Gaceta Médica de Bilbao

Revista Oficial de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Información para profesionales sanitarios Bilboko Mediku Zientzien Akademiaren aldizkari ofiziala. Osasun langileentzako informazioa Official Journal of the Bilbao Academy of Medical Sciences. Information for health professionals

Vol. 121, No. 4. Octubre-Diciembre 2024

121. Libur. 4. Zenb. 2024ko Urria-Abendua 2024

Vol. 121, No. 4. October-December 2024

Publicación incluida en: SCOPUS, Scimago Journal & Country Rank (SJR), NLM (NLMUID 7505493), Excerpta Medica Data Base (EMBASE), Google Scholar, DIALNET, Latindex, Inguma

Euskaraz dagoen lehen aldizkari zientifiko biomedikoa

Decana de las revistas médicas de España. Fundada en 1894





www.gacetamedicabilbao.eus

COMPROMISOS IMQ

Compromiso #3 Ponértelo fácil con soluciones digitales



Vídeo consulta



Oficina online



Chat médico



Tarjeta IMQ en el móvil

y muchos más en la APP de IMQ.



> Queremos comprometernos contigo. Descubre cómo.

Contrátalo en imq.es, en el 900 81 81 50 o en nuestra red de oficinas:

BIZKAIA

Máximo Aguirre, 18 bis, 48011 Bilbao

GIPUZKOA

Plaza de Euskadi, 1, 20002 Donostia

ARABA

Av. Gasteiz, 39, 01008 Vitoria-Gasteiz



GACETA MÉDICA DE **BILBAO**



BILBOKO MEDIKU ZIENTZIEN **AKADEMIA**

ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS **DE BILBAO**

Revista Oficial de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Director

Jefe de redacción

Secretario de redacción

Agurtzane Ortiz Jauregui

María Elena Suárez González

José Manuel Llamazares Medrano

Consejo de redacción

Carmelo Aguirre Antonio del Barrio Linares Ángel Barturen Barroso Jacinto Bátiz Cantera Francisco L. Dehesa Santisteban Ana María García Arazosa M.a Carmen N. Espinosa Furlong Juan I. Goiria Ormazabal

Fco. Javier Goldaracena Adrian Aginagalde Llorente Juan Carlos Ibáñez de Maeztu José Manuel Llamazares Arsenio Martínez Álvarez Gabriel Martínez Compadre Agustín Martínez Ibargüen Alberto Martínez Ruiz

Julen Ocharan Corcuera Guillermo Quindós Andrés Alfredo Rodríguez Antigüedad Juan José Zarranz Imirizaldu José Luis Neyro Bilbao

Junta de Gobierno (ACMB)

Presidente

Agurtzane Ortiz Jauregui Vicepresidente Biología M.a Isabel Tejada Mínguez Vicepresidente Farmacia Juan Uriarte García-Borreguero Vicepresidente Medicina Agustín Martínez Ibargüen Vicepresidente Odontología Ana María García Arazosa Vicepresidente Veterinaria Ramón Juste Jordán Secretario general M.ª Luisa Arteagagoitia González

Secretario de actas

Bibliotecario Eduardo Areitio Cebrecos **Tesorero** Víctor Echenagusia Capelastegui Jefe de redacción María Elena Suárez González Secretario de redacción José Manuel Llamazares Medrano Vocales Beatriz Astigarraga Aguirre

Eugenio Domínguez Zapatero

Lourdes Íscar Reina

Miguel Ángel Ulibarrena Sainz

Mikel Sánchez Fernández Elixabete Undabeitia P. de Mezquia Marcelo Calabozo Raluy Alejandro de la Serna Rama Arantza Fernández Rivas Ana Gorroñogoitia Iturbe **Expresidentes** Ricardo Franco Vicario Juan Ignacio Goiria Ormazabal Juan José Zarranz Imirizaldu

Contacto

® Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados. C/ Lersundi 9, 5.°. C. P. 48009 Bilbao. Bizkaia. España. Tel.: +(34) 94 423 37 68. Web: www.acmbilbao.org. E-mail: academia@acmbilbao.org

Envío de artículos a Gaceta Médica de Bilbao: gacetamedicabilbao@acmbilbao.org Web de la Gaceta Médica de Bilbao y normas de publicación: http://www.gacetamedicabilbao.eus

Comité editorial internacional

Anestesia y Reanimación

Juan Heberto Muñoz, D. F. México

Cardiología

Carlos Morillo, Canadá

Ciencias de la Alimentación

Flaminio Fidanza, Perugia, Italia

Cirugía Digestiva-Oncología

Xavier de Aretxabala, Santiago, Chile

Cirugía Vascular y Angiología

Gregorio Sicard, Washington, EE. UU.

Economía de la Salud

Victor Montori, Mayo Clinic, EE. UU.

Farmacología Clínica

Patrick du Souich, Montreal, Canadá

Gastroenterología

Henry Cohen, Montevideo, Uruguay

Hematología

Alejandro Majlis, Santiago, Chile

Hipertensión

Antonio Méndez Durán, CDMX, México

Medicina Interna

Salvador Álvarez, Mayo Clinic, EE. UU.

Medicina del Trabajo

Pierre Brochard, Burdeos, Francia

Nefrología

Ricardo Correa-Rotter, D. F. México

Neurología

F. Barinagarrementeria, México

Odontología

Enrique Bimstein, U. Florida, EE. UU.

Odontología Pediátrica

Ana B. Fucks, Univ. of Hadassa, Israel

Psiquiatría

Manuel Trujillo, Nueva York, EE. UU.

Radiodiagnóstico

Ramiro Hdez., Ann Ridor, EE. UU.

Virología

Luc Montaigner, París, Francia

Comité editorial (presidentes de las secciones)

Alergología

Pedro Gamboa Setién

Análisis Clínicos

Paloma Liendo Arenaza

Anestesia y Reanimación

Alberto Martínez Ruiz

Biología

Nieves Zabala Arriaga

Cardiología

Alain Laskibar Asua

Cirugía General-Laparoscopia

Carlos Pérez San José

Cirugía Plástica

Francisco J. García Bernal

Cirugía Vascular y Angiología

Ángel Barba Vélez

Cuidados Paliativos Jacinto Bátiz Cantera

Dolor (Tratamiento del)

María Luisa Franco Gay

Economía de la Salud

lees he Vide mete Cémes

Joseba Vidorreta Gómez

Educación Médica

Jesús Manuel Morán Barrios

Emergencias y Medicina Crítica

Gontzal Tamayo Medel

Endocrinología

Yolanda García Fernández

Estudiantes de Medicina

Iñigo Arroyo Pérez

Euskera y plurilingüismo

Agurtzane Ortiz Jauregi

Farmacia

Monike de Miguel

Gastroenterología

Maite Bravo Rodríguez (Gastro. Viz.)

Geriatría

Naiara Fernández Guitiérrez

Gestión y Calidad Asistencial

María Luisa Arteagoitia

Ginecología y Obstetricia

Álvaro Gorostiaga Ruiz-Garma

Hematología

José Antonio Márquez Navarro

Historia ciencias de la salud

Enrique Aramburu Araluce

Jóvenes-Residentes

Jovenes-Resident

Iñigo Arroyo Pérez Medicina del Trabajo

Alberto Ojanguren

Medicina Deportiva

José Antonio Lekue Gallano

Medicina Familiar

José Manuel Llamazares Domingo

Medicina Física y Rehab.

Eva Lomas Larrumbide

Medicina Interna

Discrete France Misserie

Ricardo Franco Vicario

Medicina Legal y Forense Francisco Etxeberria Gabilondo

Nefrología-Hipertensión

Rosa Inés Muñoz González

Neumología

Isabel Urrutia Landa

Neurofisiología

Silvia Taramundi Argüeso

Neurología

José María Losada Domingo

Odontología

Alberto Anta Escuredo

Oftalmología

Nerea Martínez Alday

Oncología Médica

Guillermo López Vivanco

Otorrinolaringología

Arantza Ibargutxi Álvarez

Pediatría

Jesús Rodríguez Ortiz

Psicosomática

Isabel Usobiaga Sayés

Radiología/Diag. por la Imagen

Arsenio Martínez Álvarez

Relaciones con Hispanoamérica

José Luis Nevro Bilbao

Relaciones Internacionales

Julen Ocharan

Reumatología

Olaia Fernández Berrizbeitia

Salud Pública

Enrique Peiró Callizo (Socinorte)

Salud y Medio Ambiente

Enrique García Gómez

Salud Mental

José Andrés Martín

ToxicomaníasJavier Ogando Rodríguez

Traumatología

Eduardo Álvarez Irusteta

Urgencias

Patricia Martínez Olaizola

Urología José Gregorio Pereira Arias

Vacunas y Antimicrobianos

Lucila Madariaga Torres

Valoración del daño corporal Fernando Loidi Yurrita

Veterinaria

Medelin Ocejo Sianturu

SUMARIO

Gaceta Médica de Bilbao





Vol. 121, No. 4. Octubre-Diciembre 2024 121. Libur. 4. Zenb. 2024ko Urria-Abendua Vol. 121, No. 4. October-December 2024

Original / Originala / Original

Prevalence of anterior open bite in Basque Country primary schoolchildren: a cross-sectional study on behavioral and ethnic factors

Prevalencia de mordida abierta anterior en escolares vascos de primaria: un estudio transversal sobre conducta y factores étnicos

Aurreko hozkada irekiaren nagusitasuna lehen hezkuntzako euskal ikasleen artean: portaera eta faktore etnikoei buruzko zeharkako azterketa

Impacto de las variantes de un solo nucleótido en la ruta del folato y translocaciones cromosómicas sobre la recaída y muerte en pacientes con leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento neous nerve block in orthopedic surgery

lineous fiel ve block in of thopearc surgery

Impact of Single Nucleotide Variants in the Folate Pathway and Chromosomal Translocations on Relapse and Death in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Under Treatment

Nukleotido bakar baten aldaerek folatoaren eta translokazio kromosomikoen ibilbidean duten inpaktua, leuzemia Iinfoblastiko akutua tratamenduan duten pazienteen gaixoberritzean eta heriotzean

Nota clínica / Ohar klinikoa / Clinical note

Nota histórica / Ohar historikoa / Historical note

Conflictos con la primera dirección médica del manicomio de Bermeo (II). Robustiano Elorrieta y Francisco Berenguer (1901-30)

Bermeoko eroetxeko lehen zuzendaritza medikoarekin gatazkak (II). Robustiano Elorrieta eta Francisco Berenguer (1901-30)

Conflicts with the first medical direction of the Bermeo asylum (II). Robustiano Elorrieta y Francisco Berenguer (1901-30)

Martínez-Azumendi óscar, Pacheco-Yáñez Luis et al......188

Art. Especial / Art. Berezia / Special. Art.

La gripe: una posible futura pandemia. ¿Por qué seguir vacunándonos contra la gripe?	
Gripea: etorkizuneko pandemia posible bat. Zergatik jarraitu gripearen aurkako txertoak?	
The flu: a possible future pandemic. Why still get vaccinated against the flu?	
Madariaga Lucila, Figueroa Ruth et al	194
Las preguntas más frecuentes sobre la vitamina D	
D Bitaminari buruzko galderarik ohikoenak	
The most frequently asked questions about vitamin D	
Cabanillas-Paredes Montserrat, Casado-Burgos Enrique	202



ORIGINAL



Gac Med Bilbao. 2024;121(4):159-170

Prevalence of anterior open bite in basque primary schoolchildren: a cross-sectional study on behavioral and ethnic factors

Fernández-Bonet Jona, Lertxundi Aitanab, Marichalar-Mendia Xabiera

- (a) Diputación Foral de Bizkaia/Bizkaiko Foru Aldundia. Bilbao, España.
- (b) Euskal Herriko Unibertsitatea-Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Leioa, España.
- (c) Euskal Herriko Unibertsitatea-Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Departamento de Enfermería I. Leioa, España.

Recibido el 8 de mayo de 2024; aceptado el 2 de septiembre de 2024

Abstract:

Introduction:

Non-nutritive sucking habits negatively affect the quality of life of children by affecting aesthetic outcomes and future occlusion if maintained over a long period of time.

Objectives

This study aimed to describe the prevalence of anterior open bite among pupils in primary schools in Bilbao, as well as to compare the prevalence by sociodemographic characteristics and identify which most influence the presence of anterior open bite after 6 years of age.

Methods:

A cross-sectional study was conducted using a representative sample (n = 1663) of 5- to 7-year-old pupils. The dependent variable was the prevalence of anterior open bite, determined by oral examination. The independent variables were assessed using questionnaires given to families and teacher report.

Results:

The prevalence of anterior open bite was 2.3% in the total sample, 3.9% in children <6 years of age, and 1.7% in those \geq 6 years of age.

Conclusions:

Maintaining prolonged non-nutritive sucking habits (odds ratio =15) and to a lesser extent belonging to the Roma ethnic group (odds ratio =22.6), were related to the develo-

KEYWORDS

Child development. Ethnicity. Minority Health. Malocclusion. Orthodontics. Thumb sucking.

pment of anterior open bite in \geq 6-year-old schoolchildren. Non-nutritive sucking habits were related to anterior open bite.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Desarrollo Infantil. Etnicidad. Salud de las minorías. Maloclusión. Ortodoncia. Succión del dedo.

Prevalencia de mordida abierta anterior en escolares vascos de primaria: un estudio transversal sobre conducta y factores étnicos

Resumen:

Introducción:

Los hábitos de succión no nutritivos repercuten negativamente en la calidad de vida de los niños y niñas, al afectar a los resultados estéticos y a la oclusión futura si se mantienen durante un largo periodo de tiempo.

Objetivos:

El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia de mordida abierta anterior entre el alumnado de los centros de educación primaria de Bilbao, así como comparar la prevalencia según características sociodemográficas e identificar cuáles son las que más influyen en la presencia de mordida abierta anterior después de los 6 años de edad.

Métodos:

Se realizó un estudio transversal con una muestra representativa (n= 1663) de alumnado de 5 a 7 años. La variable dependiente fue la prevalencia de mordida abierta anterior, determinada mediante examen oral. Las variables independientes se evaluaron mediante cuestionarios entregados a las familias y el informe del profesor.

Resultados:

La prevalencia de mordida abierta anterior fue del 2,3% en la muestra total, del 3,9% en el alumnado <6 años y del 1,7% en alumnado ≥6 años.

Conclusiones:

Mantener hábitos de succión no nutritivos de manera prolongada (odds ratio = 15) y en menor medida pertenecer a la etnia gitana (odds ratio = 22,6), se relacionan con el desarrollo de mordida abierta anterior en escolares \geq 6 años. Los hábitos de succión no nutritivos se relacionaron con la mordida abierta anterior.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

GILTZA-HITZAK

Haurren garapena. Etnizitatea. Gutxiengoen osasuna. Maloklusioa. Ortodontzia. Erpuruaren xurgapena. Aurreko hozkada irekiaren nagusitasuna lehen hezkuntzako euskal ikasleen artean: portaera eta faktore etnikoei buruzko zeharkako azterketa

Laburpena:

Sarrera:

Xurgatze-ohiturak eragin negatiboa dute eskola-umeen bizi-kalitatean, estetikan zein etorkizuneko oklusioan eragiten dutelako.

Helburuak:

Azterketa honen helburua Bilboko lehen hezkuntzako eskoletako eskola-umeen aurreko hozkada irekiaren prebalentzia deskribatzea izan zen, ezaugarri soziodemografikoen araberako prebalentzia konparatzea eta 6 urtetik gorako aurreko hozkada irekiaren presentzian zerk eragiten duen identifikatzea.

Metodoak:

Zeharkako azterketa bat egin zen 5 eta 7 urte bitarteko ikasleen lagin adierazgarri bat (n = 1663) erabiliz. Mendeko aldagaia aurreko horzkada irekiaren prebalentzia izan zen, ahozko azterketa bidez zehaztua. Bestalde, aldagai askeak familiek eta ikasleek betetako galdetegien bidez lortu ziren, irakasleen laguntzarekin.

Emaitzak:

Aurreko hozkada irekiaren prebalentzia %2,3koa izan zen lagin osoan, %3,9koa 6 urtetik beherako ikasleetan eta %1,7koa 6 urtetik gorakoetan.

Ondorioak:

6 urte gorako ikasleetan, elikagarriak ez ziren xurgatze-ohitura luzeei eustea (odds ratio= 15) eta, neurri txikiagoan, ijitoen etniakoa izatea (odds ratio= 22,6), horzkada irekiarekin lotu ziren.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introduction

Open bite is a malocclusion characterized by a lack of contact between the maxillary and mandibular incisors in centric relation, that may be present in Angle classes I, II and III¹. Open bite negatively affects the quality of life of children by affecting aesthetic outcomes and future occlusion if maintained over a long period. While it may be lateral or posterior, anterior open bite (AOB) is the most common². In children between 6 and 8 years of age, anterior open bite can generate functional repercussions such as speech disorders in pronunciation and difficulty in biting with anterior teeth^{3,4}.

AOBs are classified as skeletal and/or dental, depending on their origin. Skeletal AOBs are related to the genetically inherited skeletal pattern of a patient. Such patients have an increased vertical facial dimension, as well as possibly a backward mandibular growth rotation pattern and often only their terminal teeth are in contact⁵. The aetiology of dental AOBs is totally different and involves various factors that have a major influence on the development of this malocclusion, such as anterior tongue interposition habit, oral breathing, enlarged lymphatic tissue, nutritive sucking habits, ankylosed incisors, and a lack of space for permanent teeth to erupt leading to impaction6. Nonetheless, non-nutritive sucking habits (NNSHs) are considered the most common factor in the appearance of dental AOB.

NNSHs can be described as habits that calm children and increase their well-being, and include the use of pacifiers and thumb sucking. These habits are closely related to AOB, affecting its prevalence, which varies widely among studies (see Table I)7-19. Nonetheless, the prevalence of malocclusion also varies with other variables such as ethnic background and the length of time that NNSHs persist²⁰. For example, a strong association has been observed between the appearance of AOB and the use of pacifiers (when compared to rates in children who do not use them)21, and specifically, the use of pacifiers for more than 36 months is associated with AOB²². As children grow older, the prevalence of AOB decreases because usually these NNSHs cease, and a mature swallowing pattern develops along with their facial structures. Therefore, habits such as pacifier sucking do not usually have a negative influence on the future occlusion if stopped by 3 years of age or earlier, correcting themselves in the following years.

Nonetheless, if such habits are continued until 4 to 5 years of age, a critical point is reached, after which children may require clinical treatment and present tongue interposition. If they are continued beyond 7 years of age, the adult dentition may be permanently affected and self-correction is less likely. In persistent or severe cases, evaluation by an orthodontist may be considered to determine if orthodontic intervention is needed.

No recent data are available on the influence of NNS-Hs on the occurrence of AOB and its distribution among ethnic minorities in Spain. This research aimed to describe the prevalence of AOB among pupils in public primary schools in the city of Bilbao, northern Spain, overall and stratified by sociodemographic characteristics. We hoped that the data gathered might be useful to identify which variables most influence the presence of dental AOB, especially after 6 years of age.

Methods

This is a cross-sectional prevalence study based on data collected from oral examinations performed by a single dentist. The study population were pupils of public schools in the municipality of Bilbao, the tenth most populous city in Spain, with over 350 thousand inhabitants in 2021²³. The schools were stratified by district (eight in total) and at least two schools were selected per district by simple random sampling. The study was carried out in 21 schools, which represented over half (55.26%) of all public schools in the city.

The dental examinations were performed on pupils in the last course of the kindergarten (early childhood education for 5-year-olds) and the first and second years of primary education (for 6- and 7-year-olds). These examinations were conducted during the 2015/2016 and 2016/2017 academic years, beginning in May 2016 and concluding in June 2017. This sample was chosen to measure the prevalence of AOB in children with deciduous dentition and those who were in the early stages of mixed dentition, allowing us to assess the prevalence of AOB in both types of dentition.

Data related to the oral examination were collected in the medical office of each school. The oral health examinations were conducted over the course of one year. Before these oral examinations, the parents or other caregivers (legal guardians or foster carers) had

Table I

Percentage and prevalence of anterior open bite according to the existence of non-nutritive sucking habits in previous studies and in the current research.

Year ^a Country		Design of the study	Sample size	Age ^b	AOB	(%)
					NNSH+	NNSH-
1976	Denmark	Cohort study	310	3	66.5	10.56
1993	Finland	Randomized trial	1018	3	83.8	5.1
1997	Saudi Arabia	Cross sectional	583	3-5	14.9	3.58
1999	Finland	Randomized trial	148	3	60	7.6
2004	Italy	Cross sectional	1099	3-5	17	4
2005	Brazil	Longitudinal study	330	4-5	78	8.2
2006	Mexico	Longitudinal study	1160	4-5	48.4	51.8
2008	Brazil	Cohort study	287	4-6	79	6.9
2011	Brazil	Cross sectional	1308	2.5-5	68.1	8
2011	Sweden	Longitudinal study	457	3	63	1
2012	Nigeria	Cross sectional	1031	2-5	10.9	0
2014	Brazil	Cross sectional	176	3-6	60	2.2
2016	Italy	Cross sectional	235	3-5	22	6.5
2024	Spain	Cross sectional	433	<6	26.7	0.6

Abbreviations: AOB, anterior open bite; NNSH+, children with non-nutritive sucking habits; NNSH-, children who did not have non-nutritive sucking habits. ayear of publication; bage in years.

been informed about the procedures and objectives of this research and had signed an informed consent statement. Oral examinations were performed with a flat mirror number 5, an exploratory dental probe and a periodontal probe for each pupil, following the recommendations of the World Health Organization. Most explorations were carried out with natural light and only exceptionally artificial illumination with white light (100 watts) was used. During the study a calibration was made to ensure that this research provided accurate and reliable results; 10% of the children were randomly re-examined to assess the reproducibility of the criteria. The examiner also repeated the first 50 examinations to ensure the accuracy of the intra-observer agreement. The agreement rate exceeded 95% in terms of simple concordance across the entire sample.

An ad hoc questionnaire was given to each family to collect data on NNSHs of the children and the sociodemographic characteristics of the caregivers as well as their views on NNSHs. It was explained that answering these questions was voluntary and some families handed in incomplete questionnaires. Teachers were responsible for assessing and recording the ethnicity of the children. This research was approved by the Ethics Committee of the University of the Basque Country (M10_2016_157). All parents or other caregivers signed a statement of informed consent.

The presence of AOB was considered the main outcome of the research. No distinction was made between dental and skeletal anterior open bites. Patients under 6 years of age with primary dentition were considered to have AOB in centric relation when the incisal surfaces of the deciduous mandibular central incisors were below the level of the incisal surfaces of the deciduous maxillary central incisors. The diagnosis of AOB in patients aged 6 years and older proved to be a major challenge.

At around 6 years of age, the exfoliation of the primary incisors and the eruption of the permanent incisors begin, and hence, many children were experiencing the eruption of their permanent incisors or still had their primary ones when examined. That is, at the time of the examination, the occlusion of these children was not stable, let alone definitive. For this reason, when determining whether these children had AOB, the dentist first checked whether the permanent incisors had completely erupted.

An exclusively visual-tactile method was used to determine this, the examiner assessed incisors position and alignment, ensuring they were fully visible and properly aligned with the other temporary and permanent teeth in the dental arch. Additionally, the gums needed to be well-defined around the teeth. Palpation was also utilized to confirm that the teeth felt firm and securely anchored in the alveolar bone, helping to verify that

they were fully erupted and stabilized. If incisors had completely erupted, the child was considered to have AOB when the incisors in the lower and upper jaws failed to overlap on a completed bite.

