hombres	Mujeres
0-10	42	3	3
11-20	7,1	-	1
21-30		-	-
31-40	28	1	3
41-50	14,2	1	1
51-60		-	-
61-70	7,1	-	1
Total	100	5	9

medad por arañazo de gato producían altos niveles de IgG e IgM, otros solamente IgM y otros respondían con niveles bajos de ambos¹³. Además de esta variabilidad interindividual, existen otras causas que determinan la baja sensibilidad y especificidad. La baja especificidad puede ser explicada por la seroprevalencia en la población general^{5,12} y la reacción cruzada con otros organismos, como *B. quintana*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia*, especialmente cuando se realiza la detección de IgG.

Otra de las limitaciones de este estudio es la ausencia de datos clínicos en la evaluación de los casos, ya que se analizan datos microbiológicos y algunos datos epidemiológicos (lugar, edad, sexo). Además, la infección por *Bartonella* no es de declaración obligatoria, lo que hace que la información disponible no sea completa, en concreto en la valoración clínica del paciente.

Dado que es una enfermedad poco frecuente, los datos del presente estudio no son extrapolables a la población general de España. Sería conveniente realizar otros estudios fuera de la Comunidad Valenciana para posibilitar las comparaciones.

La incidencia detectada de la infección por *B. henselae* en la Comunidad Valenciana, en comparación con datos de otras áreas geográficas, podría sugerir que es una enfermedad de baja incidencia, poco sospechada o escasamente confirmada microbiológicamente. No obstante se debe tener en cuenta en esta comunidad autónoma, especialmente en sujetos en edad pediátrica y de mediana edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D. Natural history of *Bartonella* infections (an exception to Koch's postulate). *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002; 9:8-18.
2. Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD. Cat scratch disease in the United States: An analysis of three national databases. *Am J Public Health*. 1993; 83: 1707-1711

3. Tsukahara M. Cat scratch disease in Japan. *J Infect Chemother*. 2002; 8: 321-325
4. Sanguinetti-Morelli D, Angelakis E, Richet H, Davoust B, Rolain JM, Raoult D. Seasonality of Cat Scratch disease, France, 1999-2009. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17: 705-707.
5. Spach D, Kaplan S. Microbiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of cat scratch disease. 2014. [citado septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/microbiology-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cat-scratch-disease>
6. Pons I, Sanfeliu I, Cardeñosa N, Nogueras MM, Font B, Segura F. Serological evidence of *Bartonella henselae* infection in healthy people in Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect*. 2008; 136: 1712-17165.
7. Pons I, Sanfeliu I, Nogueras MM et al. Seroprevalence of *Bartonella spp.* infection in HIV patients in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis*. 2008; 8: 58-63
8. Garcia-Garcia JA et al. Prevalencia de anticuerpos séricos frente a *Bartonella spp.* en una población sana del área del sur de la provincia de Sevilla. *Rev Clin Esp*. 2005; 11:541-544.
9. Hansmann Y, DeMartino S, Piémont Y et al. Diagnosis of cat scratch disease with detection of *Bartonella henselae* by PCR: a study of patients with lymph node enlargement. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 3800-3806.
10. Blomgren M, Hardt-Madsen M. Cat-scratch disease: an overlooked disease in Denmark? *Ugeskr Laeger*. 1997; 159: 2876-2877.
11. Hamilton DH, Zangwill KM, Hadle, JL et al. Cat-scratch disease—Connecticut 1992-1993. *J Infect Dis*. 1995; 172: 570-573
12. Vermeulen MJ, Verbakel H, Notermans DW et al. Evaluation of sensitivity, specificity and cross-reactivity in *Bartonella henselae* serology. *J Med Microbiol*. 2010; 59: 743-745
13. Bergmans A, Peeters M, Schellekens J, Vos M, Sabbe L, Ossewaarde J et al. Pitfalls and fallacies of cat scratch disease serology: evaluation of *Bartonella henselae*-based indirect fluorescence assay and enzyme-linked immunoassay. *J Clin Microbiol*. 1997; 35:1931-1937.
14. Abarca K, Winter M, Marsac D, Palma C, Contreras AM, Ferrés M. Exactitud y utilidad diagnóstica de la IgM en infecciones por *Bartonella henselae*. *Rev Chil Infectol*. 2013; 30: 125-128.