If children still had their primary incisors, despite being 6 years of age or older, they were considered to have AOB if the criteria described above for children under 6 years of age were met. In some cases, the main outcome of the research could not be determined for various reasons, the most common being the loss of the incisors before the permanent ones had erupted. In all such cases, it was considered that the students did not have an anterior open bite; however, they were not excluded from the total sample of examined students.

The social class and education variables were constructed from the data about the parents or other caregivers collected in the questionnaires. Specifically, the questionnaires asked about the occupation and occupational status of each of the caregivers, and based on the most privileged occupation listed, the pupils were assigned to one of five categories according to a Spanish classification of social class, these subsequently being regrouped into three categories: 1) high; 2) intermediate; and 3) low. Further, they asked about the education that had been completed by each caregiver, with the following response options: 1) elementary; 2) compulsory secondary; 3) upper secondary/vocational; and 4) university. Children's educational background was classified based on the highest educational level among those listed for their mother and/or father or other caregivers. If caregivers did not provide information concerning their occupation or educational level, but did give written informed consent for the oral examination, the children's social class and educational background were classified as "not recorded". Further, the questionnaires asked how long it was appropriate for children to continue NNSHs, classifying parents'/caregivers' responses as until 2, 3 or 4 years of age or until children decide to give them up. Lastly, as mentioned before, teachers reported the ethnicity of their pupils, children being assigned to a specific ethnic group if both the mother and the father belonged to the same ethnic group, and otherwise classified as "other". Six ethnic groups were established: 1) European; 2) Roma; 3) South American; 4) Black African; 5) North African and 6) Other.

Data analysis was performed with SPPS Statistics 25 (IBM). Descriptive analyses were conducted to describe sociodemographic characteristics and NNSHs. Differences between pupils from different groups were assessed with parametric tests (X^2), using a significance level α =0.05.

Logistic regression was performed to identify explanatory variables for the presence of AOB beyond 6 years of age and assess the relationship of the disease with sociodemographic characteristics, NNSHs and caregivers' views on these habits. The pupils with AOB were assigned to the "disease group", while pupils without the malocclusion were assigned to the "no disease group". Before performing the regression, collinearity

diagnostics were applied, and VIF scores indicated that there was no multicollinearity.

Results

A total of 1843 pupils were enrolled in the schools selected for this research. Finally, 1709 families gave written informed consent (92.73%) and 1682 examinations were carried out, some pupils not undergoing examinations despite the provision of consent because they had not attended school on the days the dentist visited or had transferred to a different school, or for other reasons not reported. The mean age of the pupils was 6.77 (95% CI: 6.72, 6.81) years. Figure 1 summarises how the sample was obtained.

The frequency distribution of sociodemographic and NNSH variables is shown in Table II. Three-quarters of the children examined were aged \geq 6 years and more than half were classified as European. A total of 124 caregivers (7.4%) reported that their child had NNSHs while two-thirds (n=945, 66.6%) considered that these habits should be abandoned by the early age of 2 years.

The prevalence of dental AOB in the total sample is presented in Table III. Note that all children found to have AOB in this study were classified as having dental AOB, no cases of skeletal AOB having been detected. The overall prevalence of AOB was somewhat higher in girls than boys, though the difference did not reach significance. Considering ethnicity, by far the highest prevalence was observed in the Roma ethnic group. As expected, the overall prevalence was also notably high in children with NNSHs. Further, stratifying by caregivers' views of NNSHs, the prevalence was highest among children whose caregivers considered NNSHs acceptable until 4 years of age.

Table IV presents the prevalence of AOB by age group: under 6 years of age and aged 6 years or older. In both groups, the prevalence was highest among children whose caregivers had a lower level of education, were unemployed, or belonged to the Roma ethnic group. Additionally, the prevalence tended to be higher among children classified in a lower social class or for whom the corresponding data were not reported, though the differences did not reach significance. Children with NNSHs and those whose caregivers thought it acceptable for these habits to be continued until 4 years of age also had higher rates of AOB prevalence in both age groups. In the younger group, the prevalence of AOB was similar in the two sexes, while from 6 years of age onwards, it tended to be higher among girls, though the difference did not reach significance. Table 1 details the prevalence rates of AOB in schoolchildren under and over 6 years of age stratified by gender and ethnicity.

Table V lists the explanatory variables for AOB in pupils aged 6 years and older. "The main factor accounting for the presence of this malocclusion is the Odds Ratio (OR) associated with Non-Nutritive Sucking Habits (NNSHs), which is 15." Belonging to the Roma ethnic group (OR=22.6) also seems to play a key role in the

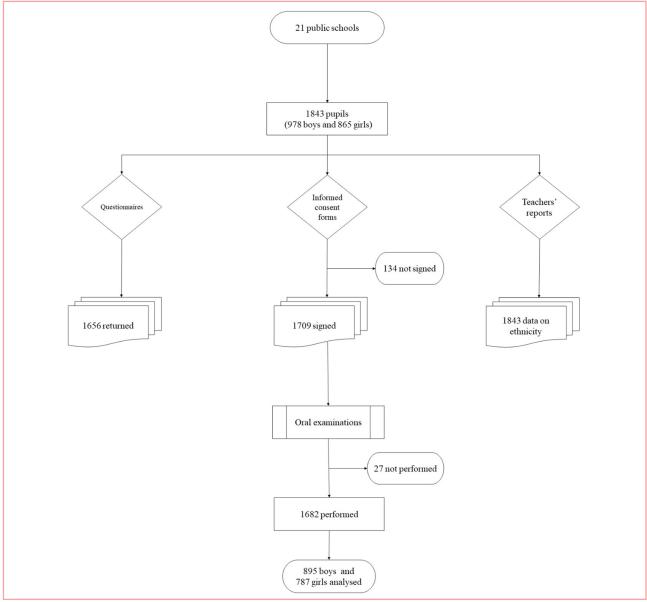


Figure 1. Flow chart of the study population.

development of this malocclusion, although to a lesser extent than the child having an NNSH.

Discussion and conclusions

This research aimed to describe the prevalence of AOB from a sample taken in public schools in Bilbao, comparing rates by socioeconomic characteristics, to determine the most vulnerable groups. The study also aimed to identify explanatory variables for the presence of dental AOB from the age of 6 years. This study shows that the prevalence of AOB goes down from the age of 6 years onwards, likely because NNSHs cease. Indeed, it is these habits that best explain the presence of the malocclusion. Nonetheless, belonging to the Roma ethnic minority also seems to play a role in the development of AOB. To our knowledge, this factor has not previously been described in the scientific literature.

For this study, we obtained a large sample size and the participation of a range of ethnic groups, some of which do not usually take part in dental research. In addition, our sample included pupils under and over 6 years of age with similar sociodemographic characteristics, allowing us to estimate and compare the prevalence of this malocclusion in both primary and mixed dentition. Moreover, a single dentist carried out all examinations, following the same diagnostic criteria. On the other hand, only pupils from public schools were selected to take part in this study, and this implies a selection bias. That is, the proportion of children from lower socioeconomic groups is higher in these schools than in maintained and private schools, and hence, the sample may not be representative of the overall child population in our city. Specifically, as higher rates of AOB have been found in lower socioeconomic groups^{15,24}, our prevalence rates may be overestimates. Rates of response to the questionnaires and provision of informed consent for the oral examination varied by the ethnicity of the participants; this may also represent a selection bias.

Table IIDescription of the independent variables of the children who underwent the oral examination (n=1,682).

	All children examined N (%)
Sex	
Boys	895 (53.2%)
Girls	787 (46.8%)
Age	
≥6 years	1249 (74.6%)
<6 years	433 (25.4%)
Ethnicity	
European	919 (54.6%)
Roma	181 (10.8%)
South American	181 (10.8%)
North African	95 (5.6%)
Black African	92 (5.5%)
Other	214 (12.7%)
Caregivers' education	
University	445 (26.5%)
Upper secondary/Vocational	615 (36.6%)
Compulsory	205 (12.2%)
Elementary	270 (16.1%)
Not recorded	147 (8.7%)
Social class	
High	274 (16.3%)
Intermediate	178 (10.6%)
Low	833 (49.5%)
Not recorded	397 (23.6%)
At least one member of the household unemplo-	
yed ^a Yes	704 (52 60/)
	781 (53.6%)
No NNSH ^b	677 (46.4%)
Yes	124 (8%)
No	1435 (92%)
Appropriate limit for non-nutritive sucking	1433 (9270)
habits?c	
2 years old	945 (66.6%)
3 years old	240 (16.9%)
4 years old	56 (3.9%)
Until the child decides to give them up	177 (12.5%)

^aAnswered by 1458 caregivers. ^bAnswered by 1559 caregivers. ^cAnswered by 1418 caregivers.

Table IIIPrevalence of anterior open bite stratified by independent variables.

	N (with AOB/total)	Prevalence	95% CI	P-value ^a
All combined	38/1682	2.3%	1.55-2.97	
Gender				0.165
Girl	22/787	2.8%	1.64-3.95	
Boy	16/895	1.8%	0.92-2.66	
Age				0.007**
<6 years	17/433	3.9%	2.09-5.76	
≥6 years	21/1249	1.7%	0.97-2.40	
Caregivers' education				<0.001***
University	3/445	0.7%	0-1.44	
Upper secondary/Vocational	5/615	0.8%	0.1-1.52	
Compulsory secondary	3/205	1.5%	0-3.12	
Elementary	22/270	8.1%	4.86-11.43	
Not recorded	5/147	3.4%	0.44-6.37	
Social class				0.009**
High	3/274	1.1%	0-2.33	
Intermediate	1/178	0.6%	0-1.67	
Low	17/833	2%	1.08-3	
Not recorded	17/395	4.3%	2.29-6.31	
Ethnicity				<0.001***
Caucasian	5/914	0.5%	0.1-1	
Roma	28/181	15.5%	10.15-20.79	
North African	1/95	1.1%	0-3.14	
Black African	1/92	1.1%	0-3.25	
South American	1/181	0.6%	0-1.64	
Other	2/214	0.9%	0-2.23	
Unemployed				0.007**
Yes	22/781	2.8%	1.65-3.98	
No	6/677	0.9%	0.18-1.59	
NNSH				<0.001***
Yes	19/124	15.3%	8.89-21.75	
No	13/1435	0.9%	0.42-1.40	
Appropriate limit for NNSHs?				0.301
2 years old	17/945	1.8%	0.95-2.65	
3 years old	4/240	1.7%	0-3.30	
4 years old	3/56	5.4%	0-11.44	
Until the child decides to give it up	4/177	2.3%	0.1-4.47	

Abbreviations: AOB, anterior open bite; 95% CI, 95% confidence interval; NNSHs, non-nutritive sucking habits. $^{a}\chi^{2}$ tests, significant P-values at 5% level marked in bold. $^{*}p<0.05$ * $^{*}p<0.01$ * $^{**}p<0.001$.

Table IVPrevalence of anterior open bite for <6-year-olds (n=433) and ≥6-year-olds (n=1,249) stratified by sex, sociodemographic variables and NNSHs.

	<6-year-olds			≥6-year-olds				
	AOB	Prev.	95% CI	P-value ^a	AOB	Prev.	95% CI	P-va- lue ^a
Gender								
Girl	8/209	3.8%	1.21-6.45		14/578	2.4%	1.17-3.68	0.059
Boy	9/224	4%	1.43-6.61	0.919	7/671	1%	0.3-1.81	
Caregivers' education								
University	1/130	0.8%	0-2.29		2/315	0.6%	0-1.52	<0.001***
Upper secon- dary/Vocational	2/154	1.3%	0-3.11	<0.001***	3/461	0.7%	0-1.39	
Compulsory secondary	2/53	3.8%	0-9.08		1/152	0.7%	0-1.96	
Elementary	12/96	12.5%	5.76-19.24		10/174	5.7%	2.25-9.24	
Not recorded					5/147	3.4%	0.44-6.37	
Social class								
High	2/87	2.3%	0-5.51		1/187	0.5%	0-1.59	0.058
Intermediate	0/46	0%		0.166	1/132	0.8%	0-2.26	
Low	8/201	4%	1.25-6.71		9/632	1.4%	0.05-2.35	
Not recorded	7/99	7.1%	1.93-12.21		10/296	3.4%	1.31-5.45	
Ethnicity								
European	2/231	0.9%	0-2.07		3/688	0.4%	0-0.93	<0.001***
Roma	13/47	27.7%	14.38-40.94	<0.001***	15/134	11.2%	5.79- 16.60	
North African	0/23	0%			1/72	1.4%	0-4.16	
Black African	0/36	0%			1/56	1.8%	0-5.36	
South American	0/43	0%			1/138	0.7%	0-2.16	
Other	2/53	3.8%	0-9.08		0/161	0%		
Unemployed								
Yes	8/198	4%	1.27-6.81		14/583	2.4%	1.16-3.65	0.007**
No	4/182	2.2%	0.01-4.35	0.305	2/495	0.4%	0-0.96	
NNSHs								
Yes	12/45	26.7%	13.23-40.10		7/79	8.9%	2.45- 15.27	<0.001***
No	2/357	0.6%	0-1.34	<0.001***	11/1078	1%	0.42-1.62	
Appropriate li- mit for NNSHs?								
2 years old	9/267	3.4%	1.19-5.55		8/678	1.2%	0.37-1.99	0.287
3 years old	2/49	4.1%	0-9.82	0.628	2/191	1%	0-2.50	
4 years old	1/9	11.1%	0-36.73		2/47	4.3%	0-10.25	
Until children decide	1/42	2.4%	0-7.19		3/135	2.2%	0-4.74	

Abbreviations: AOB, anterior open bite; Prev, Prevalence; NNSHs, non-nutritive sucking habits; Appropriate limit for NNSHs?, Until when it is appropriate for children to continue non-nutritive sucking habits?; Until children decide, Until children decide to give them up. Results expressed as: n (with AOB/total). $^{a}\chi^{2}$ tests, significant P-values at 5% level marked in bold. $^{*}p<0.05$ $^{**}p<0.01$ $^{**}p<0.001$.

Table V
Estimated odds ratio of having anterior open bite by age, sex and sociodemographic characteristics in ≥6 years old schoolchildren (n=1,249).

	≥6-year-olds with anterior open bite	≥6-year-olds with anterior open bite
	OR	95% CI
Age	1.88	0.83-4.28
Sex		
Boys	Ref.	
Girls	3.48	0.87-13.85
Sucking habit		
No	Ref.	
Yes	15***	3.47-64.75
Maximum sucking age		
2 years old	Ref.	
3 years old	1.68	0.27-2.60
4 years old	2.67	0.34-20.77
Until they decide	2.43	0.46-12.96
Unemployed		
No	Ref.	
Yes	1.24	0.18-8.33
Caregivers' education		
University		
Upper secondary/Vocational	Ref.	
Compulsory secondary	0.76	0.04-14.05
Elementary	0.52	0.02-16.47
Not recorded	1.61	0.05-48.16
Social class		
High	Ref.	
Intermediate	3.32	0.13-83.77
Low	0.81	0.05-14.59
Not recorded	1.96	0.09-40.92
Ethnicity		
European	Ref.	
Roma	22.58**	2.27-224.52
North African	2.30	0.12-43.17
South American	2.59	0.17-40.18
Black African		
Other		

Abbreviations: OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; Ref., reference category. Results significant at 5% level marked in bold. *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001.

Previous studies have already shown that NNS-Hs are strongly linked to the development of AOB^{5,10-12,14,15,18,19,25}. Our study shows higher rates of AOB in children whose caregivers (parents, legal guardians or foster carers) think it acceptable for children to maintain these habits until as old as 4 years of age. This suggests that it is essential to make efforts to raise

awareness among caregivers of the potential impact of NNSHs, and hence, the importance of helping children to stop such sucking habits between 3 and 7 years of age²⁶. On the other hand, the prevalence of AOB was higher in children of families with lower social class and educational level, and also those with at least one unemployed caregiver. These results are similar to

those of the majority of dental health studies, which show that the lower the sociodemographic level, the higher the rate of AOB^{15,24}. Moreover, campaigns for the prevention of NNSHs from the age of 6 should focus on girls, as their higher prevalence from the age of 6 across all ethnicities seems to be attributable to them continuing these habits for longer.

We have also noted that the prevalence of AOB is much higher in the Roma minority than in the rest of the population. In fact, beyond the age of 6, belonging to this ethnic group is an explanatory variable for the presence of this malocclusion. These results merit discussion, as they could be misinterpreted. It should be underlined that no cases of skeletal AOB were detected and the very high prevalence of AOB observed in the Roma minority is likely to be attributable not to genetic factors but to NNSHs. Some teachers told the dentist who carried out the examinations that many Roma children keep using pacifiers for a long time, even until the age of 5. According to these teachers, pacifiers tend to be used by Roma families to soothe crying children and, though not used continuously, they are widely used occasionally, and our finding imply that this may be sufficient to influence the development of AOB. It has been already shown that AOB is more noticeable and becomes visible earlier among pacifier-sucking children than among digit-suckers^{27,28}. Therefore, paediatric dentists and teachers should remind parents, especially if they are Roma, that stopping NNSHs, especially pacifier sucking, is very important to prevent the appearance of this malocclusion.

Roma report worse health than the general population in Spain. The health status of the Roma population is largely determined by various social determinants of health and exposure to poor living conditions. This minority also has less access to health care services and makes less use of the services of different medical specialities as well as prevention services²⁹. Roma girls and young women are particularly vulnerable in this minority group. Therefore, future research should be conducted to further analyse NNSHs in this ethnic minority, especially in relation to the duration of pacifier use. Paediatric dentists should make sure from the first check-up that children of Roma ethnicity do not have NNSHs, and if they do, they should talk to the family to make them aware of the importance of stopping these habits as soon as possible. Awareness-raising campaigns should be run with Roma families, encouraging them to help their children give up pacifiers earlier.

The current study pointed out that AOB is related to NNSHs. Children are at greater risk of developing this malocclusion if parents think it acceptable for these habits to be maintained until older ages. Roma pupils have the highest prevalence of AOB among all ethnic groups studied. Finally, girls are at slightly greater risk of developing AOB in their mixed dentition, likely because they continue NNSHs for longer, sometimes beyond the eruption of their first permanent teeth.

Authors' contributions:

J. Fernández-Bonet participated in the conception and design of the study, the acquisition, analysis and interpretation of the data, and the writing of the article. A. Lertxundi Manterola participated in the analysis and interpretation of the data, with important intellectual contributions and final approval of the article. X. Marichalar-Mendia participated in the analysis and interpretation of the data, with important intellectual contributions and final approval of the article.

Informed consent:

The parents or other caregivers (legal guardians or foster carers) had been informed about the procedures and objectives of this research and had signed an informed consent statement.

Funding:

J. Fernández-Bonet received a grant from Bilbao City Council to carry out this study (2015-061533).

Acknowledgements:

We thank all parents and teachers of the children for their help and cooperation in this study.

Competing interests:

The authors declare that they have no conflict of interest

References

- 1. Lentini-Oliveira DA, Carvalho FR, Rodrigues C, Ye Q, Hu R, Minami-Sugaya H, et al. Orthodontic and orthopaedic treatment for anterior open bite in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014;9:CD005515. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005515.pub3
- Cabrera MdC, Cabrera CAG, Freitas, KMSd, Janson G, Freitas MRd. Lateral open bite: Treatment and stability. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010;137:701-11. https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2007.11.037
- 3. Amr-Rey O, Sánchez-Delgado P, Salvador-Palmer R, Cibrián R, Paredes-Gallardo V. Association between malocclusion and articulation of phonemes in early childhood. Angle Orthod. 2022;92:505-11. https://doi.org/10.2319/043021-342.1
- Lone IM, Zohud O, Midlej K, Paddenberg E, Krohn S, Kirschneck C, et al. Anterior Open Bite Malocclusion: From Clinical Treatment Strategies towards the Dissection of the Genetic Bases of the Disease Using Human and Collaborative Cross Mice Cohorts. J Pers Med. 2023;13:1617. https://doi. org/10.3390/jpm13111617
- Shah R, Ashley P, Amlani M, Noar J. Non-nutritive sucking habits in a child: A clinical protocol to their prevention and management: J Orthod. 2021;48:410-6. https://doi.org/10.1177/1465312521994815
- Early treatment for anterior open bite: Choosing adequate treatment approaches. Semin Orthod.

- 2023;29:207-15. https://doi.org/10.1053/j. sodo.2023.06.001
- Ravn JJ. Sucking habits and occlusion in 3-year-old children. Scand J Dent Res. 1976;84:204-9. https:// doi.org/10.1111/j.1600-0722.1976.tb00480.x
- Paunio P, Rautava P, Sillanpää M. The Finnish Family Competence Study: The effects of living conditions on sucking habits in 3-year-old Finnish children and the association between these habits and dental occlusion. Acta Odontol. Scand. 1993;51:23-9. https://doi.org/10.3109/00016359309041144
- 9. Farsi NM, Salama FS. Sucking habits in Saudi children: prevalence, contributing factors and effects on the primary dentition. Pediatr Dent. 1997;19:28-33.
- Karjalainen S, Rönning O, Lapinleimu H, Simell O. Association between early weaning, non-nutritive sucking habits and occlusal anomalies in 3-year-old Finnish children. Int J Paediatr Dent. 1999;9:169-73. https://doi.org/10.1046/j.1365-263x.1999.00133.x
- 11. Viggiano D, Fasano D, Monaco G, Strohmenger L. Breast feeding, bottle feeding, and non-nutritive sucking; effects on occlusion in deciduous dentition. Arch Dis Child. 2004;89:1121-3. http://doi.org/10.1136/adc.2003.029728
- 12. Heimer MV, Tornisiello Katz CR, Rosenblatt A. Nonnutritive sucking habits, dental malocclusions, and facial morphology in Brazilian children: a longitudinal study. Eur J Orthod. 2008;30:580-5.
- 13. Katz CRT, Rosenblatt A, Gondim PPC. Nonnutritive sucking habits in Brazilian children: effects on deciduous dentition and relationship with facial morphology. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2004;126:53-7. https://doi.org/10.1093/ejo/cin035
- 14. Vázquez-Nava F, Quezada-Castillo JA, Oviedo-Treviño S, Saldivar-González AH, Sánchez-Nuncio HR, Beltrán-Guzmán FJ, et al. Association between allergic rhinitis, bottle feeding, non-nutritive sucking habits, and malocclusion in the primary dentition. Arch Dis Child. 2006;91:836-40. http://doi.org/10.1136/adc.2005.088484
- Vasconcelos, FMNd, Massoni, ACdLT, Heimer MV, Ferreira AMB, Katz CRT, Rosenblatt A. Non-nutritive sucking habits, anterior open bite and associated factors in Brazilian children aged 30-59 months. Braz Dent J. 2011;22:140-5. https://doi. org/10.1590/s0103-64402011000200009.
- 16. Dimberg L, Lennartsson B, Söderfeldt B, Bondemark L. Malocclusions in children at 3 and 7 years of age: a longitudinal study. Eur J Orthod. 2013;35:131-7. https://doi.org/10.1093/ejo/cjr110.
- 17. Ize-Iyamu IN, Isiekwe MC. Prevalence and factors associated with anterior open bite in 2 to 5 year old children in Benin city, Nigeria. Afr Health Sci. 2012;12:446-51. https://doi.org/10.4314/ahs.y12i4.8

- 18. Fialho MPN, Pinzan-Vercelino CRM, Nogueira RP, Gurgel JdA. Relationship between facial morphology, anterior open bite and non-nutritive sucking habits during the primary dentition stage. Dental Press J Orthod. 2014;19:108-13. https://doi.org/10.1590/2176-9451.19.3.108-113.oar
- 19. Silvestrini-Biavati A, Salamone S, Silvestrini-Biavati F, Agostino P, Ugolini A. Anterior open-bite and sucking habits in Italian preschool children. Eur J Paediatr Dent. 2016;17:43-6. https://www.ejpd.eu/wp-content/uploads/pdf/EJPD 2016 1 6.pdf.
- 20. Subtelny JD, Sakuda M. Open-bite: diagnosis and treatment. Am J Orthod 1964;50(5):337-358. https://doi.org/10.1016/0002-9416(64)90175-7
- 21. Schmid KM, Kugler R, Nalabothu P, Bosch C, Verna C. The effect of pacifier sucking on orofacial structures: a systematic literature review. Prog Orthod. 2018;19:8. https://doi.org/10.1186/s40510-018-0206-4
- Duncan K, McNamara C, Ireland AJ, Sandy JR. Sucking habits in childhood and the effects on the primary dentition: findings of the Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Int J Paediatr Dent. 2008;18:178-88. https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2007.00905.x
- 23. Macho-Aizpurua M, Imaz-Pérez M, Álava-Menica JÁ, Hernández-Ragpa L, López-de-Munain-López M, Cámara-Pérez M, et al. Characteristics of genital herpes in Bilbao (Northern Spain): 12-year retrospective study. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed) 2021;39:234-40. https://doi.org/10.1016/j.eimce.2020.04.011
- 24. El-Mesbahy B, ElShiekh M, Hanafy R. Prevalence of Anterior Open Bite and Its Etiological Factors among a Group of Egyptian Children: A Cross Sectional Study. Egypt. Dent. J. 2021;67:1871-8. https://doi.org/10.21608/edj.2021.75214.1620
- 25. Schmid KM, Kugler R, Nalabothu P, Bosch C, Verna C. The effect of pacifier sucking on orofacial structures: a systematic literature review. Prog Orthod. 2018;19:8. https://doi.org/10.1186/s40510-018-0206-4
- 26. Jacobson A. Psychology and early orthodontic treatment. Am. J. Orthod. 1979;76:511-29. https://doi.org/10.1016/0002-9416(79)90256-2
- 27. Urzal V, Braga AC, Pinhão Ferreira A. The prevalence of anterior open bite in Portuguese children during deciduous and mixed dentition-Correlations for a prevention strategy. Int Orthod. 2013;11:93-103. https://doi.org/10.1016/j.ortho.2012.12.001
- 28. Larsson E. Artificial sucking habits: etiology, prevalence and effect on occlusion. Int J Orofacial Myology 1994;20:10-21. https://doi.org/10.52010/ijom.1994.20.1.2
- 29. Cook B, Wayne GF, Valentine A, Lessios A, Yeh E. Revisiting the evidence on health and health care disparities among the Roma: a systematic review 2003-2012. Int J Public Health. 2013;58:885-911. https://doi.org/10.1007/s00038-013-0518-6

ORIGINAL



Gac Med Bilbao. 2024;121(4):171-184

Impacto de las variantes de un solo nucleótido en la ruta del folato y translocaciones cromosómicas sobre la recaída y muerte en pacientes con leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento

Zaruma-Torres Fausto^a, Ochoa-Castro Maritza^a, Guerrero Enmanuel^{a,b,c}, Andrade Andrés^{b,c}, Orellana Adriana^b, Acurio Catherine^d, Jiménez Soledad^d, Caroca Rodrigo^e

- (a) Departamento de Biociencias. Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
- (b) Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
- (c) Instituto del Cáncer SOLCA. Cuenca, Ecuador.
- (d) Instituto del Cáncer SOLCA. Loja, Ecuador.
- (e) Departamento de Biología. Universidad del Azuay Cuenca, Ecuador.

Recibido el 15 de junio de 2024; aceptado el 17 de septiembre de 2024

Resumen

Objetivo:

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar el efecto de algunas variantes de un solo nucleótido (SNVs) involucradas en la ruta metabólica del folato y translocaciones cromosómicas especificas en la recaída y muerte en pacientes pediátricos con LLA bajo tratamiento.

Métodos:

Se analizaron datos demográficos, frecuencias genotípicas y alélicas, y la presencia de translocaciones cromosómicas en 141 pacientes pediátricos con LLA, los cuales se dividieron en grupos si presentaban (casos) o no presentaban (controles) recaída o muerte durante su tratamiento. Se utilizó el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) para evaluar la distribución de SNVs. Se realizaron análisis de correlación y modelos de herencia para determinar asociaciones con la recaída y muerte en los pacientes.

Resultados:

La translocación t(12;21) fue prevalente en ambos grupos sin diferencias significativas. La recaída se asoció principalmente con la muerte como desenlace en los pacientes (OR: 3.67, IC95%: 1.5643-16.9282, p:0.039), además los SNV CDK9 rs1544106 T/T, CDK9 rs1544106 C/T, SLCO1B1 rs4149057 C/T, mostraron una relación positiva con la muerte.

PALABRAS CLAVE

Muerte. Recaída. Leucemia. SNVs. Traslocaciones cromosómicas. La edad de 9 a 16 años y el sexo masculino se relacionaron con un mayor riesgo de muerte. Aunque no se encontraron asociaciones significativas en los modelos de herencia, se observaron tendencias sugestivas con recaída o muerte en los SNVs SLCO1B1 rs4149057 y CDK9 rs1544106.

Conclusiones:

Los SNVs SLCO1B1 rs4149057 y CDK9 rs1544106 tienen tendencias interesantes en la recaída y muerte en pacientes pediátricos con LLA. La recaída, la edad y el sexo son factores críticos en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad. Estos hallazgos resaltan la importancia de la personalización del tratamiento, sin embargo, es necesario llevar a cabo investigaciones adicionales.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Death. Relapse. Leukemia. SNVs.

Chromosomal Translocations.

Impact of Single Nucleotide Variants in the Folate Pathway and Chromosomal Translocations on Relapse and Death in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Under Treatment

Abstract Objective:

The aim of our study was to evaluate the effect of certain single nucleotide variants (SNVs) involved in the folate metabolic pathway and specific chromosomal translocations on relapse and death in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) under treatment.

Methods:

Demographic data, genotypic and allelic frequencies, and the presence of chromosomal translocations were analyzed in 141 pediatric patients with ALL. These patients were divided into groups based on whether they experienced relapse or death during their treatment (cases) or did not (controls). Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was used to evaluate the distribution of SNVs. Correlation analyses and inheritance models were performed to determine associations with relapse and death in the patients.

Results

The translocation t(12;21) was prevalent in both groups without significant differences. Relapse was mainly associated with death as an outcome in patients (OR: 3.67, 95% CI: 1.5643-16.9282, p:0.039). Additionally, the SNVs CDK9 rs1544106 T/T, CDK9 rs1544106 C/T, and SLCO1B1 rs4149057 C/T showed a positive relationship with death. Age between 9 to 16 years and male sex were associated with a higher risk of death. Although no significant associations were found in the inheritance models, suggestive trends with relapse or death were observed for the SNVs SLCO1B1 rs4149057 and CDK9 rs1544106.

Conclusions:

The SNVs SLCO1B1 rs4149057 and CDK9 rs1544106 show interesting trends in relapse and death in pediatric patients with ALL. Relapse, age, and sex are critical factors in the prognosis and treatment of the disease. These findings highlight the importance of personalized treatment; however, further research is necessary.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Nukleotido bakar baten aldaerek folatoaren eta translokazio kromosomikoen ibilbidean duten inpaktua, leuzemia linfoblastiko akutua tratamenduan duten pazienteen gaixoberritzean eta heriotzean.

Laburpena

Helburua:

Gure lanaren helburua izan zen folatoaren ibilbide metabolikoan parte hartzen duten nukleotido bakar baten (SNV) aldaera batzuen eragina ebaluatzea, eta tratamenduan dagoen LLA duten pediatriako pazienteak gaixoberritzean eta hiltzean berariazko translokazio kromosomikoak egitea.

Metodoak:

Datu demografikoak, maiztasun genotipikoak eta alelikoak, eta translokazio kromosomikoen presentzia aztertu ziren LLA zuten 141 paziente pediatrikotan. Paziente horiek taldetan banatu ziren tratamenduan berrerortzea edo hiltzea zuten (kasuak) edo ez (kontrolak). Hardy-Weinbergen (HWE) oreka erabili zen SNVen banaketa ebaluatzeko. Korrelazio-analisiak eta herentzia-ereduak egin ziren, gaixoen gaixoberritzearekin eta heriotzarekin loturak zehazteko.

Emaitzak:

t (12; 21) translokazioa nagusi izan zen bi taldeetan, alde esanguratsurik gabe. Gaixoberritzeak, batez ere, pazienteen heriotza eragin zuen amaiera gisa (OR: 3.67, KT % 95: 1.5643-16.9282, p: 0.039). Gainera, SNV CDK9 rs1544106 T/T, CDK9 rs1544106 C/T, SLCO1B1 rs4149057 C/T gaixotasunek lotura positiboa izan zuten heriotzarekin. 9-16 urte bitarteko adinak eta gizonezkoek heriotza-arrisku handiagoa zuten. Herentzia-ereduetan asoziazio esanguratsurik aurkitu ez zen arren, joera iradokitzaileak ikusi ziren, berriz gaixotzea edo hiltzea eragin zutenak SNVetan (SLCO1B1 rs4149057 eta CDK9 rs1544106).

Ondorioak:

SNV SLCO1B1 rs4149057 eta CDK9 rs1544106 sistemek joera interesgarriak dituzte LLA duten pediatriako pazienteak berriz gaixotzeko eta hiltzeko. Gaixoberritzea, adina eta sexua faktore kritikoak dira gaixotasunaren pronostikoan eta tratamenduan. Aurkikuntza horiek tratamenduaren pertsonalizazioaren garrantzia azpimarratzen dute, baina beharrezkoa da ikerketa osagarriak egitea.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

Heriotza.
Bergaixotze.
Leuzemia.
SNVs.
Translokazio kromosomikoak.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil es el cáncer pediátrico más común en el mundo; se trata de una enfermedad maligna de las células blancas de la sangre con una etiología multifactorial que implica la interacción de diferentes variables, incluidas las genéticas y las ambientales (Figura 1)1,2. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su último reporte emitido en 2020, el total de muertes en América por todos los tipos de leucemia fue de 45,688, siendo más común la presencia de esta enfermedad en niños, aunque más letal en adultos. Se estima que más del 60% de los pacientes diagnosticados con LLA son niños menores de 15 años, con una incidencia más alta entre los 2 y 5 años de edad3. En Ecuador, la LLA es una de las oncopatologías pediátricas más frecuentes cuya morbilidad se encuentra en un 51.43% de un total de 1026 casos siendo su aparición más relevante de los 0 a los 9 años de edad4. Como ya se mencionó, las características genéticas son una de las variables descritas con un gran peso en el desarrollo de la leucemia, dentro de estas causas genéticas las alteraciones cromosómicas ocupan un lugar importante, estas translocaciones incluyen t(9,22) que incluye la p190 y p210 y otras que aparecen en el cromosoma Filadelfia (Ph), tales como la t(4,11), t(1,19), y t(12,21), mismas que además permiten diagnosticar y clasificar a los pacientes de acuerdo a su riesgo y pronóstico⁵.

Desde hace algunas décadas la supervivencia en la LLA infantil ha ido en aumento, alcanzando un porcentaje cercano al 90%⁶. Estos avances en la mejora de la supervivencia de los pacientes se deben principalmente a la intensificación de la quimioterapia, el incremento en la atención de apoyo a los pacientes y progresos en el trasplante de células madre hematopoyéticas⁷. A pesar de estos logros, la recurrencia de la enfermedad sigue

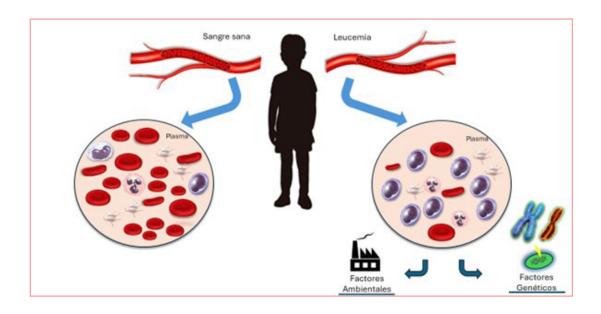


Figura 1. Representación de la etiología multifactorial de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil. La ilustración muestra células blancas normales y células leucémicas, destacando la influencia de factores genéticos (mutaciones en el ADN) y ambientales (contaminación, radiación, pesticidas) en el desarrollo de la enfermedad. La interacción de estos factores contribuye a la malignidad de las células blancas en la sangre de los pacientes pediátricos.

siendo un desafío significativo⁷, ya que entre el 8% y el 20% de los pacientes experimentan una recaída durante la primera remisión, y solo la mitad de ellos logran la supervivencia a largo plazo⁸.

Para los pacientes con LLA, la supervivencia frecuentemente se ve obstaculizada por efectos adversos graves ocasionados por el tratamiento quimioterapéutico. Durante la fase inicial del tratamiento, entre el 1.5% y el 5% de los pacientes fallecen debido a complicaciones relacionadas con la misma enfermedad y con la quimioterapia como lo son las infecciones y los efectos tóxicos9, además, es bien sabido que los pacientes que experimentan una recaída son aún más vulnerables a padecer efectos adversos por la quimioterapia, debido al efecto acumulativo de las toxicidades de los órganos y la alta intensidad del tratamiento con algunos medicamentos en específico10. En este sentido, uno de los medicamentos fundamentales en el tratamiento de la LLA pediátrica es el metotrexato (MTX), un agente quimioterapéutico eficaz que actúa inhibiendo la síntesis de ácido fólico, lo que interfiere con la proliferación celular. Aunque el MTX ha demostrado ser efectivo en el control de la enfermedad, su uso conlleva una serie de efectos adversos en los pacientes^{11,12}. Algunos autores han reportado que existen variaciones genéticas puntuales denominadas variantes de un solo nucleótido "SNVs" (Single Nucleotide Variants), que se han visto involucradas en la respuesta tanto enzimática (como la metilentetrahidrofolato reductasa-MTHFR) como la función de los transportadores membranales de folato y

de resistencia a fármacos (SLCO1B1, SLC19A1 y ABCB1) y en consecuencia pueden producir un desorden en la farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) de los principios activos de MTX^{13,14}. Esto es importante ya que se ha reportado que la aparición de efectos adversos por MTX está directamente relacionada con su PK/PD (nivel plasmático de MTX) y se caracteriza por cuadros de mucositis, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, entre otras, lo que pudiera llevar a modificar la recaída y sobrevida en los pacientes de manera muy desfavorable^{15,16}.

En este sentido y sabiendo la importancia de los factores genéticos, Kang H y colaboradores¹⁷, desarrollaron un clasificador de expresión génica de 38 genes, predictivo de la supervivencia libre de recaída (RFS) y un clasificador de expresión génica de 21 genes predictivo de enfermedad mínima residual en pacientes con LLA, esto ayudo a poder clasificar por riesgo de recaída y muerte a los pacientes con LLA según su perfil genético. Por otro lado, Vujkovic M y colaboradores¹⁸, en su trabajo describieron distintas asociaciones entre variantes genéticas en las vías de metabolismo del folato y el riesgo de recaída en la LLA pediátrica, tales como *SLC19A1, TPMT, MTR y SLC19A1* en pacientes hospitalizados en el norte de Estados Unidos.

Es una realidad que el análisis genético de SNVs en poblaciones especificas es un enfoque que puede ayudar a pronosticar el riesgo que posee un paciente a un efecto adverso puntual, a pronosticar la sobrevida, o a desarrollar una enfermedad como la LLA, así lo reportó Zaruma-Torres F y colaboradores¹⁴, quienes en su tra-

bajo encontraron que ciertas SNVs especificas involucradas en la ruta del folato incrementaban el riesgo de padecer LLA en niños de población mexicana. A su vez, Gómez-Gómez Y, y colaboradores¹⁹, reportaron que algunas SNVs del gen del dihidrofolato reductasa tenían un riesgo muy significativo con la supervivencia y el riesgo de recaída de la LLA en niños.

La ruta del folato es considerada como esencial para la síntesis y reparación del ADN, y es posible que las SNVs especificas en esta vía puedan afectar la eficacia del tratamiento²⁰. Además, como se mencionó las translocaciones cromosómicas son eventos genéticos significativos que pueden influir en la agresividad de la LLA y la respuesta a la quimioterapia²¹. Estos factores genéticos contribuyen a la recaída y mortalidad en la LLA en niños y su estudio puede permitir desarrollar tratamientos más personalizados y efectivos, mejorando así los resultados clínicos para los pacientes.

El objetivo de nuestro trabajo fue comprobar el impacto de algunas SNVs involucradas en la ruta del folato, así como translocaciones cromosómicas específicas sobre la recaída y muerte en un grupo de pacientes con LLA bajo Tratamiento en Ecuador.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio de tipo observacional, prospectivo, longitudinal, comparativo y de asociación. El proyecto se sometió previamente a la evaluación del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos Universidad San Francisco de Quito, acreditado por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, con número de aprobación 2017-106E de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se incluyeron 141 pacientes de ambos sexos de entre 1 a 18 años de edad, con un promedio de 72.3 meses de tratamiento al momento del estudio. Los pacientes fueron divididos en grupos de casos (si presentaban muerte o recaída) y controles (si no presentaban muerte o recaída). Todos los pacientes fueron diagnosticados con LLA según los criterios de la Asociación Franco-Americano-Británica de Hematología²². Cada paciente estaba recibiendo tratamiento de quimioterapia según el protocolo St Jude TOTAL XV²³. Se pidió a todos los padres de los pacientes que firmaran el consentimiento informado, y a los niños mayores de 7 años se les pidió que aceptaran el consentimiento informado.

Obtención de muestra

Las muestras de sangre fueron extraídas a través de una cánula intravenosa previamente insertada en el brazo de cada uno de los pacientes que recibieron quimioterapia; se recolectaron 3 mL de muestras de sangre en tubos de plástico con heparina como anticoagulante (Sarstedt®). Las muestras se almacenaron a -70°C hasta su análisis.

Determinación de translocaciones

A todos los pacientes se les realizó la identificación de las translocaciones del cromosoma Filadelfia "12/21" y

"1/19" mediante una combinación de técnicas complementarias, incluyendo cariotipo e inmunofenotipo por citometría de flujo.

En primera instancia para llevar a cabo la técnica de cariotipo, se procesaron las muestras de sangre total utilizando la técnica estándar de cultivo de linfocitos en medio de cultivo específico durante 72 horas a 37°C. Posteriormente, se agregó colchicina a las muestras para detener la división celular en metafase. Las células fueron tratadas con una solución hipotónica y fijadas en metanol: ácido acético (3:1). Las extensiones cromosómicas resultantes fueron teñidas con colorantes Giemsa, y examinadas al microscopio óptico de alta resolución para la identificación de anomalías cromosómicas, incluidas las traslocaciones.

Por otro lado, para la técnica de inmunofenotipo por citometría de flujo, las muestras de sangre fueron tratadas con anticuerpos monoclonales específicos Beckman Coulter® para antígenos de superficie celular asociados con la presencia de las traslocaciones "12/21" y "1/19". Estos anticuerpos estaban marcados con fluorocromos que permitían su detección por el citómetro de flujo. Las células fueron analizadas mediante el citómetro de flujo Navios Beckman Coulter® para evaluar la expresión de los antígenos diana. Los datos obtenidos fueron procesados por software Navios para la identificación y cuantificación de las células positivas para los antígenos específicos de las translocaciones.

Genotipificación

La genotipificación del ADN se obtuvo a partir de sangre completa utilizando el procedimiento de extracción de PureLink® Genomic DNA mini Kit de INVITROGEN. Su integridad y pureza se determinaron mediante electroforesis horizontal en gel de agarosa al 1%, teñido con Texas Red, y la cuantificación se realizó mediante espectrofotometría en Nanodrop® (Thermo Scientific, Estados Unidos). Los SNV: LEP rs7799040 número de ensayo C_1328079_10, SLC19A1 rs2838957 número de ensayo C_15832103_10, ABCB1 rs1128504 C__7586662_10, SLCO1B1 rs4149057 número de ensayo C_1901691_20, CDK9 rs1544106 número de ensayo C_1462536_10 , ABCB1 rs1045643 número de ensayo es C___7586662_10, MTHFR rs1801133 número de ensayo C__1202883_20 y MTHFR rs1801131 número de ensayo C___850486_20, fueron determinados mediante qPCR utilizando sondas TaqMan específicas para cada SNV (Thermo Fisher Scientific®), en un termociclador StepOne®.

Valoración de recaída

La evaluación de la recaída en los pacientes abordó métodos clínicos, de laboratorio y de imagenología. Esto incluye la valoración clínica, valoración de la disminución de los niveles de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Presencia de células blásticas (células inmaduras de más del 5% de blastos en la médula ósea).

Análisis estadístico

Se obtuvieron las frecuencias genotípicas y alélicas de los pacientes tanto de los casos y como de los controles. Se realizó un análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE). El software utilizado fue SNPStats (Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España)²⁴. Posteriormente, se comparó la frecuencia de los alelos entre los casos y los controles de cada SNV utilizando la prueba de Chi cuadrado (x2), considerando un valor de p < 0.05como estadísticamente significativo. Finalmente, se realizó un análisis de asociación de riesgo de Odds Ratio (OR)²⁵ para cada alelo de cada SNV entre los casos y los controles, así como los modelos de herencia en los que se consideró un valor de p < 0.05 como estadísticamente significativo, finalmente los análisis multivariados y las gráficas de coeficientes de correlación se llevaron a cabo con el software r y su complemento RStudio.

Resultados

La tabla I muestra los datos demográficos de la edad, sexo y tiempo de tratamiento, para los dos grupos en los pacientes con LLA casos y controles incluidos en el estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

La tabla II muestra las frecuencias genotípicas y alélicas de los pacientes con LLA para cada SNV. Como se muestra, las SNVs *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *ABCB1* rs1045643, *SLC19A1* rs2838957 y *LEP* rs7799040 se encontraban en Equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE), mientras que *ABCB1* rs1128504, *SLC01B1* rs4149057 y *CDK9* rs1544106 no se encontraron en HWE.

La tabla III muestra la relación en la presencia de traslocaciones para los pacientes (casos y controles) incluidos en el estudio. Para el grupo de los casos la traslocación "12/21" se presentó en una relación de porcentaje 86.05%/13.95% (negativa y positiva su presencia respectivamente), mientras que para la traslocación 1/19 se presentó en una relación de porcentaje 100%/0% (negativa y positiva su presencia respectivamente). Por otro lado, en el grupo de los controles la traslocación "12/21" se presentó en una relación de porcentaje 81.82%/18.18% (negativa y positiva su presencia respectivamente), mientras que para la

traslocación 1/19 se presentó en una relación de porcentaje 100%/0% (negativa y positiva su presencia respectivamente). En ambas traslocaciones existieron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia y ausencia de la traslocación en ambos grupos (12/21(p=0.01) y 1/19(p=0.001) respectivamente) y en los cuales se destaca que la presencia de la traslocación 12/21 (positiva) en los controles fue mayor que en los casos, resaltándola como un factor de buen pronóstico. En este mismo sentido encontramos que en el grupo de los casos el inmunofenotipo con mayor presencia fue el de células B (66% de los casos), de igual manera para el grupo de los controles (85.71% de los controles) (tabla IV).