BRIEF ORIGINAL

INCIDENCE OF *BARTONELLA HENSELAE* INFECTION
DURING THE PERIOD 2009-2012 IN THE VALENCIAN COMMUNITY, SPAIN

Carmen Fernández-Arias (1), María Borrás-Mañez (2), Javier Colomina-Rodríguez (2), María Cuenca-Torres (3) and Antonio Guerrero-Espejo (1,3).

- (1) Medicine University. Valencia Catholic University. Valencia.
(2) Department of Microbiology. La Ribera University Hospital. Alzira. Valencia.
(3) Department of investigation and research. La Ribera University Hospital. Alzira. Valencia.

ABSTRACT

Background: *Bartonella henselae* is the causative agent of the disease caused by cat scratches and it has a worldwide distribution. The objective of the study was to investigate its incidence in the Valencian Community during the period 2009-2012.

Methods: A study of the chosen microbiological tests for *B. henselae* during four years was carried out. Patients with serology (IgM and IgG), culture, or PCR positive were considered case studies. Data from the Red de Vigilancia Microbiológica Valenciana (RedMIVA) depending on the "General Direction of Public Health" (Dirección General de Salud Pública) was used as the source of information.

Results: During the studied period, 14 cases were detected. The incidence rates were: 0,07 per 10⁵ inhabitants and year of the Valencian Community, 0,10 per 10⁵ inhabitants/year in the province of Alicante, with marked differences in relation to Valencia of 0,06 per 105 inhabitants/year and Castellón (with no cases). The temporal distribution of the cases were: 4 in 2009, 4 in 2010, 3 in 2011, and 3 in 2012. 64% of the cases were women and 36% men. The median age was 21 years (range 1-65 years). Predominant age groups arose between 1-10 years (42%) and 31-40 years (28%).

Conclusions: The incidence of *B. henselae* in the Valencian Community is low. The data obtained suggest that its distribution varies depending on the geographical area in the Community. There is a predominance of young people.

Keywords: *Bartonella henselae*. Epidemiology. Spain.

Correspondence
Carmen Fernández-Arias
Primado Reig 124, 25b
46010 Valencia
carferal1@hotmail.com

DOI:

RESUMEN

Incidencia de la infección por *Bartonella henselae* en la Comunidad Valenciana durante el periodo 2009-2012

Fundamentos: *Bartonella henselae* es el agente causal de la enfermedad por arañazo de gato y su distribución es mundial. El objetivo del trabajo fue conocer la incidencia de esta infección en la Comunidad Valenciana durante el periodo 2009-2012.

Métodos: Se realizó el estudio sobre las pruebas microbiológicas solicitadas para *B. henselae* durante cuatro años. Se consideró "caso" al paciente con serología (IgM e IgG) cultivo o PCR positivos. Como fuente de información se utilizaron los datos procedentes de la Red de Vigilancia Microbiológica Valenciana (RedMIVA) dependiente de la Dirección General de Salud Pública.

Resultados: Durante el periodo estudiado se detectaron 14 casos. Las tasas de incidencia fueron: 0,07 por 10⁵ habitantes y año en la Comunidad Valenciana, 0,10 por 10⁵ habitantes/año en la provincia de Alicante, 0,06 por 105 habitantes/año en Valencia y ningún caso en la provincia de Castellón. La distribución temporal de los casos fue: 4 en 2009, 4 en 2010, 3 en 2011 y 3 en 2012. El 64% fueron mujeres y el 36% hombres. La mediana de edad fue de 21 años (rango de 1-65 años). Los grupos etarios predominantes se presentaron entre 1-10 años (42%) y 31-40 años (28%).

Conclusiones: La incidencia de infección por *B. henselae* en la Comunidad Valenciana es baja. Los datos obtenidos sugieren que varía su distribución según el área geográfica dentro de la Comunidad. Se observa un predominio de casos entre la población infantil.

Palabras clave: *Bartonella henselae*. Epidemiología. España

INTRODUCTION

Bartonella henselae is a fastidious gram negative bacterium. It has a worldwide distribution and cats are the main reservoir. Fleas are the most common vectors between animals, although there is also evidence of ticks transmitting the illness¹. Human is an accidental host after bite or scratch of infected cats.