La figura 2 muestra a través de un análisis multivariado la asociación (valores de coeficiente de correlación) entre las covariables y la muerte en los pacientes con LLA incluidos en el estudio, el coeficiente indica cómo cambia la probabilidad de que ocurra la muerte cuando una variable independiente cambia en una unidad, mientras se mantienen las demás variables constantes. Se observa que la recaída fue la variable mayormente asociada a la muerte en los pacientes, además, la estratificación por edad nos muestra un mayor riesgo en el grupo de los más grandes ya que el rango de 9 a 16 años y de 17 en adelante tuvieron una relación positiva con la muerte, el sexo masculino también se relacionó con un mayor pronóstico de muerte. En cuanto a las variables genéticas se observa que el rs1544106 T/T, rs1544106 C/T, rs4149057 C/T, se relacionaron positivamente con el riesgo de muerte. Por otro lado, en la figura 3 se muestra la relación entre las covariables y la recaída en los pacientes a través de un análisis multivariado. Las variables mayormente relacionadas fueron; el sexo masculino, el grupo de edad de 9 a 16 años y el SNV rs1544106 C/T. El análisis por medio de la prueba de Odds Ratio muestra un riesgo estadísticamente significativo de muerte cuando los pacientes sufren de recaída (OR: 3.67, IC95%: 1.5643-16.9282, p:0.039)

Se realizó un análisis por medio de modelos de herencia para conocer si existía asociación entre los SNV que estaban marcados como con "relación positiva" (*SL-C01B1* rs4149057 y *CDK9* rs1544106) con la muerte y recaída respectivamente según el análisis de correlación

Tabla I

Comparación de la edad, sexo y tiempo de tratamiento, para los dos grupos en los pacientes con LLA casos y controles incluidos en el estudio.

N=141 nacientes

Casos n=12	Controles n= 129	p**
10.36 ± 3.2*	10.77 ± 4.6*	0.07
8-Apr	69/70	
71.4	72.3	0.1
	Casos n=12 10.36 ± 3.2* 8-Apr	10.36 ± 3.2* 10.77 ± 4.6* 8-Apr 69/70

^{*}DE= Desviación Estándar, **Prueba t de Student.

Tabla II

Frecuencias genotípicas y alélicas de los SNV estudiados en los grupos de casos y controles en niños con

LEP rs7799040 Frecuencia Genotípica n (%) Frecuencia Alélica n (%) WHE** p* G/G A/A A/G 07(06%) 122(94%) 00(0%) 136(52%) 122(48%) **Controles** 0.81 Si Casos 01(08%) 11(92%) 00(0%) 13(54%) 11(56%) SLC19A1 rs2838957 HEW** Frecuancia Genotípica n (%) Frecuencia Alélica n (%) p* G/G G/A A/A G 52(40%) 77(60%) 00(0%) 181(70%) 77(30%) Si **Controles** 0.9 **Casos** 04(33%) 08(67%) 00(0%) 16(67%) 08(33%) ABCB1 rs1128504 Frecuencia Genotípica n (%) Frecuencia Alélica n (%) Р* HEW** C/C C/T T/T **Controles** 41(32%) 58(45%) 30(23%) 140(54%) 118(46%) < 0.01 No **Casos** 06(50%) 05(42%) 01(08%) 17(70%) 07(30%) SLCO1B1 rs4149057 Frecuancia Genotipica n (%) Frecuencia Alélica n (%) HWE** p* C/C C/T T/T **Controles** 31(24%) 76(59%) 22(17%) 138(54%) 120(46%) 0.03 No 02(17%) 00(00%) **Casos** 10(83%) 14(58%) 10(42%) CDK9 rs1544106 p* HWE** Frecuencia Genotípica n (%) Frecuencia Alélica n (%) C/C C/T T/T C **Controles** 37(29%) 58(45%) 34(26%) 132(52%) 126(48%) 0.01 No Casos 01(08%) 07(58%) 04(34%) 09(37%) 15(63%) ABCB1 rs1045643 HEW** Frecuancia Genotípica n (%) Frecuencia Alélica n (%) p* C/C C/T T/T 106(41%) 152(59%) **Controles** 54(38%) 49(42%) 26(20%) 0.45 Si Casos 05(42%) 04(33%) 03(25%) 14(58%) 10(42%) MTHFR rs1801133 p* Frecuencia Genotípica n (%) Frecuencia Alélica n (%) HWE** G/G G/A A/A G Α 44(34%) 85(66%) 00(00%) 173(67%) 85(33%) **Controles** 0.2 Si Casos 01(08%) 11(92%) 00(00%) 13(54%) 11(46%) MTHFR rs1801131 Frecuancia Genotípica n (%) Frecuencia Alélica n (%) HWE** p* G/G G/T T/T G **Controles** 03(02%) 24(18%) 102(80%) 30(11%) 228(89%) 0.80 Si

23(50%)

23(50%)

11(92%)

00(00%)

01(08%)

Casos

^{*} Chi square test. (Frecuencia genotipica)

^{**}Hardy Weinberg Equilibrium (HWE)

Tabla III

Porcentaje de traslocaciones encontradas en los pacientes (casos y controles) con LLA incluidos en el estudio.

Grupo	Translocaciones 12/21 (Negativo/ Positivo)	Translocaciones 1/19 (Negati- vo/Positivo)
Casos	86.05%/13.95%	100%/0%
Controles	81.82%/18.18%	100%/0%
p*	0.01	0.001

^{**} Chi square test.

Tabla IV

Porcentaje de cada inmunofenotipo encontrado en los pacientes (casos y controles) con LLA incluidos en el estudio.

Grupo	CÉLU- LAS B (%)	CÉLU- LAS T (%)	CÉLU- LAS B estadio preB (%)	CÉLULAS B estadio de maduración común (%)	CÉLULAS B estadio común (%)	linfoma lin- foblástico de celulas B (%)	linfoma lin- foblástico de celulas T (%)	linfoma lin- foblástico (%)	Am- biguo (%)
Casos	66.00	6.43	2.5	17.48	2.58	2.58	0.79	0.79	0.79
Controles	85.71	0	0	0	7.14	0	7.14	0	0

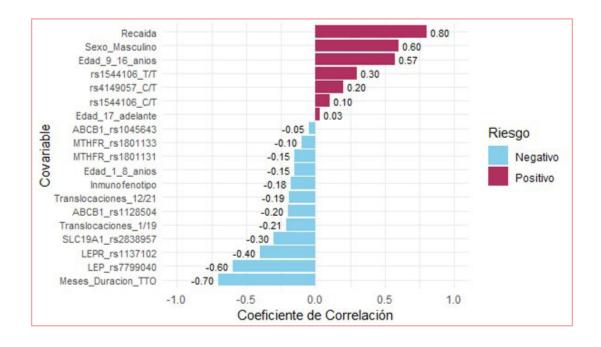


Figura 2. Asociación de covariables con muerte en todos los pacientes con LLA incluidos en el estudio. Las barras guindas corresponden a las variables que aumentan su relación con la muerte.



Figura 3. Asociación de covariables con recaída en todos los pacientes con LLA incluidos en el estudio.

anteriormente mencionado (tabla V). El análisis crudo por medio de modelos de herencia muestra que no hubo asociaciones significativas entre los SNVs estudiados y la muerte o recaída, sin embargo, se observan algunas tendencias de en el caso del SNV *SLCO1B1* rs4149057 el genotipo HT del modelo codominante mostro un riesgo OR: 2.03 con una p:0.37 de muerte, mientras que para el SNV *CDK9* rs1544106 el genotipo HT de modelo codominante mostró un OR: 4.46, p:0.16, además se observó un riesgo aumentado para el genotipo HM del mismo modelo codominante (OR:5.44, p:0.13). No se encontraron tendencias importantes para la recaída y el SNV CDK9 rs1544106 en los modelos de herencia.

Es importante señalar que de los 12 pacientes que murieron 8 de ellos (5 niños y 3 niñas) tuvieron recaída y 4 de ellos no (3 niños y 1 niña), la figura 4 muestra la distribución del evento recaída y muerte por sexo en los pacientes incluidos en el estudio.

Discusiones

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el impacto de las SNVs en la ruta del folato y las translocaciones cromosómicas específicas sobre la recaída y la muerte en pacientes pediátricos con LLA bajo tratamiento en Ecuador. Existen otros estudios que han buscado esclarecer este tema^{26,27}, sin embargo, muy pocos o casi nulos en nuestro país.

En nuestra población, las SNVs *MTHFR* rs1801131, *MTHFR* rs1801133, *ABCB1* rs1045643, SLC19A1 rs2838957 y *LEP* rs7799040 estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE), mientras que *ABCB1* rs1128504, *SLC01B1* rs4149057 y *CDK9* rs1544106 no lo estaban. La desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg puede indicar la presencia de factores de selección,

error en la genotipificación o estratificación de la población que deben considerarse.

La literatura ha mostrado que las variantes en MTHFR, como rs1801131 y rs1801133, pueden influir en el metabolismo del folato, afectando la respuesta al tratamiento en LLA^{28,29}. Las variantes en ABCB1 también han sido asociadas con la resistencia a los medicamentos utilizados en la terapia de LLA v esto se ha reflejado en la supervivencia de los pacientes, así lo reporta Megías-Vericat JE y colaboradores³⁰, en su estudio sobre la Influencia de los polimorfismos ABCB1 sobre la eficacia del tratamiento estándar para la leucemia mieloide aguda los cuales estuvieron asociados con una supervivencia general mayor para los poseedores de 1236C>T. Por otro lado, Huang WL y colaboradores 31, reportaron la importancia de CDK9 al inducir la apoptosis de las células de la LLA al inhibir el metabolismo glucolítico mediado por c-Myc, un SNV en este gen podría modificar la respuesta al tratamiento. Ramsey LB y colaboradores³², señalaron como resultado de su estudio que SLC01B1 rs4149056 estaba relacionado con una pobre respuesta de MTX en los pacientes, lo cual podría tener implicaciones en la recaída de la enfermedad.

Siguiendo con los factores genéticos, la translocación t(12;21), que resulta en la fusión ETV6-RUNX1, es una de las anomalías genéticas más comunes en LLA pediátrica y se ha asociado con un pronóstico favorable³³. Sin embargo, estudios recientes han sugerido que la presencia de recaída puede estar influenciada por otros factores genéticos y ambientales³⁴. En nuestro trabajo encontramos una alta prevalencia de la translocación t(12;21) en ambos grupos (casos y controles), sin embargo, en los controles o pacientes que no tuvieron recaída o muerte la aparición de esta traslocación fue más

Tabla VFrecuencias genotípicas y alélicas de los SNV estudiados en los grupos de casos y controles en niños con LLA.

SNV	Modelo Co- dominante	Casos (n = 12)	Controles (n = 129)	OR	IC	p *
	HS (CC)	2	31	1	-	-
	HT (CT)	10	76	2.03	0.4223-9.8484	0.37
	HM (TT)	0	22	0.28	0.0128-6.1182	0.41
	Alelo mayor (C)	14	138	1.21	0.5216-2.8414	0.64
	Alelo menor (T)	10	120	0.82	0.3519-1.9172	0.64
	Modelo Domi- nante					
SLCO1B1	HS (CC)	2	31	0.63	0.1314-3.0421	0.56
rs4149057	HT (CT) +	10	98	_	-	_
	HM (TT)					
	Modelo Rece-					
	sivo					
	HS (CC) +	12	107	-	-	-
	HT (CT)					
	HM (TT)	0	22	0.40	0.5098-3.5678	0.39
	HS (CC)	1	37	1	-	-
	HT (CT)	6	58	4.46	0.5277- 37.7849	0.16
	HM (TT)	5	34	5.44	0.6047- 48.9588	0.13
	Alelo mayor (C)	8	132	0.47	0.1973-1.1542	0.10
	Alelo menor (T)	16	126	2.09	0.8664-5.0672	0.10
CDK9	Modelo Domi- nante					
rs1544106	HS (CC)	1	37	0.22	0.0282-1.8137	0.16
	HT (CT) +	11	92	-	-	-
	HM (TT)					
	Modelo Rece- sivo					
	HS (CC) + HT (CT)	7	95	-	-	-
	HM (TT)	5	34	1.99	0.5936-6.7107	0.26

frecuente que en los casos, razón por la cual nuestra población está en concordancia con lo establecido anteriormente de un pronóstico favorable . Los análisis de correlación nos muestran que los SNV CDK9 rs1544106 T/T, CDK9 rs1544106 C/T, y SLCO1B1 rs4149057 C/T, se relacionaron positivamente con el riesgo de muerte, además, el SNV CDK9 rs1544106 C/T con el riesgo de recaída lo cual hace sentido con la influencia reportada anteriormente de factores genéticos y muerte en el caso de los SNVs estudiados en los pacientes, ya que en nuestro trabajo las variables relacionas significativamente a través de los análisis multivariados con la recaída fueron el sexo masculino, y el SNV rs1544106 C/T.

La translocación t(1;19) se presentó exclusivamente en los casos, lo cual es consistente con su asociación conocida con un fenotipo de células B precursoras y un pronóstico intermedio^{35,36}. La identificación de estas translocaciones es crucial para la estratificación del riesgo y la personalización del tratamiento en LLA pediátrica.

Es importante señalar que la recaída fue de entre todas las variables, la que tuvo mayor relación con la muerte en los pacientes. Esto subraya la importancia de la detección temprana y el tratamiento agresivo de la recaída. Además, la edad entre 9 a 16 años y el sexo masculino también se asociaron con un mayor riesgo de muerte, lo cual concuerda con estudios previos que indican un peor pronóstico en pacientes más grandes y varones^{37,38}. En este sentido Litzow M, et al.³⁹, señalan que en general la supervivencia general (SG) a 5 años es del 87 % para los niños de 0 a 15 años, mientras que

para pacientes de 15 a 20 años esta se reduce al 63%. Esto sugiere la posibilidad de que la edad y el desarrollo biológico jueguen un papel importante en la respuesta al tratamiento y la recaída. Además, las diferencias observadas entre sexos enfatizan la necesidad de considerar el sexo como un factor crítico en el diseño y la administración del tratamiento^{37,38}.

Nuestros análisis mediante modelos de herencia no mostraron asociaciones significativas entre los SNV estudiados y la muerte o la recaída. Sin embargo, se observaron tendencias sugestivas en el caso del SNV *SLCO1B1* rs4149057 y *CDK9* rs1544106. Aunque los valores de p no alcanzaron significancia estadística, los OR indicaron un aumento del riesgo, sugiriendo que estos SNV podrían contribuir al pronóstico adverso y merecen una mayor investigación en estudios con tamaños muestrales más grandes.

Conclusiones

En este estudio, analizamos el impacto de algunas SNVs en la ruta del folato y un par de translocaciones cromosómicas sobre la recaída y la muerte en pacientes pediátricos con leucemia LLA bajo tratamiento en Ecuador.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, el sexo y el tiempo de tratamiento entre los grupos de casos y controles. Este aspecto es importante ya que asegura que las diferencias observadas en los resultados no están influenciadas por estas variables demográficas. La translocación t(12;21), conocida por su asociación con un pronóstico favorable, mostró una alta prevalencia en ambos grupos, con dife-

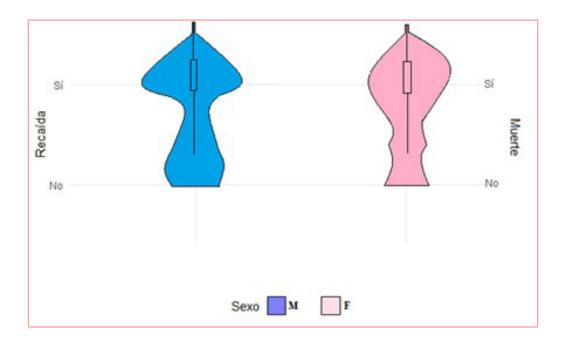


Figura 4. El gráfico de violín muestra la distribución la incidencia de muerte y recaída en los pacientes separados por sexo. Los colores rosa y azul representan la distribución masculina y femenina respectivamente. Se observa que la mayor densidad de pacientes está presente y concuerda cuando se asocia la muerte con la presencia de recaída.

rencias significativas en las frecuencias y coincidiendo como un factor favorable. Por otro lado, la translocación t(1;19) se presentó exclusivamente en los casos, lo cual es consistente con su asociación con un fenotipo de células B precursoras y un pronóstico intermedio.

La recaída se identificó como la variable mayormente asociada con la muerte en los pacientes, y se calculó un riesgo significativo al ocurrir (OR: 3.67, IC95%: 1.5643-16.9282, p:0.039), subrayando la importancia de su detección temprana y tratamiento agresivo. Además, los SNVs rs1544106 T/T, rs1544106 C/T y rs4149057 C/T se relacionaron positivamente con el riesgo de muerte. La edad mayor (en los grupos 9 a 16 años y 17 años en adelante) y el sexo masculino también se asociaron con un mayor riesgo de muerte, lo cual concuerda con estudios previos que indican un peor pronóstico en pacientes más grandes y varones. Esto sugiere la necesidad de considerar la edad y el sexo como factores críticos en el diseño y administración del tratamiento.

En relación con la recaída, las variables mayormente asociadas fueron el sexo masculino y el SNV rs1544106 C/T. Aunque el análisis mediante modelos de herencia no mostró asociaciones significativas entre los SNVs estudiados y la muerte o la recaída, se observaron tendencias sugestivas. En particular, los SNV *SLCO1B1* rs4149057 y *CDK9* rs1544106 mostraron un aumento del riesgo, sugiriendo que podrían contribuir al pronóstico adverso y merecen una mayor investigación en estudios con tamaños muestrales más grandes.

Finalmente, la relación significativa de la recaída con la muerte subraya la importancia de la detección temprana y el tratamiento agresivo de la recaída en pacientes con LLA. Las diferencias observadas entre sexos y la asociación de la edad con el riesgo de muerte indican que estos factores deben ser considerados críticos en el diseño y administración del tratamiento.

Declaraciones de autoría

Zaruma – Torres y Ochoa Castro concibieron el estudio y supervisaron todos los aspectos de su realización. Guerrero y Andrade obtuvieron las muestras para el estudio. Orellana, Acurio y Jiménez realizaron los análisis estadísticos. Caroca interpretó los hallazgos y contribuyó a la redacción del primer borrador del manuscrito. Todos los autores aportaron ideas, interpretaron los hallazgos y revisaron los borradores del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final. Zaruma – Torres es el responsable y autor de correspondencia del artículo.

Financiación

Este trabajo se realizó en el marco del financiamiento brindado por la Universidad de Cuenca (UCuenca). Reconocemos la participación y apoyo de SOLCA – Cuenca, SOLCA – Machala, SOLCA – Loja.

Conflictos de intereses

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses que pudieran haber sesgado los resultados reportados en este trabajo.

Bibliografía

- 1. Greaves Mel. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Cancer 2018;18(8):471-484.
- 2. Whiteley AE, Price TT, Cantelli G, Sipkins DA. Leukaemia: a model metastatic disease. Nat Rev Cancer 2021;21(7):461-475.
- 3. Leukaemia. (s/f). Worldhealthorganization.int. Recuperado el 7 de junio de 2023, de https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/leukaemia.
- Bunay, J., Juca Córdova, M. and Loza Penaloza, D. Frecuencia de Leucemias y Linfomas Diagnosticados Ene Le Hospital de La Sociedad de Lucha Contra El Cáncer (SOLCA) de La Ciudad de Cuenca Durante El Periodo. 1996.
- Sampaio MM, Santos MLC, Marques HS, Gonçalves VLS, Araújo GRL, Lopes LW, et al. Chronic myeloid leukemia-from the Philadelphia chromosome to specific target drugs: A literature review. World J Clin Oncol. 2021;12(2):69-94.
- 6. Cools J. Improvements in the survival of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2012;97(5):635.
- 7. Yalçin B, Kremer LC, Caron HN, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(8):CD006301.
- 8. Ganzel C, Wang XV, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Marks DI, et al. At three years, patients with acute lymphoblastic leukaemia are still at risk for relapse. Results of the international MRC UKALLXII/ECOG E2993 trial. Br J Haematol. 2020;191(1):37-43.
- 9. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. Ann Oncol. 2017;28(2):386-392.
- Prieto-Callejero B, Rivera F, Fagundo-Rivera J, Romero A, Romero-Martín M, Gómez-Salgado J, Relationship between chemotherapy-induced adverse reactions and health-related quality of life in patients with breast cancer. Medicine (Baltimore). 2020;99(33):e21695.
- 11. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. Int J Mol Sci. 2019;20(20):5023.
- 12. Xu M, Wu S, Wang Y, Zhao Y, Wang X, Wei C, et al. Association between high-dose methotrexate-induced toxicity and polymorphisms within methotrexate pathway genes in acute lymphoblastic leukemia. Front Pharmacol. 2022;13:1003812.
- 13. Wang SM, Sun LL, Zeng WX, Wu WS, Zhang GL. Influence of genetic polymorphisms of FPGS, GGH, and MTHFR on serum methotrexate le-

- vels in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer Chemother Pharmacol. 2014;74(2):283-289.
- 14. aruma-Torres F, Lares-Asseff I, Lima A, Reyes-Espinoza A, Loera-Castañeda V, Sosa-Macías M, et al. Genetic Polymorphisms Associated to Folate Transport as Predictors of Increased Risk for Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Children. Front Pharmacol. 2016;7:238.
- 15. Xu M, Wu S, Wang Y, Zhao Y, Wang X, Wei C, et al. Association between high-dose methotrexate-induced toxicity and polymorphisms within methotrexate pathway genes in acute lymphoblastic leukemia. Front Pharmacol. 2022;13:1003812.
- Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH, t al. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. Cureus. 2022;14(9):e29518.
- 17. Kang H, Chen IM, Wilson CS, Bedrick EJ, Harvey RC, Atlas SR, et al. Gene expression classifiers for relapse-free survival and minimal residual disease improve risk classification and outcome prediction in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010;115(7):1394-1405.
- 18. Vujkovic M, Kershenbaum A, Wray L, McWilliams T, Cannon S, Devidas M, et al. Associations between genetic variants in folate and drug metabolizing pathways and relapse risk in pediatric acute lymphoid leukemia on CCG-1952. Leuk Res Rep. 2015;4(2):47-50.
- 19. Gómez-Gómez Y, Organista-Nava J, Saavedra-Herrera MV, Rivera-Ramírez AB, Terán-Porcayo MA, Del Carmen Alarcón-Romero L, et al. Survival and risk of relapse of acute lymphoblastic leukemia in a Mexican population is affected by dihydrofolate reductase gene polymorphisms. Exp Ther Med. 2012;3(4):665-672.
- 20. Dai W, Liu H, Liu Y, Xu X, Qian D, Luo S, et al. Genetic variants in the folate metabolic pathway genes predict cutaneous melanoma-specific survival. Br J Dermatol. 2020;183(4):719-728.
- 21. Nickoloff JA, De Haro LP, Wray J, Hromas R. Mechanisms of leukemia translocations. Curr Opin Hematol. 2008;15(4):338-345.
- 22. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol. 1976;33(4):451-458.
- 23. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, t al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2010;24(2):371-382.
- 24. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006;22(15):1928-1929.

- 25. McHugh, L. M. The odds ratio calculation, usage, and interpretation. Biochem. Med. 2009;19, 120–126.
- 26. 26.- Santos-Rebouças CB, Corrêa JC, Bonomo A, Fintelman-Rodrigues N, Moura KC, Rodrigues CS, et al. The impact of folate pathway polymorphisms combined to nutritional deficiency as a maternal predisposition factor for Down syndrome. Dis Markers. 2008;25(3):149-157.
- 27. Organista-Nava J, Gómez-Gómez Y, Del Moral-Hernandez O, Illades-Aguiar B, Gómez-Santamaria J, Rivera-Ramírez AB, et al. Deregulation of folate pathway gene expression correlates with poor prognosis in acute leukemia. Oncol Lett. 2019;18(3):3115-3127.
- 28. Li B, Leal SM. Deviations from hardy-weinberg equilibrium in parental and unaffected sibling genotype data. Hum Hered. 2009;67(2):104-115.
- 29. Yang JJ, Cheng C, Devidas M, Cao X, Fan Y, Campana D, et al. Ancestry and pharmacogenomics of relapse in acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 2011;43(3):237-241.
- 30. Megías-Vericat JE, Rojas L, Herrero MJ, Bosó V, Montesinos P, Moscardó F, et al. Influence of ABCB1 polymorphisms upon the effectiveness of standard treatment for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Pharmacogenomics J. 2015;15(2):109-118.
- 31. Huang WL, Abudureheman T, Xia J, Chu L, Zhou H, Zheng WW, et al. CDK9 Inhibitor Induces the Apoptosis of B-Cell Acute Lymphocytic Leukemia by Inhibiting c-Myc-Mediated Glycolytic Metabolism. Front Cell Dev Biol. 2021;9:641271.
- 32. Ramsey LB, Moncrieffe H, Smith CN, Sudman M, Marion MC, Langefeld CD, et al. Association of SLCO1B1 *14 Allele with Poor Response to Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients. ACR Open Rheumatol. 2019;1(1):58-62.
- 33. Aydin C, Cetin Z, Manguoglu AE, Tayfun F, Clark OA, Kupesiz A, et al. Evaluation of ETV6/RUNX1 Fusion and Additional Abnormalities Involving ETV6 and/or RUNX1 Genes Using FISH Technique in Patients with Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Indian J Hematol Blood Transfus. 2016;32(2):154-161.
- 34. Pagliuca S, Gurnari C, Hercus C, Hergalant S, Hong S, Dhuyser A, et al. Leukemia relapse via genetic immune escape after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Preprint. Res Sq. 2023;rs.3.rs-2773498.
- 35. Woo JS, Alberti MO, Tirado CA. Childhood Bacute lymphoblastic leukemia: a genetic update. Exp Hematol Oncol. 2014;3:16.
- 36. Yilmaz M, Kantarjian HM, Toruner G, Yin CC, Kanagal-Shamanna R, Cortes JE, et al. Translocation t(1;19)(q23;p13) in adult acute lymphoblastic leukemia a distinct subtype with favorable

- prognosis. Leuk Lymphoma. 2021;62(1):224-228.
- 37. Vlassoff C. Gender differences in determinants and consequences of health and illness. J Health Popul Nutr. 2007;25(1):47-61.
- 38. Amini M, Sharma R, Jani C. Gender differences in leukemia outcomes based on health
- care expenditures using estimates from the GLOBOCAN 2020. Arch Public Health. 2023;81(1):151.
- 39. Litzow M., Kenderian S. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults—from genomics to the clinics. Clin. Oncol. Adolesc. Young Adults. 2013;3:49–62.

NOTA CLÍNICA



Gac Med de Bilbao. 2024;121(4):185-187

Bradicardia sintomática en mujer diagnosticada de anorexia nerviosa. A propósito de un caso

Blanco-Fuentes Urko^a

(a) Licenciado en Odontología y doctor en Salud Pública. Bizkaia, España.

Recibido el: 8 de mayo de 2024; aceptado el 3 de diciembre de 2024

Resumen:

El 40% de las personas diagnosticas de trastorno de conducta alimentaria (TCA) pueden presentar bradicardia sintomática que junto al alargamiento del intervalo Qtc pueden dar lugar a una taquicardia ventricular polimórfica, principal causa de muerte súbita en este tipo de pacientes. La sarcopenia cardíaca se puede observar con parámetros ecocardiográficos, la recuperación ponderal aumenta significativamente la masa ventricular y restablece la función contráctil. Los trastornos del ritmo observados en estos pacientes son los que conllevan riesgo de muerte súbita, mientras que los estructurales raramente conducen a una situación de insuficiencia cardíaca con repercusión clínica. © 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

PALABRAS CLAVE

Trastorno conducta alimentaria. Anorexia. Bradicardia.

Bradikardia sintomatikoa nerbio-anorexia diagnostikatu zaion emakume batean. Kasu bati buruz

Laburpen:

Elikadura-nahasmendua (ED) diagnostikatzen zaien pertsonen % 40k bradikardia sintomatikoa ager dezakete, eta, Qtc tartea luzatzearekin batera, takikardia bentrikular polimorfikoa ekar dezake, paziente mota honen bat-bateko heriotzaren kausa nagusia. Sarkopenia kardiakoa parametro ekokardiografikoekin ikus daiteke, pisua berreskuratzeak masa bentrikularra nabarmen handitzen du eta funtzio uzkurkorra berreskuratzen du. Paziente hauetan ikusten diren erritmo-nahasmenduak bat-bateko heriotza arriskua dutenak dira, eta egitura-nahasmenduek oso gutxitan eragiten dute bihotz-gutxiegitasun-egoera ondorio klinikoarekin. © 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

Elikadura-nahastea. Anorexia. Bradikardia. 186 Blanco-Fuentes Urko

KEYWORDS

Eating disorder. Anorexia. Bradycardia.

Symptomatic bradycardia in a woman diagnosed with anorexia nervosa. About a case

Summary:

40% of people diagnosed with an eating disorder (ED) may present symptomatic bradycardia which, together with the lengthening of the Qtc interval, can lead to polymorphic ventricular tachycardia, the main cause of sudden death in this type of patient. Cardiac sarcopenia can be observed with echocardiographic parameters, weight recovery significantly increases ventricular mass and restores contractile function. The rhythm disorders observed in these patients are those that carry the risk of sudden death, while the structural disorders rarely lead to a situation of heart failure with clinical repercussions.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

El 40% de las personas diagnosticas de trastorno de conducta alimentaria (TCA) pueden presentar bradicardia sintomática que junto al alargamiento del intervalo Qtc pueden dar lugar a una taquicardia ventricular polimórfica, principal causa de muerte súbita en este tipo de pacientes¹.

Caso clínico

Presentamos una mujer de 15 años diagnosticada de trastorno conducta alimentaria en seguimiento por Psiquiatría. Durante los 4 meses previos, presenta una marcada disminución de la ingesta con una perdida pondera de 10 kilogramos (kg) de peso. La paciente acudió al Punto de Atención Continuada (PAC) por cuadro de mareo intenso acompañada de cianosis peribucal y partes acras. En la monitorización cardíaca se evidenció una bradicardia sinusal a 25 latidos por minuto (lpm) junto con una tensión arterial (TA) de 65/35 milímetro de mercurio (mmHg). Se intentó canalizar vía venosa periférica en ambos antebrazos siendo imposible debido al bajo gasto cardíaco, por lo que ante dado de emergencia se canalizó una vía yugular externa por donde se administró 1 mg de atropina IV mejorando la frecuencia cardiaca, TA y sintomatología de la paciente. Cuando pasó el efecto de la atropina, se mantuvo en bradicardia sinusal a 30-40 lpm. La analítica sanguínea presentó iones (potasio y magnesio), equilibrio ácidobase y función renal normal, sin citopenias con valor de hemoglobina 13,8 gramos por decilitro. Se ingresó en el servicio de cardiología para monitorización continua, manteniéndose en torno a 35-44 lpm con subida ocasional a 125 lpm. El electrocardiograma presentaba una bradicardia sinusal y el ecocardiograma no mostraba alteraciones estructurales. Fue diagnosticada de una bradicardia sinusal secundaria a su trastorno alimentario, hallazgo descrito en el 40% en estos casos de trastornos de conducta alimentaria en contexto de hipertonía vagal. Tras 48 horas en observación con telemetría y tras estabilización clínica, la paciente fue ingresada en el servicio de psiquiatría. Al ingreso, se instauró una

orientación dietética que la paciente cumplió de manera adecuada con una ganancia ponderal rápida y progresiva. Tras 54 días de ingreso fue dada de alta con un índice de masa corporal de 17,92 y en tratamiento con sertralina y benzodiazepinas.

Discusión

Los TCA) son enfermedades frecuentes, y muchos de los signos y síntomas asociados a ellas pueden ser motivo de consulta a diferentes profesionales de la salud. Esta revisión pretende ser de utilidad a todos aquellos profesionales, dentro y fuera del ámbito de la salud mental, en el reconocimiento de potenciales complicaciones médicas asociadas a los TCA. Todo ello, con el fin de promover la detección y tratamiento precoces de estos trastornos y sus complicaciones, lo que tiene un importante impacto pronóstico.

La anorexia nerviosa y bulimia nerviosa son trastornos de la conducta alimentaria asociados a complicaciones médicas multisistémicas que pueden poner en riesgo la vida del paciente. La anorexia nerviosa (AN) representa el trastorno mental de mayor mortalidad (5%), secundaria a la pérdida ponderal, la malnutrición y a complicaciones médicas. Si bien la mayoría de estas complicaciones suelen revertir con la recuperación ponderal, algunas aparecen durante la renutrición, como el síndrome de realimentación. En la bulimia nerviosa, las complicaciones más prevalentes y graves están ligadas a las conductas purgativas, sobre todo a la emesis. Así, se distingue el desequilibrio hidroelectrolítico y acidobásico y complicaciones locales, siendo crucial la discontinuación de las conductas purgativas en su abordaie médico².

Las dos alteraciones cardíacas más comunes incluyen la bradicardia sinusal y los cambios en la repolarización evidenciados en prolongación del QT³.

La bradicardia es uno de los hallazgos más frecuentes en los pacientes con anorexia y, de hecho, es uno de los factores que contribuye al riesgo de taquicardia ventricular polimórfica, directamente relacionada con la muerte súbita. Estos trastornos son reversibles cuando se recupera el peso. Dicha bradicardia se asocia también con un aumento del tono vagal, que se demuestra por un aumento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

La sarcopenia cardíaca se puede observar con parámetros ecocardiográficos: las dimensiones cardiacas y la masa ventricular disminuyen, con reducción del espesor parietal. Como consecuencia de ello, la disminución del gasto cardíaco es el responsable de la astenia, adinamia y disminución de la clase funcional. La recuperación ponderal aumenta significativamente la masa ventricular y restablece la función contráctil.

La hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia también se han asociado con la prolongación del intervalo QT, lo que favorece la aparición de Torsada de Pointes. En el trabajo publicado por Vázquez et al se pone de manifiesto que hasta un 40% de los pacientes con TCA presentaba un QT corregido prolongado, lo que, junto con la presencia de bradicardia, determina un riesgo de arritmias ventriculares por taquicardia ventricular polimórfica del tipo torsades de pointes y, por tanto, un riesgo de muerte súbita.

Los trastornos del ritmo observados en estos pacientes son los que conllevan riesgo de muerte súbita, mientras que los estructurales raramente conducen a una situación de insuficiencia cardíaca con repercusión clínica⁴.

Conclusión

Como conclusión, podemos decir que existe la necesidad de valorar a los pacientes con trastorno de conducta alimenticia con electrocardiogramas inicial y de seguimiento, para el diagnóstico temprano y tratamiento de las alteraciones cardiovasculares relacionadas con alta morbimortalidad.

Declaración de autoría

El autor responsable debe asegurar que todos los autores incluidos en el trabajo cumplen realmente los criterios de autoría y que no se excluye a nadie que también los cumpla. Todos los autores aportaron ideas, interpretaron los hallazgos y revisaron los borradores del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final. Urko Blanco es el responsable del artículo.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Especial agradecimiento a Paula Blanco Martínez.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

- 1. L. Mont. Anorexia nerviosa: una enfermedad con repercusiones cardíacas potencialmente letales. Revista española de cardiología. 2003 Julio 56(7):652-653.
- 2. C. Vergas. Alteraciones electrocardiográficas en anorexia nerviosa. Revisión crítica de la literatura. Revista Colombiana de psiquiatría. 2015 enero 44(1).
- 3. A. Baño. El electrocardiograma e la anorexia y bulimia nerviosa, Alteraciones del ritmo y la actividad eléctrica. Sociedad Española de Medicina del adolescente. 2007 febrero 66(2):210.
- A. Martín. Alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas en mujeres adolescentes con anorexia nerviosa. Pediatría Atención Primaria. 2020 enero 22(85): e13-e19.

NOTA HISTÓRICA



Gac Med de Bilbao. 2024;121(4):188-194

Conflictos con la primera dirección médica del manicomio de Bermeo (II). Robustiano Elorrieta y Francisco Berenguer (1901-1930)

Martínez-Azumendi Óscara, Pacheco-Yáñez Luisb, Gondra-Rezola Juanc.

- (a) Red de Salud Mental de Bizkaia (jubilado). Sección de Historia Academia Ciencias Médicas de Bilbao. Bilbao, España.
- (b) Red de Salud Mental de Bizkaia (jubilado). Sección de Historia Academia Ciencias Médicas de Bilbao. Bilbao, España.
- (c) Salud pública, Ayuntamiento de Bilbao (jubilado). Sección de Historia Academia Ciencias Médicas de Bilbao. Bilbao, España.

Recibido el: 5 de julio de 2023; aceptado el 22 de marzo de 2024

PALABRAS CLAVE

Director médico.
Hospitales psiquiátricos.
Junta de Gobierno.
Robustiano Elorrieta.
Francisco Berenguer.

Resumen

En un número anterior de Gaceta Médica de Bilbao expusimos cómo el manicomio de Bermeo abrió sus puertas en octubre de 1900 bajo la dirección de Vicente Ots Esquerdo que, si bien fue recibido con grandes expectativas, no hubo pasado menos de un año cuando fue destituido por serias acusaciones de mala praxis, personalidad autosuficiente, y tolerancia con ciertas situaciones escandalosas en el entorno hospitalario. Es el médico y cacique local de orientación liberal, Robustiano Elorrieta, quien, a pesar del desacuerdo de nacionalistas y católicos, asume la dirección en funciones de la institución, además de formar parte de su Junta de Gobierno. Manteniéndose en esa posición desde 1901 hasta que, en 1910, tras un giro electoral, se convoca una nueva oposición pública para la provisión de la plaza.

Tras una serie de tensiones relacionadas con la convocatoria, muy similares a las ocurridas una década antes, Francisco Berenguer toma posesión de la dirección del hospital a finales de 1910, no sin algunas tensiones posteriores derivadas de la negativa del Ayuntamiento a regularizar las condiciones económicas pactadas.

Finalmente, en octubre de 1917, se acuerda el nombramiento de Robustiano Elorrieta como médico director del manicomio, permaneciendo al frente del mismo hasta fechas cercanas a su fallecimiento en 1930, pocos meses después de que los dos manicomios vizcaínos de Zaldibar y Bermeo hubieran sido protagonistas de un sonado escándalo en la prensa a nivel nacional.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Bermeoko eroetxeko lehen zuzendaritza medikoarekin gatazkak (II). Robustiano Elorrieta eta Francisco Berenguer (1901-30)

Laburpena

Bilboko Gaceta Medico-ren aurreko ale batean azaldu genuen Bermeoko eroetxeak 1900eko urrian ireki zituela ateak, Vicente Ots Esquerdoren zuzendaritzapean. Itxaropen handiz hartu bazuten ere, urtebete baino gutxiago ez zen igaro kargutik kendu zutenean, praxi txarra, nortasun buruaskia eta ospitale-inguruneko egoera eskandalagarri batzuekiko tolerantzia egotzita.

Robustiano Elorrieta mediku eta jauntxo liberala da, nazionalistak eta katolikoak ados ez egon arren, erakundearen zuzendaritza bere gain hartzen duena, Gobernu Batzordeko kide izateaz gain. 1901etik 1910ean, hauteskundeak egin ondoren, plaza betetzeko beste oposizio publiko bat deitu zen arte, posizio horretan mantendu zen.

Deialdiarekin lotutako tentsio batzuen ondoren, hamarkada bat lehenago gertatutakoen oso antzekoak, Francisco Berenguer 1910. urtearen amaieran jabetu zen ospitaleko zuzendaritzaz, Udalak hitzartutako baldintza ekonomikoak erregularizatzeari uko egin izanak eragindako tentsioak gorabehera.

Azkenik, 1917ko urrian, Robustiano Elorrieta eroetxeko mediku zuzendari izendatzea erabaki zen, eta 1930ean hil zen arte egon zen buru. Zaldibarko eta Bermeoko bi eroetxe bizkaitarrak Espainiako prentsan izandako iskanbila entzutetsuaren protagonista izan eta hilabete gutxira.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

Zuzendari medikoa. Ospitale psikiatrikoak. Gobernu Batzordea. Robustiano Elorrieta. Francisco Berenguer.

Conflicts with the first medical direction of the Bermeo asylum (II). Robustiano Elorrieta y Francisco Berenguer (1901-30)

Abstract

In a previous work issue in Gaceta Médica de Bilbao we exposed how the Bermeo asylum (Bizkaia, Spain) opened its doors in October 1900 under the direction of Vicente Ots Esquerdo who, although he was received with great expectations, not less than a year had passed when he was dismissed due to serious accusations of malpractice, self-sufficient personality, and tolerance with certain scandalous situations in the hospital environment.

It is the doctor and local "cacique" of liberal orientation, Robustiano Elorrieta, who, despite the disagreement of nationalists and catholics, assumes the direction of the institution, in addition to being part of its Governing Board. Remaining in that position from 1901 until 1910 when, after an electoral turn, a new public opposition was called for the provision of the medical direction.

After a series of tensions, very similar to those that occurred a decade earlier, Francisco Berenguer took possession of the direction of the hospital at the end of 1910, not without some subsequent tensions derived from the City Council's refusal to regularize the agreed economic conditions.

Finally, in October 1917, the appointment of Robustiano Elorrieta as medical director of the asylum was agreed upon, remaining in charge of it until close to his death in 1930. A few months after the two Vizcaya mental hospitals of Zaldibar and Bermeo had been protagonists of a notorious scandal in the national press.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Eating disorder. Anorexia. Bradycardia.

Dirección interina del manicomio de Bermeo por Robustiano Elorrieta (1901-1910)

Tras la contratación y cese de Vicente Ots Esquerdo como médico director del manicomio de Bermeo, de lo que nos ocupamos en un trabajo anterior¹, el 7 de noviembre de 1901 la Junta de Beneficencia nombró una comisión especial encargada del manicomio, asumiendo Robustiano Elorrieta el servicio médico. A partir de ahí, las relaciones entre Ayuntamiento (o parte de él), Junta y Diputación no llegaron a ser buenas en los años siguientes, si es que alguna vez lo fueron. Así se recogía en un informe de 1912², calificándose como "anómala e inconcebible situación en que se halla colocado el asunto", cuando la Junta administraba más dinero (288.777,92 pts.) que los presupuestos del propio Ayuntamiento como tal (250.204,92 pts.).

Desde un principio, la dirección interina de Elorrieta fue cuestionada, proponiéndose la convocatoria formal de la plaza en base a la incompatibilidad "moral y material" de su dirección y participación en la Junta a la vez. En uno de esos ataques se apunta incluso un eventual aumento en el número de fallecidos en ese tiempo³⁻⁴. dato refutado por Elorrieta y Bengoechea, médico también del hospital, con fuertes palabras que son respondidas con acusaciones tales como que "no había la limpieza y cuidado necesarios... hasta el extremo de que había enfermos que comían sus propios excrementos"⁵. Los juicios de Elorrieta y Bengoechea contra el concejal que apuntó el asunto de los fallecimientos no debieron ser suaves, toda vez que propiciaron el acuerdo de denunciarlas judicialmente⁶⁻⁷.

Tiempo después, Elorrieta fue ratificado por la Junta de Beneficencia como director médico el 22 de octubre de 1904, junto a Gregorio Bengoechea como médico adjunto. Destituido como médico titular de Bermeo en marzo de 1910, alegándose que el nombramiento había sido ilegal, recuperó esa plaza en mayo de 1911 tras recurrir la decisión.

Fueron años de gran tensión entre las diferentes facciones políticas, que motivaron incluso disturbios populares entre liberales y nacionalistas, con posturas tan enfrentadas como reflejaba el cántico "Eta Tiro baltzari" (tiro al negro, en referencia a los liberales), entonado ante la presencia de sus representantes, incluido Elorrieta⁷.

Primera convocatoria fallida para acabar con la interinidad de la plaza de médico director

No ajeno a las tensiones e intereses políticos y económicos de la villa bermeotarra, Robustiano Elorrieta ejercía como director del manicomio, hasta que, como consecuencia de las elecciones de mayo y diciembre de 1909, el Ayuntamiento quedó en manos de la mayoría representada por la candidatura antiliberal, en la que participaban los nacionalistas por su postura anticaciquista, vistos estos como anticlericales y reñidos con Euzkadi y el euskera⁹. En total, quedaron 4 liberales frente a 12 anticaciquistas, entre los que se incluían los dirigentes de la Cofradía de Pescadores Jaureguizar y Ojinaga. En esos mismos días, se creaba en Bermeo el "Círculo Liberal Democrático", presidido por Robustiano Elorrieta y aglutinando a gran parte del ala izquierda del liberalismo.

Recién nombrado alcalde y, como tal, presidente de la Junta, el católico Atanasio Urquiza, se inicia una minuciosa depuración de un amplio abanico de empleados del Ayuntamiento no afines a la nueva corporación. De igual manera, la mayoría católica decide recuperar los fondos de la Junta de Beneficencia disolviéndola¹⁰. Seguidamente, el 16 de marzo de 1910, Ramón Ojinaga propone la provisión del cargo de médico director del manicomio, toda vez que se encontraba vacante y cubierto de forma interina por Elorrieta, aclarando que la propuesta no se sustentaba en queja alguna, sino simplemente por "terminar con la interinidad". Creada otra comisión al efecto¹¹, pocos días después se elaboran unas bases para la convocatoria, que exigían el haber estado ejerciendo a las órdenes de un director o propietario de un manicomio durante cuatro años y tener servicios en el mismo o haber sido director propietario de un manicomio oficial, así como haber escrito alguna obra sobre enfermedades mentales, o en caso contrario monografías o estudios publicados en periódicos profesionales. El sueldo partía de 4.000 pts. anuales y la selección recaía en el Ayuntamiento¹².

Acabado el plazo de presentación de solicitudes sin candidato alguno, el 22 de junio se propone una nueva convocatoria¹³, que amplían el sueldo anual a 5.000 pts., cantidad que podría aumentarse hasta 7.500, precisándose que en "igualdad de condiciones será preferido para el desempeño de dicha plaza el que sea vascongado"¹⁴, divulgándose en diferentes medios médicos (Revista de Medicina y Cirugía Prácticas, Siglo Médico…) o generalistas por todo el Estado¹⁵⁻¹⁶.

Candidatos presentados a la segunda convocatoria de 1910 e informe de la Comisión Especial sobre los aspirantes a la plaza de director del manicomio.

En esta ocasión, se interesaron por la plaza un total de 6 candidatos, entre ellos el propio Elorrieta, aunque uno de ellos simplemente preguntaba si cumplía los requisitos solicitados (Tabla I).

Entre tensiones informativas similares a las que se dieron en la convocatoria de una década antes, negándose a un concejal el listado de los candidatos hasta no informarse en la correspondiente sesión del Ayuntamiento¹⁷, se nombra una comisión que emite un extenso y prolijo informe detallando los méritos alegados junto a diversas consideraciones en torno a cada uno de los candidatos¹⁸. Llama la atención que, independientemente de las razones referidas a cada opositor, el informe parecería tratarse de una secuela de aquel otro realizado en 1900, en esta ocasión buscando desautorizar los razonamientos entonces expuestos. Timoteo Sanz y Juan Bautista Mas son eliminados por no cumplir con alguno de los requisitos exigidos. En el caso de Francisco Berenguer, se señala que la justificación de sus méritos ya fue realizada en la convocatoria de 1900, aunque no habían podido ser contrastados por el "hecho insólito y nada natural" de no encontrar aquel expediente, constando entonces como documentado. A la vez, se aprovecha para confrontar críticamente a la comisión de diez años antes, entonces posicionada en contra de Berenguer por haber sido cesado del manicomio en el

que trabajó, actitud que se mantiene a lo largo de toda la exposición.