Several studies in EEUU, Japan and France suggest that the incidence is highest in Autumn with a decrease in Spring²⁻⁴. Cat Scratch Disease (CSD) affects immunocompetent young people and rarely causes complications. It can also occur in immunocompromised individuals as HIV-infected, HCV-infected or transplanted patients⁵.

In a study performed in Catalonia (Spain), the *B. henselae* antibody population prevalence was 6.4%-7.9%; the highest age-specific was 0-14 and 30-44 years⁶. In Catalonia HIV-infected patients, the prevalence reached 22.3%⁷. The prevalence of IgG antibodies in a healthy population in Sevilla was 24.7%. These data arise that *B. henselae* infections are frequent in these areas and most of them subclinical⁸.

Various diagnosis criteria has been proposed^{5,9}. For diagnosis serological criteria (serum IgG and IgM) are commonly used, although the detection of bacterial genome by polymerase chain reaction (PCR) in tissue samples or abscesses is more sensitive and specific.

There are no large series of epidemiological studies of *B. henselae* in the Valencian Community. The assessment of microbiological data in a wide population such as an autonomous community could make a good estimation of the incidence of the disease. The Red de Vigilancia Microbiológica Valenciana (RedMIVA) depending on the Dirección General de Salud Pública is a source of data which collects microbiological results of hospitals, store and analyze them in a centralized system to afterwards spread the generated information.

The aim of this study was to determine the incidence of the disease through analysis of microbiological determinations performed in patients with clinical suspicion of *B. henselae* infection, during 2009-2012.

METHODS

A descriptive study of positive microbiological tests for *B. henselae* of Valencian Community patients, during four years, was carried out. The following variables were collected from RedMIVA: test solicited, place of origin, age and sex. Tests for *B. henselae* detection were specific to each laboratory attached to RedMIVA.

Patients with serology (IgM and IgG), culture, or PCR positive were considered case studies. 491 serological tests for *B. henselae* in the Valencian Community (Valencia, Alicante, Castellón) was requested. The total census was 5.113.209 inhabitants.

A descriptive analysis of the characteristics of patients (sex, age and place of residence) was performed. The incidence in the Valencian Community was calculated, comparing this data on the province and year using Poisson's distribution. P values higher than 0.05 were considered no statistically significant.

RESULTS

14 cases were confirmed with positive IgG and IgM antibodies serology against *B. henselae*. All of them had titers higher than 1/64 with positive IgM. No culture or PCR assay were performed. 64% were women and 36% men. The median age was 21 years (range 1-65 years). The predominant age groups were 1-10 years (42%) and 31-40 years (28%) (table 1).

Of the total amount of cases, 8 belonged to Alicante and 6 to Valencia. No cases were detected in Castellón. The overall incidence rate in the Valencian Community for the period was 0.07 per 10⁵ inhabitants/year. The higher

Table 1
Sex and age cases distribution

Age	%	Men	Women
0-10	42	3	3
11-20	7.1	-	1
21-30		-	-
31-40	28	1	3
41-50	14.2	1	1
51-60		-	-
61-70	7.1	-	1
Total	100	5	9

incidence was detected in Alicante: 0.10 per 10⁵ inhabitants/year, followed by Valencia with 0.06 per 10⁵ inhabitants/year. No significant differences rates ($p > 0.05$) between provinces and years, using Poisson regression, were observed. The temporal distribution of cases was 4 in 2009, 4 in 2010, 3 in 2011 and 3 in 2012. There was a decrease over the years but no significant differences. 42% of the were detected in spring (March, April and May), 21% in autumn and winter and 14% in summer.

DISCUSSION

The incidence of the disease through IgG and IgM positive serology for *B. henselae* in Valencian Community patients is low compared to other countries as Denmark and USA. Thus, in USA the annual incidence of CSD was 0.8 per 10⁵ inhabitants/year for inpatient, rising to 9.3 per 10⁵ inhabitants/year for outpatients². In Europe, Denmark has reported an incidence of 2.6 per 10⁵ inhabitants/year¹⁰.

The results suggest that the distribution may vary in the Community depending on each geographical area which may be related to epidemiological factors, a low warning level to the disease by the medical personnel or a limited use of microbiological testing as confirmation.