En relación con la solicitud de Robustiano Elorrieta, se propone fuera desestimada por no reunir alguno de los requisitos, empezando por una especie de pirueta legal con el propio manicomio de Bermeo al alegar que, aun siendo "provincial", no ostentaba la categoría de "oficial" en sentido jurídico, tal y como se requería en las bases. Pero lo determinante para la negativa valoración de la candidatura de Elorrieta fue la consideración de ilegalidad en su nombramiento como director médico en octubre de 1904, a la vez que la comisión muestra su prevención ante el certificado extendido en diciembre de 1909 por Felipe Álvarez, alcalde y presidente de la Junta. Documento que se considera parcial y previsiblemente no elaborado por él mismo, más a modo de "una carta interesada de recomendación, que certificado en forma".

Concluye el informe que eran dos los aspirantes que cumplían todas las condiciones esenciales: el primero Francisco Berenguer, y el segundo Saturnino Mozota. Disconformes con ello, tres concejales presentaron un escrito reivindicando a Elorrieta como el más apto para ocupar la

plaza, excusando que no aportase certificaciones al poner al pueblo y hospital por testigos de su labor, además de poner en valor su carácter vascongado. Por otra parte, señalan que Berenguer, desde que cesó en 1891 de su cargo de auxiliar en el manicomio de Leganés, había abandonado el ejercicio de la medicina mental, para dedicarse a la práctica general, lo que de alguna manera le descalificaba para el puesto¹⁹.

Finalmente, la propuesta de Berenguer como candidato a la dirección del manicomio es aprobada por once votos a favor y 3 en contra²⁰, siendo Elorrieta destituido de ese cargo poco después.

Días después, la Junta responde a la defensa realizada por los tres concejales de la labor realizada por Elorrieta. Criticándose expresamente su trabajo, se señala que en ese tiempo no se había recibido memoria alguna de las deficiencias existentes, ni estadística trimestral de los enfermos, su estado ni libros de historial clínico, tal y como se recogía en el reglamento de 9 de octubre de 1900, todo ello, en su opinión, demostrativo de la negligencia y poco celo mostrados por los enfermos. Más aún, se señala que "desde el momento que el Manicomio llegó a rebasar la ci-

Tabla ICandidatos presentados en la convocatoria de 1910

Candidatos y orden de entrada al expediente	Edad / años de experiencia	Procedencia	Otros datos
Timoteo Sanz y Gómez (1)	50 /	Auñón (Guadala- jara).	"Estudió durante algunos años" en el manicomio del Dr. Esquerdo en Cara- banchel.
Saturnino Mozota Vicente (2)	31-Mar	Zaragoza.	Manicomio provincial de Zaragoza. Es- tudió anteriormente en el departamento de enajenados del Hospital General de Madrid
Francisco Berenguer Tortosa (3)	52 / 6	Dosbarrios (Tole- do)	Se había presentado también en convocatoria de 1900.
			Manicomio de Leganés 05/1889- 10/1891. Cesado allí en su cargo. No había vuelto a trabajar como alienista
Robustiano Elorrieta y Olazabal (4)	56 / ?	Bermeo	Alega haber trabajado como médico en Bermeo desde 1877, habiéndose ocupado del manicomio desde septiembre de 1901, para pasar a ser su director de octubre de 1904 a diciembre de 1909 de forma ininterrumpida (sin certificar). Así como, siendo vascongado, conocer el vascuence.
Juan Bautista Mas y Casamada (5)	30 / ?	Gerona	Alega ser exasistente de asilos de alienados del Sena (París) y estudiado las enfermedades mentales en Francia, Suiza y Alemania (sin certificar).
Tomás Lerga Luna (6)	?/-	Peralta (Navarra)	Médico Titular de Peralta. Solo pre- guntó si tenía suficientes méritos, no llegando a presentarse.

fra de ciento diez alienados -cual sucedió el año de 1903estando como estaba sobresabido de su capacidad por la parte activa que en su construcción y habilitación tomó, debió oponerse a la admisión de nuevos enfermos considerando que no podían ser cuidados y atendidos cual requería la ciencia, indicando de paso la urgente necesidad de construir los pabellones de convalecientes, observación y procesados, de que carece hoy por hoy; y con ello al par de cumplir un sagrado deber, se hubiera evitado el sonrojo de que se pudiera nunca decir que ha ya mucho tiempo están durmiendo poco menos que en el suelo, infelices privados de la razón y que por esa circunstancia no pueden protestar pidiendo más caridad, ya que de caridad se les tiene en este Asilo"21. En definitiva, un reconocimiento expreso del mal funcionamiento del hospital, que pocos días después fue corroborado por la visita de inspección sanitaria a diferentes municipios: "En Bermeo, donde fueron recibidos por diferentes comisiones, los servicios sanitarios están bien atendidos, habiéndose observado en el Manicomio algunas deficiencias que serán corregidas"22.

Finaliza la sesión de la Junta proponiéndose que, de cara a que el nuevo director pudiera hacerse cargo cuanto antes, se notificara a la Diputación los acuerdos tomados, asumiendo que de no recibirse noticia por su parte antes de final de mes, se consideraría no tendría nada que alegar en contra.

La Diputación rechaza el acuerdo tomado

Cuando ya había sido notificado Berenguer del resultado del concurso, la Comisión Provincial de la Diputación, quejosa del carácter autoritario del plazo que le había marcado la Junta de Beneficencia, y tras referirse también al escrito de los concejales que se oponían al nombramiento, acuerda que "no puede admitirse por un superior la autoritaria fijación de un término, por lo que, en cuanto a este extremo procede sea rechazado el acuerdo de la Junta de Beneficencia..."23. Leída esta comunicación en sesión de 2 de noviembre, se propone una nueva comisión que estudiara los derechos y obligaciones que, en base a los convenios suscritos, obligaban a Ayuntamiento y Diputación en lo que se refería al nombramiento del médico director²⁴. En contra de lo que mantenía la Diputación, dicha comisión concluye que la competencia para el nombramiento del director médico recaía solo sobre el Ayuntamiento en base al convenio firmado con la corporación provincial, y que si se comunicaba a la Diputación era solo un acto de atención hacia ella. Punto de vista que es aprobado seguidamente por el Ayuntamiento²⁵, el mismo día que Elorrieta solicitó al alcalde tramitar ante el gobernador civil un recurso de alzada contra el acuerdo de 9 de octubre por el que se nombraba a Berenguer director del manicomio²⁶.

Toma de posesión de Francisco Berenguer y vuelta de Elorrieta.

Anunciada la llegada de Berenguer desde Toledo a Bermeo, el Ayuntamiento acuerda darle la inmediata posesión del cargo, así como notificar a Elorrieta y Bengoechea el cese en las funciones que venían ejerciendo en el hospital²⁷. Realizado formalmente el traspaso el 29 de noviembre, Elorrieta deja constancia de ello en una nota dirigida

a la Comisión del Ayuntamiento, justificando también su no presentación ante la misma tal y como se le había solicitado²⁸.

Sorprendentemente, una vez tomada posesión del cargo, parece que el contrato no se formalizó por parte del Ayuntamiento, debiendo reclamarlo Berenguer en varias ocasiones. Hay constancia de una de ellas casi tres meses después cuando, en una de las sesiones municipales, se da lectura un manuscrito redactado por el médico donde recogía las condiciones contractuales que reclamaba²⁹. Propuesta una nueva comisión para estudiar el asunto, esta se inhibe días después alegando dos de sus integrantes, no sin cierta dosis de aparente cinismo, que el escrito de Berenguer "es una simple nota sin que se indique la autoridad o persona a la que va dirigida ni en ella se solicita cosa alguna"30. Que esta objeción no resultaba poco más que un grosero ejercicio de dilación en la respuesta da cuenta otro informe presentado por el tercer miembro de la comisión en contra de la opinión de sus compañeros, ya que la "comunicación de referencia fue tomada en consideración por este Ayuntamiento y en ese concepto ha estado primeramente sobre la mesa para su estudio..."31. En cualquier caso, días después, Berenguer debe presentar de nuevo las condiciones que solicitaba, acompañadas esta vez de un escrito explicativo de su interés en escriturar cuanto antes su contrato, aclarando que fue el propio alcalde quien le pidió redactar las condiciones que presentaba³². Solicitud que realiza de nuevo semanas después, ya visiblemente molesto con la situación y dispuesto a renunciar al cargo si el contrato no se formalizaba³³.

En ese tiempo, la alianza de conservadores y liberales frente a los nacionalistas de Bermeo supone un refuerzo para los liberales elorrietistas, que vieron materializarse también ese mismo primero de mayo de 1911 con un decreto del Gobernador Civil, por el que se apartaba de sus puestos al alcalde y once concejales en base a un auto del Juzgado de Instrucción de Gernika por "infracción de la Ley Electoral" motivada por la falsificación de la lista de mayores contribuyentes. Mientras se resolvía el asunto, se propusieron como sustitutos otra serie de antiguos concejales interinos, todos ellos miembros del partido liberal, entre ellos Teodoro Vidaechea que ocupó la alcaldía.

Como habían actuado pocos meses antes desde el otro bando ahora descabalgado, bien pronto se empezaron a desmantelar las resoluciones tomadas por los católicos, incluida la suspensión de los acuerdos adoptados por el Ayuntamiento en la sesión de 1 de mayo, que la mala suerte quiso que fuera precisamente en la que finalmente se accedió a formalizar lo solicitado justamente por Berenguer.

Por otra parte, Robustiano Elorrieta era repuesto en el cargo de médico titular de la Villa de Bermeo por orden de la Comisión Provincial, junto al pago de los sueldos que había dejado de percibir desde marzo de 1911³⁴.

Berenguer seguía ocupando el cargo de médico director del hospital a finales de 1914, aunque no se cumplieron sus expectativas de ver aumentado su sueldo, reclamándolo de nuevo al menos en febrero y noviembre de 1914³⁵.

Finalmente, el 14 de octubre de 1917, la Junta de Beneficencia, con asistencia de representantes de la Dipu-

tación y el Ayuntamiento, bajo la presidencia del alcalde y presidente de la Junta, acuerda el nombramiento de Robustiano Elorrieta como médico director del manicomio³⁶, permaneciendo al frente del mismo hasta fechas cercanas a su fallecimiento el 2 de septiembre de 1930 con 76 años³⁷, pocos meses después de que los dos manicomios vizcaínos de Zaldibar y Bermeo hubieran sido protagonistas de un aparatoso escándalo a nivel nacional³⁸. Seguidamente Bermeo, para el que se proponía que fuera la Diputación la que se hiciera cargo del hospital, a ser noticia en los periódicos por el descuido y ocupación laboral de los dementes pobres en trabajos del municipio, motivo que llevó a Elorrieta a plantear su dimisión³⁸, si bien esta finalmente no parece llegó a formalizarse⁴⁰.

Bibliografía

- Martínez Azumendi, O. Pacheco Yáñez, L. Gondra Rezola, J. Conflictos con la primera dirección médica del manicomio de Bermeo. (I) Vicente Ots Esquerdo (1900-01). Gaceta Médica de Bilbao. 2024; 121(3): 121-134.
- 2. Zabala, A. Manicomio Provincial de Bermeo. Dictamen de letrado. 1 octubre 1912, p 7. Archivo Municipal Bermeo, 1054.
- Sesión de 12 enero 1902. Archivo Municipal Bermeo. Libro de Actas del Ayuntamiento (AMB-LA). Cajón 43; ff. 261-261v.
- 4. Sesión de 19 enero 1902. AMB-LA. Cajón 43; f. 262
- Sesión de 26 enero 1902. AMB-LA. Cajón 43; ff. 272v-273.
- 6. Sesión de 4 febrero 1902. AMB-LA. Cajón 43; ff. 274-275.
- Sesión de 9 febrero 1902. AMB-LA. Cajón 43; ff. 281v-282.
- 8. Aizpuru Murua, M. Eta tiro Baltzari. Abertzaletasuna eta jauntxokeria Bermeon 1899-1914. Udako Eukal Unibertsitatea. Bilbao, 1990.
- Delgado Cendagortagalarza, A. Bermeo en el siglo XX. Política y conflicto en un municipio pesquero vizcaíno (1912-1955). Eusko Ikaskuntza. Donostia, 1998.
- 10. Aizpuru Murua, M. Bandos y caciques en el País Vasco durante la Restauración. Estudios de historia social. 1991; 54-55: 469-507, p. 482.
- 11. Sesión de 16 de marzo de 1910. Libro de actas Ayto. Bermeo, p. 10-11. Copia certificada el 21 de marzo. Archivo Municipal de Bermeo. Expediente de provisión de la vacante del cargo de médico director del Manicomio provincial establecido en esta villa (AMB-EPV), n.º 1431.
- 12. Ayuntamiento de Bermeo. Boletín Oficial de la Provincia de Vizcaya. 1 de abril de 1910. N.º 71 folio 311.
- 13. Sesión de 22 de junio de 1910. AMB-LA. Cajón 43; ff.104-5.
- 14. Bases para la provisión de la plaza de médico director, 10 julio 1910. AMB-EPV, n.º 1431.
- Vacantes. El Siglo Médico. 30 de julio de 1910, p. 496.

- 16. Vacantes. El Progreso de Lugo. 21 de agosto de 1910, p. 3.
- 17. Instancia de Dionisio Abinagoitiz de 1 de septiembre de 1910. AMB-EPV, n.º 1431.
- 18. Informe sobre los aspirantes a la plaza de director, de 29 septiembre 1910 AMB-EPV, n.º 1431.
- 19. Escrito de unos concejales al Iltre. Ayuntamiento, de 9 de octubre de 1910. AMB-EPV, n.º 1431.
- esión de 9 octubre 1910. AMB-LA. Cajón 48; ff. 185-209.
- 21. Junta de Beneficencia. Sesión de 22 de octubre de 1910. Copia certificada del acta con fecha 24 de octubre. AMB-EPV, n.º 1431.
- 22. De Sanidad. El Nervión. 4 de noviembre de 1910, p. 1.
- Informe de la Comisión Provincial al alcalde de Bermeo de 28 de octubre de 1910. AMB-EPV, n.º 1431
- 24. Sesión de 2 de noviembre de 1910. AMB-LA. Cajón 48; f. 226.
- 25. Informe de la Comisión encargada de estudiar las manifestaciones de la Comisión Provincial de 28 octubre. 9 de noviembre de 1910. AMB-EPV, n.º 1431.
- Solicitud de Robustiano Elorrieta al alcalde de Bermeo, de 9 de noviembre de 1910. AMB-EPV, n.º 1431.
- 27. Sesión de 28 de noviembre de 1910. AMB-LA. Cajón 48; f. 247.
- 28. Acuse de recibo de Robustiano Elorrieta de 30 de noviembre de 1910. AMB-EPV, n.º 1431.
- 29. Condiciones para el contrato, nota de Francisco Berenguer de 19 de febrero de 1911. AMB-EPV, n.º 1431.
- 30. Informe de dos integrantes de la comisión especial, de 1 de marzo de 1911. AMB-EPV, n.º 1431.
- 31. Informe del tercer integrante de la comisión especial, de 1 de marzo de 1911. AMB-EPV, n.º 1431.
- 32. Instancia de Francisco Berenguer al Ayuntamiento de Bermeo, de 8 de marzo de 1911. AMB-EPV, n.º 1431.
- 33. Instancia de Francisco Berenguer al Ayuntamiento de Bermeo, de 28 de abril de 1911. AMB-EPV, n.º 1431.
- 34. Sesión de 8 mayo 1911. AMB-LA. Cajón 49; f. 27.
- 35. Instancias de Berenguer reclamando un aumento de sueldo. 4 de febrero y 18 de noviembre de 1914. AMB-EPV, n.º 1431.
- 36. Sesión de 27 noviembre 1917. AMB-LA. Cajón 53.
- 37. 37 El sepelio del señor Elorrieta. El Noticiero Bilbaíno, 5 de septiembre de 1930, p. 8.
- 38. Martínez Azumendi, O. "La cuestión de los manicomios vizcaínos" en la prensa de la época (1930). Norte de Salud Mental. 2012; X(42): 87-96.
- 39. Cosas de casa. Lo del manicomio de Bermeo. La Tarde, 16 julio 1930, p. 1
- 40. En el manicomio de Bermeo. El Sol. 20 julio 1930, p. 12.

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Méd de Bilbao. 2024;121(4):194-201

La gripe: una posible futura pandemia. ¿Por qué seguir vacunándonos contra la gripe?

Madariaga Lucila^{a,b}, Figueroa Ruth^{c,d}, Taboada Jorge^e, Rementeria Joseba^f, Garrote Elisa^g, Peiró Enrique^h, Presmanes Magdalenaⁱ, De Frutos Raúl^j, García-Moncó Juan-Carlos^k, Galve Elena^l, Rekondo Javier^m

- (a) Sección de Vacunas y Antimicrobianos de la ACMB. Presidenta. Bilbao, España
- (b) Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Profesora Titular de Microbiología. Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología. Leioa, España.
- (c) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto. Hospital Universitario Basurto. Médico Especialista en Microbiología y Parasitología. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Bilbao, España.
- (d) Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Profesora del Máster de Vacunas. Leioa, España.
- (e) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto. Hospital Universitario Basurto. Jefe del Servicio de Medicina preventiva y Salud Pública. Bilbao, España
- (f) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto. Hospital Universitario Basurto. Adjunto al Servicio Pediatría Infecciosas. Bilbao, España
- (g) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto. Hospital Universitario Basurto. Jefe del Servicio de Pediatría. Bilbao, España
- (h) Viceconsejero de Salud. Gobierno Vasco
- (i) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto. Hospital Universitario Basurto. Directora Atención Integrada. Bilbao, España
- (j) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto. Hospital Universitario Basurto. Jefe del Servicio de Anestesiología y Reanimación. Bilbao, España
- (k) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto. Hospital Universitario Basurto. Jefe del servicio de neurología. Bilbao, España
- (I) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto. Hospital Universitario Basurto. Adjunto al Servicio de Oncología. Bilbao, España
- (m) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto. Hospital Universitario Basurto. Adjunto al Servicio de Cardiología Bilbao, España

Recibido el: 2 de diciembre de 2024; aceptado el 1 de enero de 2025

Resumen:

Objetivo:

Analizar las recomendaciones y los beneficios de la vacuna de la gripe, incluida la prevención de algunas complicaciones graves.

La gripe, ocurre de manera epidémica cada año, afectando a un porcentaje importante de la población. Los grupos más afectados por la gripe son los niños y las personas mayores. Cada año entre el 30 y 40 % de los niños se infectan, y a veces, incluso sin factores de riesgo, el episodio se complica y requiere hospitalización. Por otra parte, el riesgo de complicaciones en los pacientes mayores se incrementa respecto a los más jóvenes, no sólo por la descompensación de las patologías de base, sino también por el alto riesgo de neumonía que supone. La gripe incrementa también la incidencia de enfermedades cardiovasculares y la incidencia del ictus isquémico.

La única medida preventiva específica es la vacunación. La vacuna se adapta cada temporada a las continuas mutaciones de los virus gripales por lo que es necesaria la vacunación anual. Está en el calendario de vacunaciones para los niños entre 6 meses y 5 años, para las personas mayores de 65 años.

Dicha vacuna protege individual y colectivamente tanto a niños como a personas mayores y es especialmente necesaria en pacientes inmunodeprimidos. Protege frente a las complicaciones graves, ingreso en UCI y también frente al ictus e infarto de miocardio y otras complicaciones.

Otras infecciones respiratorias como la COVID-19 y la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) pueden también prevenirse mediante inmunoprofilaxis pasiva (VRS) o mediante vacunación (COVID-19).

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

PALABRAS CLAVE

Gripe.
Vacuna.
Beneficios.
Prevención complicaciones graves.

Gripea: etorkizuneko pandemia posible bat. Zergatik jarraitu gripearen aurkako txertoak?

Laburpena: Helburua:

Gripearen txertoaren gomendioak eta onurak aztertzea, konplikazio larri batzuen prebentzioa barne.

Gripea urtero gertatzen da modu epidemikoan, eta biztanleriaren ehuneko handi bati eragiten dio. Gripeak gehien erasandako taldeak haurrak eta adinekoak dira. Urtero, haurren % 30-40 infektatu egiten dira, eta batzuetan, arrisku-faktorerik gabe ere, gertaera zaildu egiten da eta ospitaleratzea eskatzen du. Bestalde, adineko pazienteen konplikazio-arriskua areagotu egiten da gazteenen aldean, ez bakarrik oinarrizko patologien deskonpentsazioagatik, baita horrek pneumonia-arrisku handia dakarrelako ere. Gripeak gaixotasun kardiobaskularren intzidentzia eta iktus iskemikoaren intzidentzia ere areagotzen ditu.

Prebentzio-neurri espezifiko bakarra txertaketa da. Txertoa urtero egokitzen da gripebirusen etengabeko mutazioetara, eta, beraz, urtero jarri behar da txertoa. Txertoen egutegian dago 6 hilabete eta 5 urte bitarteko haurrentzat, 65 urtetik gorakoentzat. Txerto horrek banaka eta taldeka babesten ditu haurrak eta adinekoak, eta bereziki beharrezkoa da paziente immunodeprimituetan. Babestu konplikazio larrietatik, zainketa intentsiboetako unitatean ospitaleratzetik, iktusetik eta miokardio-infartutik eta beste konplikazio batzuetatik.

Beste arnas infekzio batzuk ere prebenitu daitezke, hala nola COVID-19a eta arnas birus sinzitialak eragindako infekzioa (VRS) immunoprofilaxi pasiboaren bidez (VRS) edo txertaketaren bidez (COVID-19).

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

Gripea. Txertoa. Onurak. Konplikazio larriak prebenitzea.

KEYWORDS

Flu.
Vaccine.
Benefits.
Prevention serious complications.

The flu: a possible future pandemic. Why still get vaccinated against the flu?

Abstract: Objective:

To analyze the recommendations and benefits of the influenza vaccine, including the prevention of some serious complications. Influenza occurs as an epidemic every year, affecting a significant percentage of the population. The groups most affected are children and the elderly. Each year, between 30 and 40% of children become infected, and sometimes, even without risk factors, the episode becomes complicated and requires hospitalization. On the other hand, the risk of complications in older patient's increases compared to younger ones, not only due to the decompensation of underlying pathologies but also due to the high risk of pneumonia. Influenza also increases the incidence of cardiovascular diseases and the incidence of ischemic stroke. The only specific preventive measure is vaccination. The vaccine is adapted each season to the continuous mutations of influenza viruses, which is why annual vaccination is necessary. It is included in the vaccination schedule for children between 6 months and 5 years old, and for people over 65 years old. This vaccine protects both children and older people individually and collectively and is especially necessary for immunocompromised patients. It protects against serious complications, ICU admission, and also against stroke and myocardial infarction and other complications. Other respiratory infections such as COVID-19 and respiratory syncytial virus infection can also be prevented through passive immunoprophylaxis or through vaccination (COVID-19). © 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

Los virus de la gripe (tipos A, B C y D) son patógenos humanos y también de muchos animales. El tipo A es el más variable, con numerosos subtipos, determinados por la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). En el tipo B se conocen dos linajes (Yamagata y Victoria).

Las infecciones por virus de la gripe ocurren de manera epidémica cada año (gripe estacional), afectando cada año a un porcentaje importante de la población. La infección por gripe puede ser asintomática o manifestarse con cuadros respiratorios leves o bien de forma grave, que requiere hospitalización y a veces ingreso en Unidades de Cuidados intensivos (UCI). La gripe afecta durante la epidemia estacional a todos los grupos de edad, siendo los niños, adultos mayores y personas incluidas en grupos de riesgo quienes son susceptibles de sufrir las complicaciones más graves. Actualmente, los dos tipos que causan la mayor parte de los casos son el A (subtipos H3N2 y H1N1pdm09) y el B, linaje Victoria. Desde el 2020, el linaje Yamagata prácticamente no se notifica y es posible que se encuentre en extinción.

Estos virus, experimentan una elevada tasa de mutaciones y el tipo A tiene además capacidad de reordenamiento genético entre cepas distintas, generalmente en reservorios animales. Por este mecanismo pueden surgir nuevas cepas potencialmente pandémicas, en caso de adquirir la capacidad de transmitirse eficazmente entre personas. Así se explican las 4 pandemias conocidas de 1918 (H1N1), 1957 (H2N2), 1968 (H2N2) y 2009 (nueva H1N1). Por otro lado, las cepas

presentes en reservorios animales, especialmente aviares y porcinas, pueden infectar ocasionalmente a personas en contacto con dichos animales, causando casos esporádicos y pequeños brotes. Dichas infecciones son también motivo de preocupación y vigilancia por su potencial pandémico^{1,2,3,4,5}.

La principal herramienta para afrontar las epidemias estacionales de gripe es la vacunación. Las vacunas disponibles son vacunas de antígenos y por lo tanto inactivadas. No tienen carácter universal, por lo que han de actualizarse antigénicamente cada temporada y hay que revacunarse cada año. La concordancia antigénica entre las cepas incluidas en la vacuna y las cepas circulantes es un elemento fundamental que influye en la efectividad que en cada temporada consigue la vacunación. En este artículo especial basado en la Jornada "La gripe: una posible futura pandemia. ¿por qué seguir vacunándonos contra la gripe?" organizada por La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao celebrada el día 8 de octubre de 2024, se tratan los beneficios que dichas vacunas aportan tanto a la población infantil como a los adultos mayores y grupos de riesgo, con especial hincapié en los ingresos en UCI, los accidentes cerebrovasculares (ictus) y las enfermedades cardiovasculares.

En el artículo se presentan las principales conclusiones de las tres mesas redondas que abordaron la vacunación frente a la gripe en diferentes grupos de población. En la primera mesa, centrada en la vacunación de niños frente a la gripe y el virus respiratorio sincitial (VRS), participaron el Dr. Jorge Taboada, jefe del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública

del Hospital Universitario Basurto, quien habló sobre el calendario de inmunización a lo largo de la vida; el Dr. Joseba Rementeria, adjunto al Servicio de Pediatría Infecciosas del mismo hospital, que trató la prevención del VRS en niños; y la Dra. Elisa Garrote, jefa del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Basurto, que explicó la necesidad de la vacunación en niños sanos. En la segunda mesa, dedicada a la vacunación de adultos, se discutió la estrategia de vacunación para la gripe en el periodo 2024-2025, a cargo del Dr. Enrique Peiró, Viceconsejero de Salud del Gobierno Vasco. La Dra. Magdalena Presmanes, directora de Atención Integrada de la OSI Bilbao Basurto, abordó el impacto de la gripe en pacientes adultos mayores, mientras que el Dr. Raúl de Frutos, jefe del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Basurto, habló sobre cómo la vacunación frente a la gripe puede evitar ingresos en la UCI.

Finalmente, en la tercera mesa trató sobre otros beneficios de la vacuna frente a la gripe, el Dr. Juan Carlos García-Moncó, jefe del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Basurto, discutió si la vacunación contra la gripe puede prevenir accidentes cerebrovasculares. La Dra. Elena Galve, adjunta al Servicio de Oncología del mismo hospital, habló sobre los beneficios de la vacunación para pacientes inmunosuprimidos, y el Dr. Javier Rekondo, adjunto al Servicio de Cardiología de la OSI Bilbao Basurto, presentó evidencias sobre la prevención de enfermedades cardiovasculares gracias a la vacunación antigripal.

Estrategia de vacunación antigripal 2024

Las infecciones originadas por virus respiratorios como el Virus Respiratorio Sincitial (VRS), el virus Influenza o el virus SARS-CoV-2 representan importantes problemas de Salud Pública tanto por su incidencia como por sus implicaciones asistenciales.

Comparten varias características, como su marcado ritmo estacional, ya que tradicionalmente es durante el otoño y principios del invierno cuando su circulación es más significativa, además de su elevada capacidad de transmisión.

Por ello en Euskadi llevamos 36 años efectuando, con anterioridad a la previsible circulación de virus respiratorios, una campaña de vacunación antigripal para proteger frente a la gripe, desde 2021 contra el COVID y desde 2023 inmunizando contra el VRS a los lactantes de mayor riesgo.

La transmisión de las infecciones respiratorias entre personas se produce fundamentalmente a través de las gotitas que se dispersan al hablar, toser o estornudar. También pueden transmitirse por contacto directo, es decir, al tocar superficies contaminadas por el virus.

Por ello, las medidas preventivas que pueden minimizar su propagación son el lavado frecuente de las manos con agua y jabón, cubrirse la boca con la flexura del codo al toser o estornudar, la utilización de pañuelos desechables y la utilización de mascarilla siempre que existan síntomas compatibles con infección respi-

ratoria o se tenga contacto con personas vulnerables. Además, el estudio de la transmisión del virus SARS-CoV-2 ha puesto de manifiesto que la transmisión de la mayoría de patógenos respiratorios tiene un componente de transmisión aérea, de ahí la importancia de otra medida preventiva como es la ventilación de espacios cerrados.

Resulta imprescindible la aplicación de estas medidas, sencillas pero muy efectivas para evitar la transmisión del conjunto de infecciones respiratorias. No obstante, la única medida preventiva específica disponible hoy en día frente a la gripe y el COVID es la vacunación.

Además, es indiscutible que la vigilancia tiene una gran relevancia para la Salud Pública al posibilitar el conocimiento de la situación en la población. En Euskadi existe un sistema de vigilancia centinela de IRA (Infección Respiratoria Aguda: SARS-CoV-2, *Influenza y* otros virus respiratorios) gracias al conjunto de profesionales de Atención Primaria y que se desarrolla también en el ámbito hospitalario para los casos de IRA grave⁶.

Calendario de Inmunización a lo largo de la vida

La necesidad de estar correctamente vacunado se presenta a lo largo de toda la vida, no solo en la infancia. Destacamos cuatro razones por las que es necesario que las personas adultas revisen y completen su calendario vacunal. En primer lugar, muchas vacunas no existían en su etapa infantil. El primer calendario infantil de 1975 incluía las siguientes vacunas: difteria, tétanos y tosferina, poliomielitis oral y viruela. En segundo lugar, la cobertura vacunal no llegaba a toda la población. Se estima que, en 1965 el 70% de la población había sido vacunada frente al tétanos. Tercero, a medida que aumenta la edad la respuesta inmune disminuye, lo que se conoce como inmunosenescencia. Por último, derivado en parte del factor anterior, el riesgo de infectarse es mayor y, además, las infecciones producen cuadros más graves. La disminución de la capacidad inmune conlleva también la reactivación de infecciones que han permanecido latentes, como es el caso la varicela zóster, donde el riesgo de reactivación en forma de herpes zóster aumenta considerablemente a partir de los 50 años. En el caso de la gripe estacional surge habitualmente otra pregunta: ¿Por qué es necesario vacunarse todos los años? El principal motivo es porque la gripe es un virus que muta con facilidad lo que provoca que los antígenos que expresa en su membrana presenten diferencias notables frente a los virus con los que se ha fabricó la vacuna de la temporada anterior. La OMS realiza una vigilancia a lo largo de todo el mundo para detectar estos cambios y fabricar la vacuna que mejor se adecue a los virus gripales circulantes^{6,7}.

Prevención del virus respiratorio sincitial (VRS) en niños. ¿Acabaremos con el VRS?

El virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal agente etiológico de infección respiratoria de vías bajas y bronquiolitis a nivel mundial, se presenta con carácter

estacional de octubre a marzo y constituye uno de los principales motivos de consulta en atención primaria y urgencias pediátricas, siendo la principal causa de hospitalización pediátrica en la temporada del VRS. También se describe su impacto en la población adulta, especialmente en mayores de 65 años.

A pesar de la gran carga de enfermedad asociada al virus VRS en la actualidad no se dispone todavía una vacuna autorizada para población pediátrica y las estrategias preventivas frente al VRS se centran en anticuerpos monoclonales como medida de prevención mediante inmunización pasiva.

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano de acción prolongada que administrado en una sola inyección intramuscular al inicio de la temporada de VRS, ofrece protección durante la misma pudiendo ser coadministrado con cualquier vacuna pediátrica. Autorizado en la Unión Europea a finales de 2022 está indicado para todos los recién nacidos y lactantes, tanto sanos como de riesgo habiendo mostrado un buen perfil de seguridad y una eficacia cercana al 80% en la prevención de infecciones del tracto respiratorio inferior atendidas medicamente y en las más graves que requieren hospitalización, tanto en los ensayos clínicos preautorización como en la vida real, habiéndose alcanzado amplias coberturas y aceptación entre la población. Nirsevimab ha hecho posible que, por primera vez en la historia, disminuya la carga global de enfermedad debida al VRS en lactantes8-11.

¿Por qué es necesario la vacunación en el niño sano?

La vacuna antigripal es la forma más efectiva de prevención de la gripe. Desde la temporada 2023, tal y como recomienda la OMS, se incluye en calendario sistemático del niño sano entre 6 meses y 5 años, en base a la carga de la enfermedad en estas edades. Cada año entre el 30 y 40% de los niños se infectan, y a veces, incluso sin factores de riesgo, el episodio se complica, siendo las tasas de hospitalización asociadas a la gripe por debajo de los 5 años superiores a las de las personas entre 65 y 79 años.

Por otra parte, los niños son los principales vectores del virus en la comunidad y su vacunación confiere una importante protección indirecta en los colectivos vulnerables

Como novedad, esta temporada 2023-2024, se dispone de vacuna atenuada intranasal para la inmunización a partir de los 2 años, esta vacuna ha mostrado mejor aceptabilidad y una mayor efectividad al sumar la inmunidad de mucosas entre sus beneficios. Además, se recomienda vacunar a la embarazada para su protección y la protección indirecta del lactante, la vacunación de convivientes de menores de 6 meses hijos de mujeres no vacunadas y por supuesto, de los niños y adolescentes perteneciente a grupos de riesgo^{6,7,12-19}.

En conclusión, la vacunación antigripal está recomendada en el niño sano para su protección directa y para la protección indirecta de la comunidad.

Vacunación antigripal en pacientes mayores

La gripe es un virus fácilmente transmisible especialmente entre la población mayor, dadas sus características fisiológicas tanto por el propio envejecimiento de su sistema inmunitario como por su situación clínica en la que a menudo conviven la fragilidad, la pluripatología y la dependencia²⁰.

Además, la institucionalización de muchos de ellos por las necesidades de cuidados que precisan se suma a estos factores de vulnerabilidad frente a la infección gripal.

Por otro lado, el riesgo de complicación en los pacientes mayores es mucho mayor que en las poblaciones de menor edad, no sólo por la descompensación de sus patologías de base que frecuentemente acompaña a los cuadros respiratorios gripales, sino también por el alto riesgo de neumonía que supone para ellos (la infección por el virus de la gripe multiplica por 100 el riesgo de neumonía²¹. Esta coinfección bacteriana, conlleva además una peor evolución del cuadro respiratorio con la consiguiente necesidad de ingreso hospitalario, así como un aumento significativo de la morbimortalidad.

Estas hospitalizaciones derivadas de la gripe en las que un 40% de los pacientes tienen dos o más patologías crónicas y fragilidad clínica y hasta un 60% un grado elevado de dependencia para las actividades básicas de la vida diaria suponen además un gran impacto en la actividad asistencial ordinaria tanto de forma directa por el aumento de las necesidades asistenciales y la apertura de plantas extraordinarias de hospitalización, como de forma indirecta por la posible necesidad de reprogramación quirúrgica o de demora en otras actividades programadas tanto en atención primaria como en el segundo nivel asistencial²⁰.

La clave para minimizar este impacto en la salud de los mayores, así como en el propio sistema sanitario está en la vacunación antigripal tanto de las poblaciones de riesgo, como de sus convivientes, cuidadores y sobre todo del personal sanitario, dado que son el colectivo con mayor riesgo de transmisión del virus a pacientes vulnerables.

En conclusión, la gripe tiene un especial impacto en los adultos mayores. La coinfección asocia peor evolución y aumento de ingresos y de tasa de mortalidad. Las vacunas son seguras y efectivas y tienen un impacto positivo para evitar hospitalizaciones y muerte. La vacunación es un acto de responsabilidad con la salud propia y la de los pacientes vulnerables²².

¿Por qué seguir vacunándonos contra la gripe? Opinión desde una unidad de cuidados críticos

¿Por qué debemos seguir cada año vacunándonos contra la gripe? ¿Solo por el riesgo de que se convierta en una pandemia?

Sería una razón importante y más después de nuestra reciente experiencia con el COVID-19, pero desde nuestro punto de vista no es la principal.

La razón fundamental desde nuestro punto de vista es que la vacunación antigripal es la forma más efectiva de prevenir la enfermedad y sus complicaciones, reduciendo de forma significativa el número de hospitalizaciones y muertes. Y como consecuencia de ello se estima que se reduce hasta en un 40% el número de los ingresos en UCI de pacientes infectados por la gripe.

La gripe es una enfermedad infecciosa aguda, que afecta al aparato respiratorio y produce también una serie de síntomas generales característicos. Suele aparecer en brotes u oleadas, varias a lo largo de cada invierno, y es una enfermedad de distribución mundial.

Aunque habitualmente se trata de una enfermedad autolimitada y leve, puede adquirir mayor gravedad, y ser incluso mortal en pacientes ancianos o con enfermedades crónicas, respiratorias, cardiacas u otras.

Por ejemplo, en la temporada 2018/2019 se produjeron casi 500.000 casos leves, con 35.000 hospitalizaciones, 2.500 ingresos en UCI y más de 6.000 defunciones atribuidas a la gripe, y hay años con cifras peores.

Estos casos "graves" de gripe se producen hasta en un 50% de los casos en personas mayores de 65 años y adquieren la forma de neumonía, coinfección, síndrome de Distres respiratorio del adulto o incluso fallo multiorgánico.

La mortalidad se produce hasta en un 75% de los casos en mayores de 64 años y en un 95% de los casos fueron pacientes con factores de riesgo o comorbilidades previas.

Hay varios estudios, nacionales e internacionales realizados en diferentes temporadas de gripe, que demuestran una efectividad de la vacuna entre el 50 y el 60% para reducir la gravedad de la gripe y prevenir ingresos en unidades de crítico y complicaciones incluida la muerte.

En todos estos estudios sucede además que la cobertura vacunal de la población vulnerable se encuentra por debajo del 50%, lo que indica que el potencial impacto de aumentar la cobertura vacunal en estos grupos de riesgo podría ser muy elevado.

Cabe concluir que la evidencia científica actual sustenta que la vacunación reduce la gravedad de la gripe en caso de que se desarrolle, reduciendo de forma significativa el número de hospitalizaciones y muertes, evitando por otro lado la saturación de los recursos de unidades de cuidados intensivos que se producen de forma estacional con las diferentes oleadas²³⁻²⁷.

¿Se pueden evitar el ICTUS gracias a la vacunación?

La gripe estacional conlleva un incremento en la incidencia del ictus isquémico, probablemente como consecuencia de un estado inflamatorio y protrombótico que facilita la formación de coágulos que interrumpen la circulación arterial cerebral. Diferentes estudios han contemplado este fenómeno y han evaluado el efecto de la vacunación gripal sobre el ictus. El más reciente, realizado en España, viene a corroborar los resultados previos. La vacuna de la gripe da lugar a una reducción de un 10-15% en el riesgo de Ictus isquémico. El efecto se aprecia de forma precoz tras la vacunación y persiste

durante la estación de gripe. Afecta a ambos sexos por igual, preferentemente a aquellos con factores de riesgo vascular, y tanto a menores como mayores de 65 años. Tiene una cierta especificidad, pues dicho efecto no se observa tras la vacunación del neumococo, por ejemplo.

La reducción del Ictus isquémico, una de las principales causas de mortalidad adulta en nuestro medio, representa un argumento adicional a los numerosos que aconsejan la vacunación anual frente a la gripe estacional²⁸.

Vacunación antigripal en pacientes inmunocomprometidos

En pacientes inmunocomprometidos en los que las infecciones cursan con mayor morbimortalidad, la vacunación es una medida preventiva esencial ya que disminuye la gravedad del cuadro y su letalidad.

En pacientes oncológicos, donde el sistema inmune está comprometido por múltiples factores (la propia enfermedad, los tratamientos, senescencia etc..), las infecciones son uno de los procesos más prevalentes que deterioran el estado general y ponen en riesgo la vida del paciente. Además, hacen que se suspendan o retrasen los tratamientos específicos para el cáncer, lo que puede comprometer su eficacia.

La recomendación general de vacunación estacional (gripe y COVID) en estos pacientes debe ser la norma. No existe un "momento" idóneo para la administración vacunal, pero los estudios indican que la administración de las mismas en los días cercanos al inicio del tratamiento o ciclo presentan mayor tasa de respuesta y menos efectos adversos. Se recomienda también vacunar a los principales cuidadores del paciente con cáncer, tanto profesionales sanitarios como familiares para intentar crear un "cinturón de inmunes" en los más cercanos²⁹⁻³⁴.

¿Vacunarse frente a la gripe previene enfermedades cardiovasculares?

Está ampliamente demostrado que la infección por el virus de la gripe aumenta claramente la incidencia de enfermedades cardiovasculares aumentando las tasas de infarto agudo de miocardio, descompensaciones de insuficiencia cardíaca crónica e incluso incidencia de fibrilación auricular.

Frente a ello, la vacunación anual contra la gripe ha demostrado de manera estadísticamente significativa tras ajustar diferentes factores de confusión, que disminuye la incidencia de infarto agudo de miocardio en población sana, incluyendo en el análisis de subgrupos por edad, sexo y riesgo cardiovascular basal, así como en el periodo estacional como al año de seguimiento.

Analizando el impacto de la vacuna frente a la gripe en población que ha sufrido ya de algún evento cardiovascular previo, se ha demostrado que disminuye la incidencia del evento mayor combinado de muerte, infarto no mortal, necesidad de nueva revascularización e ictus.

El conjunto de toda esta evidencia ha hecho que se adopte una recomendación generalizada en las guías de práctica clínica, por tanto, de vacunar a todos los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular con el fin de mejorar su pronóstico. Por lo tanto, recordar que es nuestra obligación como profesionales sanitarios ofrecer consejo al respecto en cada contacto médico del paciente, y de esa manera, lograr aumentar las tasas de vacunación en esta población de riesgo³⁵⁻³⁸.

Bibliografía

- 1. Caini S, Meijer A, Nunes MC, Henaff L, Zounon M, Boudewijns B, Del Riccio M, Paget J. Probable extinction of influenza B/Yamagata and its public health implications: a systematic literature review and assessment of global surveillance databases. Lancet Microbe. 2024 Aug;5(8):100851. doi: 10.1016/S2666-5247(24)00066-1.
- Liang Y. Pathogenicity and virulence of influenza. Virulence. 2023;14(1):2223057. doi: 10.1080/21505594.2023.2223057.
- Ledford H. Is bird flu spreading among people?
 Data gaps leave researchers in the dark. Nature.
 2024 Sep 19. doi: 10.1038/d41586-024-03089-8.
- Gripe (aviar y otras gripes de origen zoonótico). [Internet]. [Consulta 15/11/2024]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic)
- 5. Influenza A(H1N1) variant virus- Viet Nam. [Internet]. [Consulta 15/11/2024]. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-D0N532
- Manual inmunizaciones de Euskadi. [Internet]. [Consulta 27/11/2024] Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/manual_vacunaciones/es_def/adjuntos/MANUAL-VACUNACIONES-2024.pdf
- Eustat. [Internet]. [Consulta el 15/10/2024]
 Disponible en https://www.eustat.eus/indic/indicadoresgraficosvista.aspx?idgraf=11680&opt=1&tema=268.
- 8. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, et al. RESCEU Investigators. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. Lancet Respir Med. 2023 Apr;11(4):341-353. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00414-3.
- Flores-González JC, Mayordomo-Colunga J, Jordan I, Miras-Veiga A, Montero-Valladares C, Olmedilla-Jodar M, et al. Prospective Multicentre Study on the Epidemiology and Current Therapeutic Management of Severe Bronchiolitis in Spain. Biomed Res Int. 2017;2017:2565397. doi: 10.1155/2017/2565397.
- 10. Surie D, Yuengling KA, DeCuir J, Zhu Y, Gaglani M, Ginde AA, et al. Disease severity of respiratory syncytial virus compared with COVID-19 and influenza among hospitalized adults aged ≥60 years. IVY Network, 20 U.S. States, February 2022-May 2023. MMWR. 2023;72:1083–8.

- 11. Kampmann B, MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464. doi: 10.1056/NEJ-Moa2216480.
- 12. World Health Organization. (2012). [Internet]. [Consulta 27/11/2024] Vaccines against influenza WHO position paper November 2012 = Note de synthèse de l'OMS concernant les vaccins antigrippaux novembre 2012. Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire, 87 (47), 461 476. Disponible en: https://iris.who.int/hand-le/10665/241993
- 13. Grupo de trabajo de Recomendaciones de Vacunación frente a gripe en población infantil de 6 a 59 meses de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, octubre 2022. [Internet] [Consultado el 28/11/2024] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones vacunacion gripe PoblacionInfantil.pdf
- 14. Álvarez Aldeán J, Álvarez García FJ, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, lofrio de Arce A, Navarro Gómez ML, e tal. Comité Asesor de Vacunas e inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia, recomendaciones2024-2025. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV AEP). An Pediatr (Barc).2024;100:438-47. DOI:10.1016/j.anpedi.2024.04.012.
- 15. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG): Gripe, COVID-19 y VRS. SIVIRA. Semana 14/2024 (del 1 de abril al 7 de abril del 2024). Disponible en: https://docsivira.isciii.es/informe_semanal_SiVIRA_202437.
- 16. Vigilancia epidemiológica de la Comunidad Autónoma Vasca. Disponible en: https://www.euskadi.eus/infeccion-respiratoria-aguda-ira/web01-a3iras/es/
- 17. Charu V, Viboud C, Simonsen L, Sturm-Ramirez K, Shinjoh M, Chowell G, et al. Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. PLoS One. 2011;6(11):e26282. doi: 10.1371/journal. pone.0026282.
- 18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Fluenz Tetra. [Internet]. [Consulta 27/11/2024] . Disponible

en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113887003/FT_113887003.html.pdf.