The predominant group of age was between 0-10 and 31-40 years, which may be a result of increased contact with the pet at these ages, especially in children⁶. Different studies^{2,5,6,11} match this data. Connecticut provides an incidence of 3,7 per 10⁵ inhabitants/year, noting that this is increased in

patients younger than 10 years to 9.3 per 10⁵ inhabitants/year¹¹.

The laboratory method for diagnosis is the IgG and IgM specific detection. Numerous studies show that the sensibility and specificity of both tests are low^{5,9,12-14}. Bergmans et al studied the kinetics IgM and IgG production and concluded that the response of each patient is different; some patients with cat scratch disease produced high levels of IgG and IgM, others IgM only and others had low levels of both¹³. In addition to this there are other factors that determine the low sensibility and specificity. The low specificity can be explained by the seroprevalence in general population and cross reaction with other species such as *B. quintana*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydochloa*, especially when IgG detection is performed.

Another limitation of this study is the absence of clinical data in cases evaluation, since microbiological and some epidemiological data (location, age, sex) are analyzed. In addition, Bartonella infection is not a notifiable disease resulting in incomplete available information, particularly in the clinical assessment of patients.

Since it is a rare disease, data from the present study cannot be extrapolated to the general population of Spain. Further studies outside Valencian Community would be useful to provide comparative data.

The incidence of *B. henselae* infection in the Valencian Community compared with data from other geographic areas could suggest that it is a low incidence disease, rarely suspected or scarcely microbiological confirmed. However it should be considered in the Valencian Community, especially in pediatric patients and middle-age.

BIBLIOGRAPHY

- Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D. Natural history of Bartonella infections (an exception to Koch's postulate). Clin Diagn Lab Immunol. 2002; 9:8-18.

2. Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD. Cat scratch disease in the United States: An analysis of three national databases. *Am J Public Health.* 1993; 83: 1707-1711.
3. Tsukahara M. Cat scratch disease in Japan. *J Infect Chemother.* 2002; 8: 321-325
4. Sanguinetti-Morelli D, Angelakis E, Richet H, Davoust B, Rolain JM, Raoult D. Seasonality of Cat Scratch disease, France, 1999-2009. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17: 705-707.
5. Spach D, Kaplan S. Microbiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of cat scratch disease. 2014. [cited septiembre 2014]. Available en: <http://www.uptodate.com/contents/microbiology-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cat-scratch-disease>
6. Pons I, Sanfeliu I, Cardeñosa N, Nogueras MM, Font B, Segura F. Serological evidence of *Bartonella henselae* infection in healthy people in Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect.* 2008; 136: 1712-7165.
7. Pons I, Sanfeliu I, Nogueras MM *et al.* Seroprevalence of *Bartonella spp.* infection in HIV patients in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis.* 2008; 8: 58-63
8. Garcia-Garcia JA *et al.* Prevalencia de anticuerpos séricos frente a *Bartonella spp.* en una población sana del área del sur de la provincia de Sevilla. *Rev Clin Esp.* 2005; 11:541-544.
9. Hansmann Y, DeMartino S, Piémont Y *et al.* Diagnosis of cat scratch disease with detection of *Bartonella henselae* by PCR: a study of patients with lymph node enlargement. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 3800-3806.
10. Blomgren M, Hardt-Madsen M. Cat-scratch disease: an overlooked disease in Denmark? *Ugeskr Laeger.* 1997; 159: 2876-2877.
11. Hamilton DH, Zangwill KM, Hadle, JL *et al.* Cat-scratch disease—Connecticut 1992-1993. *J Infect Dis.* 1995; 172: 570-573
12. Vermeulen MJ, Verbakel H, Notermans DW *et al.* Evaluation of sensitivity, specificity and cross-reactivity in *Bartonella henselae* serology. *J Med Microbiol.* 2010; 59: 743-745
13. Bergmans A, Peeters M, Schellekens J, Vos M, Sabbe L, Ossewaarde J *et al.* Pitfalls and fallacies of cat scratch disease serology: evaluation of *Bartonella henselae*-based indirect fluorescence assay and enzyme-linked immunoassay. *J Clin Microbiol.* 1997; 35:1931-1937.
14. Abarca K, Winter M, Marsac D, Palma C, Contreras AM, Ferrés M. Exactitud y utilidad diagnóstica de la IgM en infecciones por *Bartonella henselae*. *Rev Chil Infectol.* 2013; 30: 125-128.