- 19. Pérez-Gimeno G, Mazagatos C, Lorusso N, Basile L, Martínez-Pino I, Corpas Burgos F, et al. The SiVIRA group. Effectiveness of influenza vaccines in children aged 6 to 59 months: a testnegative case–control study at primary care and hospital level, Spain 2023/24. Euro Surveill. 2024;29(40):pii=2400618. doi:10.2807/1560-7917.ES.2024.29.40.2400618
- 20. Conrad A, Valour F, Vanhems P. Burden of influenza in the elderly: a narrative review. Curr Opin Infect Dis. 2023;36(4):296-302. doi: 10.1097/QCO.0000000000000931.
- 21. Heo JY, Song JY, Noh JY, Choi MJ, Yoon JG, Lee SN, Cheong HJ, Kim WJ. Effects of influenza immunization on pneumonia in the elderly. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(3):744-749. doi: 10.1080/21645515.2017.1405200.
- 22. Tanner AR, Dorey RB, Brendish NJ, Clark TW. Influenza vaccination: protecting the most vulnerable. Eur Respir Rev. 2021;30(159):200258. doi: 10.1183/16000617.0258-2020.
- 23. Sistema de Vigilancia de la gripe en España. Impacto de la gripe en España. Temporada 2019-20. Internet. Consultado el 28/11/2024. Disponible en: https://vgripe.isciii.es/inicio.do;jsessionid=D37DE660CAE0D4A4BC50AE6DCD4739E4v
- 24. Foppa IM, Cheng PY, Reynolds SB, Shay DK, Carias C, Bresee JS, Kim IK, Gambhir M, Fry AM. Deaths averted by influenza vaccination in the U.S. during the seasons 2005/06 through 2013/14. Vaccine. 2015;33(26):3003-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.02.042.
- 25. Bonmarin I, Belchior E, Lévy-Bruhl D. Impact of influenza vaccination on mortality in the French elderly population during the 2000-2009 period. Vaccine. 2015;33(9):1099-101. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.023.
- 26. Mangas-Moro A, Zamarrón E, Carpio C, Álvarez-Sala R, Arribas-López JR, Prados C; Seasonal Flu Working Group of La Paz University Hospital. Influenza vaccination mitigates severe complications in hospitalized patients: A ten-year observational study, Spain, 2009-2019. Am J Infect Control. 2024;52:563-569. doi: 10.1016/j. ajic.2023.11.009.
- 27. Platas-Abenza G, Guerrero-Soler M, de Fatima Silva-Afonso R, Gallardo-Rodriguez P, Gil-Sánchez F, Escribano- Cañadas I, et al. Efectividad de la vacuna antigripal para prevenir casos graves de gripe. Temporada 2022/2023. Enfer. Inf. Microbiol. Clin. 2024; 42:140-145. DOI: 10.1016/j. eimc.2023.12.001
- 28. Rodríguez-Martín S, Barreira-Hernández D, Gil M, García-Lledó A, Izquierdo-Esteban L, De Abajo F. Influenza Vaccination and Risk of Ischemic

- Stroke: A Population-Based Case-Control Study. Neurology. 2022;99(19):e2149-e2160. doi: 10.1212/WNL.00000000000201123.
- 29. Fariñas F. Guia de vacunación del paciente Oncohematologico. 1ª edición, 2023. Editorial Amazing Books; 2023. ISBM: 978-84-19792-01-3.
- 30. Chong CR, Park VJ, Cohen B, Postow MA, Wolchok JD, Kamboj M. Safety of Inactivated Influenza Vaccine in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Clin Infect Dis. 2020;70(2):193-199. doi: 10.1093/cid/ciz202
- 31. Wumkes ML, van der Velden AM, Los M, Leys MB, Beeker A, Nijziel MR, et al. Serum antibody response to influenza virus vaccination during chemotherapy treatment in adult patients with solid tumours. Vaccine. 2013; 31(52):6177-84. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.053.
- 32. Zheng Y, Chen Y, Yu K, Yang Y, Wang X, Yang X, et al. Fatal Infections Among Cancer Patients: A Population-Based Study in the United States. Infect Dis Ther. 2021; 10:871-895. doi: 10.1007/s40121-021-00433-7.
- 33. Spagnolo F, Boutros A, Croce E, Cecchi F, Arecco L, Tanda E, Pronzato P, et al. Influenza vaccination in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: A systematic review. Eur J Clin Invest. 2021; 51:e13604doi: 10.1111/eci.13604.
- 34. Keam B, Kim MK, Choi Y, Choi SJ, Choe PG, Lee KH, et al. Optimal timing of influenza vaccination during 3-week cytotoxic chemotherapy cycles. Cancer. 2017;123:841-848. doi: 10.1002/cncr.30468.
- 35. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, Udell JA, Rosamond W, Temte J,et al. Association of Influenzalike Illness Activity With Hospitalizations for Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA Cardiol. 2019; 4:363-369. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0549.
- 36. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Barreira D, Rodríguez-Miguel A, Fernández-Antón E, Gil M,et al. Influenza vaccine and risk of acute myocardial infarction in a population-based casecontrol study. Heart. 2022; 108:1039-1045. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319754.
- Fröbert O, Götberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR, et al. JInfluenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. Circulation. 2021; 144:1476-1484. doi: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.121.057042.
- 38. Chang TY, Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, Chung FP, Liao JN, et al. The association between influenza infection, vaccination, and atrial fibrillation: A nationwide case-control study. Heart Rhythm. 2016; 13:1189-94. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.01.026

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Méd de Bilbao. 2024;121(4):202-214

Las preguntas más frecuentes sobre la vitamina D

Cabanillas-Paredes Montserrata, Casado-Burgos Enriqueb

(a) Residente de Reumatología. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell, España (b) Jefe de Sección de Reumatología. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell, España

Recibido el: 1 de diciembre de 2024; aceptado el 19 de diciembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Vitamina D.
Calcifediol.
Colelcaciferol.
Deficiencia.
Insuficiencia.
Osteoporosis.
Extraesqueléticos.
Suplementación.

Resumen:

La vitamina D es una hormona implicada en múltiples acciones en nuestro organismo, siendo su función principal la homeostasis del calcio y fósforo y la mineralización del esqueleto. La vitamina D también tiene funciones extraesqueléticas a nivel del sistema cardiovascular, de la inmunidad y de otros tejidos y sistemas. Su fuente principal de obtención es la síntesis cutánea a través de la radiación ultravioleta B (UVB), por lo que, ante los cambios en el estilo de vida de la sociedad, el déficit de vitamina D es cada vez más prevalente. Los niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D según la mayoría de sociedades científicas se sitúan por encima de 30 ng/mL. El cribado es recomendable en poblaciones con factores de riesgo de déficit, como los pacientes con osteoporosis, embarazadas, lactantes, población de edad avanzada o con riesgo de caídas, entre otros. El déficit de vitamina D se ha relacionado con un mayor riesgo de osteoporosis y de fractura, un mayor riesgo de caídas, además de otras patologías como las infecciones, algunas enfermedades inmunomediadas, y patología cardiovascular. La suplementación con colecalciferol o calcifediol es con frecuencia necesaria para alcanzar y mantener niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D y ha demostrado efectos beneficiosos en la osteoporosis y la reducción del riesgo de fractura. Sin embargo, cuando se analizan los beneficios extraequeléticos de la suplementación, los datos publicados son más controvertidos, debido principalmente a la heterogeneidad de los estudios. Calcifediol es seguro, más eficaz y rápido que colecalciferol en todas las poblaciones. Por sus características es además especialmente útil en pacientes con obesidad, enfermedad hepática o malabsorción intestinal.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

D Bitaminari buruzko galderarik ohikoenak

Laburpena

D bitamina gure organismoan ekintza askotan inplikatutako hormona bat da, kaltzio eta fosforoaren homeostasia baita eskeletoaren mineralizazioa mantentzea bere funtzio nagusiak izaten. D bitaminak eskeletoz kanpoko funtzioak ere baditu: sistema kardiobaskularrean, immunitatean eta beste ehun eta sistema batzuetan. B bitamina erradiazio ultramorearen bidezko larruazalean sortzen da; beraz, gizartearen bizimoduaren aldaketen eraginez, D bitaminaren eza gero eta nagusiagoa da. Elkarte zientifiko gehienen arabera, 25-hidroxivitamina D maila optimoak 30 ng/mL-tik gorakoak dira. Baheketa gomendagarria da defizit-arriskuko faktoreak dituzten populazioetan, hala nola osteoporosia duten pazienteetan, haurdunetan, bularreko haurretan, adin handiko populazioetan edo erortzeko arriskua dutenetan, besteak beste. D bitaminaren urritasunak zerikusia izan du osteoporosia eta hezur haustura arrisku handiagoarekin, erortzeko joera handiagoarekin eta beste patologia batzuekin, hala nola infekzioekin, gaixotasun immunomediatu batzuekin eta patologia kardiobaskularrekin. Askotan, kolekalziferol edo kaltzifediol bidezko suplementazio hartzea beharrezkoa da 25-hidroxivitamina D maila optimoak lortu eta mantentzeko, osteoporosian ondorio onuragarriak prebenitzeko eta hezur hausturen arriskua gitxitzeko. Hala ere, gehigarriaren eskeletoz kanpoko onura aztertzen denean, argitaratutako datuak eztabaidagarriagoak dira, batez ere azterlanen heterogeneotasunagatik. Kaltzifediola segurua da, kolekalziferola baino eraginkorragoa eta azkarragoa populazio guztietan. Dituen ezaugarriengatik, bereziki erabilgarria da obesitatea, gibeleko gaixotasuna edo hesteetako malabsortzioa duten pazienteentzat.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

D bitamina.
Kaltzifediol.
Kolecalziferol.
D bitamin eza.
Osteoporosia.
Eskeletoz kanpoko funtzioa.
Suplementazioa.

The most frequently asked questions about vitamin D

Abstract:

Vitamin D is a hormone involved in multiple actions, being its main function calcium and phosphorus homeostasis and mineralization of the skeleton. Vitamin D also has extraskeletal functions on cardiovascular, immune and other tissues or systems. The main source of vitamin D is cutaneous synthesis through ultraviolet B (UVB) radiation, so given the changes in society's lifestyle, vitamin D deficiency is increasingly prevalent. The optimal levels of 25-hydroxyvitamin D according to most scientific societies are above 30 ng/mL. Screening is recommended in populations with risk factors for deficiency, such as patients with osteoporosis, pregnant women, nursing infants, elderly population or those at risk of falls, among others. Vitamin D deficiency has been associated with higher risk of osteoporosis and fracture, higher risk of falls, as well as other pathologies such as infections, some immune-mediated diseases, and cardiovascular diseases. Supplementation with cholecalciferol or calcifediol is often necessary to achieve and maintain optimal levels of 25-hydroxyvitamin D and has shown beneficial effects on osteoporosis and fracture risk reduction. However, when analysing the extraskeletal benefits of supplementation, the published data are more controversial, mainly due to the heterogeneity of the studies. Calcifediol is safe and more effective and faster than cholecalciferol in all populations. Due to its characteristics, it is also especially useful in patients with obesity, liver disease or intestinal malabsorption.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Vitamin D.
Calcifediol.
Cholecalciferol.
Deficiency.
Insufficiency.
Osteoporosis.
Extraskeletal.
Supplementation.

¿Qué es la vitamina D y de dónde la obtenemos?

En torno a 1919, Sir Edward Mellanby, bioquímico y farmacólogo británico, descubrió que el raquitismo se podía prevenir con el aceite de hígado de bacalao en la dieta, aunque fue en 1922 cuando el investigador Elmer McCollum demostró que este factor antirraquítico era diferente al resto de vitaminas descubiertas (A, B y C), y al ser la cuarta vitamina en describirse, se denominó vitamina D^1 .

La vitamina D, en realidad, es una hormona dentro de un sistema endocrino, el sistema endocrino de la vitamina D (SEVD). Se sabe que la vitamina D actúa regulando la transcripción de más de 200 genes (equivalente a más del 3% del genoma) a través de su interacción con su receptor, el receptor de la vitamina D (VDR), dando lugar a acciones en múltiples órganos y sistemas, de forma endocrina, autocrina y paracrina².

La fuente principal de la que obtenemos la vitamina D (80-90% del total), es a través la radiación solar ultravioleta B (UVB), que transforma el 7-dehidrocolesterol de la piel en vitamina D3 o colecalciferol. Tan solo un 10-20% de la vitamina D proviene de los alimentos, ya sea en forma de colecalciferol mayoritariamente, o

también de ergocalciferol (isoforma también conocida como "vitamina D2", presente en pequeñas cantidades en alimentos de origen vegetal)³. Los ácidos grasos del pescado representan la fuente más rica de vitamina D (Tabla I)⁴. Los huevos, la mantequilla, los lácteos, el hígado y otras vísceras son también alimentos con alto contenido en vitamina D⁵.

El colecalciferol sigue siendo una forma inactiva de vitamina D, por lo que aún debe sufrir algunos pasos metabólicos. El primer paso se produce en el hígado mediante la enzima 25-hidroxilasa, que da lugar a la 25-hidroxivitamina D3, calcifediol o calcidiol. El calcifediol es la prohormona que, por sus características moleculares, que describiremos más adelante, constituye el indicador de la concentración de vitamina D. En el riñón se produce la segunda hidroxilación, mediante la acción de la enzima 1-alfa-hidroxilasa, que transforma el calcifediol en 1,25-dihidroxivitamina D3 o calcitriol, que es la forma activa de la vitamina D, para dar lugar a sus acciones endocrinas (Figura 1). Este último paso está regulado por la hormona paratiroidea (PTH) y la hipofosfatemia, que estimulan la producción de calcitriol; y por el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), que la

Vitamina D nor 100 ar

Tabla IContenido de vitamina D según alimento, modificado de Casado et al.⁴

	vitamina D por 100 gr
Lácteos y derivados	
Queso	0,17 – 1,2 μg (6,8 – 48 UI)
Yogur	0,2 – 1 μg (8 - 40 UI)
Leche de vaca entera	0,3 μg (12 UI)
Huevos y derivados	
Huevos de gallina	2 – 11,4 µg (80 – 456 UI)
Cárnicos y derivados	
Pulmón (cordero-ternera)	11 – 12 μg (440 – 480 UI)
Jamón cocido	0,7 – 0,9 μg (28 – 36 UI)
Pollo, conejo	0,2 – 0,4 μg (8 – 16 UI)
Pescados, moluscos, crustáceos y derivados	
Atún, bonito, arenque ahumado y congrio	3,5 – 34 µg (140 – 1.360 UI)
Salmón ahumado y langostino	18 – 19 μg (720 – 760 UI)
Palometa, jurel, breca, dorada y salema	14 – 16 μg (560 – 640 UI)
Sardina, salmón, perca, boquerón, pez espada y bacalao	7 – 8 μg (280 – 320 UI)
Grasas y aceites	
Aceite de hígado de bacalao	210 µg (8.400 UI)
Margarina	2,5 - 3,8 µg (100 - 152 UI)
Cereales y derivados	
Cereales (trigo, arroz, maíz, muesli)	4 – 8 μg (160 – 320 UI)

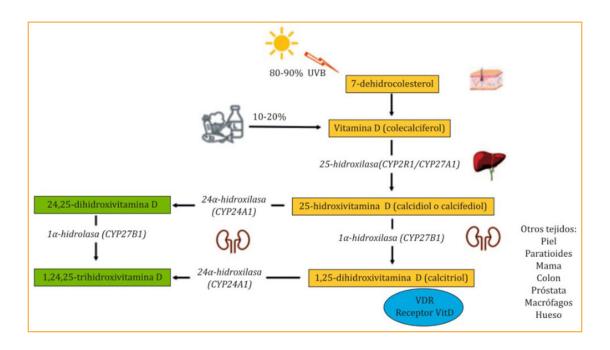


Figura 1. Síntesis y metabolismo de la vitamina D, extraída de Casado et al.4

inhibe⁴. Esta segunda hidroxilación también tiene lugar en múltiples células, tejidos y órganos, como las células del sistema inmunológico o la piel entre otros, para sus acciones auto/paracrinas, aunque su regulación a este nivel no es bien conocida.

¿Cuáles son las funciones principales de la vitamina D?

La acción principal del SEVD es regular la homeostasis del calcio y del fosforo, elementos fundamentales para la mineralización del esqueleto. Para ello la vitamina D tiene acciones en el intestino, aumentando la absorción de calcio y fósforo; a nivel renal, incrementando la reabsorción tubular de ambos minerales; a nivel de las paratiroides, inhibiendo la secreción de PTH, y por lo tanto inhibiendo la resorción ósea con menor salida de calcio del hueso; y a nivel del propio tejido óseo, regulando la diferenciación de osteoclastos y osteoblastos, así como la producción de proteínas reguladoras de la mineralización⁶.

Más allá de esta función principal, se han descrito acciones de la vitamina D en otros órganos y tejidos diana, ya que tanto el VDR como la 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1) están presentes de forma ubicua en muchas estirpes celulares. Esto da lugar a los conocidos como efectos extraesqueléticos de la vitamina D. A nivel muscular, se ha visto que la vitamina D puede tener un papel beneficioso, tanto a nivel de resistencia como del mantenimiento de la masa muscular, por sus acciones tanto genómicas como no genómicas en la proliferación y diferenciación de los miocitos⁷. De hecho, se ha relacionado el déficit de vitamina D con la debilidad muscular y el riesgo de caídas. Se conoce que la vitamina D participa en la vía Wnt/beta catenina, la cual influye en la re-

ducción de la síntesis de prostaglandinas inflamatorias, pudiendo así modular la angiogénesis y la proliferación celular tumoral. También se ha relacionado la vitamina D tanto con la inmunidad innata como la adquirida, activando la transcripción de péptidos antimicrobianos, y regulando la proliferación y diferenciación de linfocitos T cooperadores hacia un estado de tolerancia inmune. La vitamina D también parece tener un efecto protector cardiovascular. Estudios en animales knockout para el VDR mostraron aumento de la trombogénesis y calcificación vascular, así como aumento en la producción de renina y angiotensina II, lo que conduce a hipertensión arterial8. Por tanto, se sugiere que la vitamina D participa en la regulación de la presión arterial al disminuir la expresión del gen de la renina. Además, la 1,25-dihidroxivitamina D tiene acción directa en el cardiomiocito, la fibra lisa muscular y las células endoteliales vasculares estimulando la actividad de la ATPasa del calcio (9). Por último, hay estudios que correlacionan una participación de la vitamina D en el riesgo de diabetes y síndrome metabólico. Esto podría ser explicado porque el VDR se expresa en las células beta pancreáticas, y la vitamina D estimula la secreción de insulina¹⁰.

¿Cuáles son los niveles deseables en sangre de 25-hidroxivitamina D?

El metabolito que refleja el status nutricional de vitamina D del organismo es la 25-hidroxivitamina D, por ello, no se debe solicitar para tal propósito niveles de vitamina D3 ni de 1,25-dihidroxivitamina D.

Aunque no existe consenso sobre cuáles deben ser los niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D, parece que niveles entre 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L) se consideran insuficientes por la mayoría de sociedades y orga-

nizaciones; y si los niveles son inferiores a 20 ng/mL se habla de deficiencia, definiéndose como deficiencia severa cuando los niveles son inferiores a 10 ng/mL. La *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral* (SEIOMM) establece para población general unos niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D entre 25-50 ng/mL².

En pacientes con osteoporosis o con riesgo de fractura se sugiere mantener concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D por encima de 30 ng/mL. A pesar de que no se consideran niveles tóxicos hasta que se superan los 150 ng/mL (11), parece que niveles por encima de 50-60 ng/mL no parecen aportar un claro beneficio. Con estas consideraciones el rango óptimo de 25-hidroxivitamina D en pacientes con osteoporosis según la SEIOMM es de 30-50 ng/mL⁴.

¿A quién debemos medir los niveles de 25-hidroxivitamina D?

No se recomienda realizar un cribado de niveles de 25(OH)D de forma sistemática en la población general, pues no es eficiente. Sí que se recomienda hacerlo en población con factores de riesgo de déficit de vitamina D y en pacientes con osteoporosis o riesgo de caídas⁴.

Entre los factores intrínsecos que influyen en los niveles de 25-hidroxivitamina D podemos destacar la raza y la edad. Las personas con mayor pigmentación cutánea (raza no caucásica) poseen más riesgo de sufrir déficit de vitamina D porque la radiación ultravioleta tiene menor penetración. Por otro lado, la gente mayor tiene menor capacidad de síntesis y de hidroxilación de la vitamina D, además de presentar con frecuencia otros factores que se asocian a niveles bajos de esta vitamina como el sedentarismo o la menor exposición solar⁴.

También hay factores modificables que se asocian a déficit de vitamina D, como el tabaquismo, la desnutrición, los síndromes de malabsorción y la obesidad (especialmente la abdominal), dado que se produce un secuestro de los metabolitos más lipofílicos de vitamina D, como el colecalciferol, en el tejido adiposo¹¹.

Se debe incluir también en el cribado pacientes que toman de forma crónica fármacos que interfieren en la vía metabólica de la vitamina D, como los glucocorticoides, antiepilépticos, antifúngicos y antirretrovirales, y los que padecen enfermedades que podrían alterar la síntesis de vitamina D como son la hepatopatía crónica y la insuficiencia renal⁴.

También se recomienda el cribado de niveles de 25-hidroxivitamina D en embarazadas y lactantes, dada la alta prevalencia de déficit en estas poblaciones y la relación que existe, según algunos estudios, entre la resistencia a la insulina durante el embarazo y el desarrollo esquelético fetal¹².

Sin duda, es imprescindible valorar el estado de los niveles de 25-hidroxivitamina D en los grupos poblacionales con riesgo de fractura, como los pacientes con osteoporosis, y pacientes con caídas frecuentes, con debilidad muscular y antecedente de fractura por fragilidad⁴.

Finalmente, hay que recordar que existe una clara estacionalidad de los niveles de 25-hidroxivitamina D, siendo más prevalente el déficit en los meses de invierno y primavera (noviembre-mayo) respecto a los de verano y otoño (junio-octubre)¹³. Esto es importante porque un paciente con niveles insuficientes en verano es probable que tenga niveles más deficitarios en invierno o primavera.

¿Por qué hay tanta población con niveles bajos de 25-hidroxivitamina D?

El déficit de vitamina D es un problema de salud mundial constituyendo una auténtica pandemia. Incluso en países desarrollados con suficiente sol y disponibilidad de alimentos enriquecidos con esta vitamina se ha descrito una elevada prevalencia de déficit de vitamina D^{13,14}.

Hay múltiples estudios en la literatura que estiman prevalencias variables, debido a diferencias en la población de estudio, la estación del año o los niveles definidos como deficitarios.

Se estima que, a nivel mundial, entorno a mil millones de personas tendrían deficiencia de vitamina D, y que un 30-50% de la población cumpliría criterio de insuficiencia¹⁵⁻¹⁷. Por otra parte, una revisión sistemática que analizaba más de 100 estudios destacó la prevalencia de este problema sobre todo en mujeres de Oriente Medio, con prevalencias entorno al 50-70%, y la falta de datos en población infantil y adolescente a nivel mundial¹⁸.

A nivel europeo, un estudio de análisis estandarizado con una muestra total de 55.844 individuos mostró, usando la definición de la *US Endocrine Society* sobre deficiencia de vitamina D (niveles inferiores a 50 nmol/L o 20 ng/mL), una prevalencia del 40,4%¹³.

Un estudio español realizado a nivel de Atención Primaria, que incluía 21.490 pacientes de todas las edades de la comunidad de la Rioja con sospecha clínica de riesgo de déficit de vitamina D, mostró resultados comparables a varios estudios de otras subpoblaciones en España. Más de dos tercios de la población presentaba deficiencia de vitamina D (< 12 ng/mL; 30,9 %) o insuficiencia (<20 ng/mL; 32,8%), con predominio de hombres respecto a mujeres (67,1% vs 62,6%; p <0,001), con peores niveles séricos en invierno, y con aumento de la prevalencia a partir de los 75 años (72,6%). Si se consideraba el criterio estricto de la *US Endocrine Society* para definir insuficiencia (<30 ng/mL), la prevalencia ascendía hasta el 92,7%¹⁴.

La baja exposición solar es probablemente uno de los principales motivos por los que existe una tan elevada prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D. Los hábitos laborales y de ocio son cada vez más de interior, por lo que incluso en países con considerables horas de sol al año como es España, existe una elevada prevalencia de déficit de vitamina D. Otro de los motivos es el cambio en los hábitos alimenticios, con un menor consumo de lácteos y otros productos ricos en vitamina D, y mayores índices de

obesidad en los últimos años, condición que como hemos visto conduce a un secuestro de la vitamina D, con reducción de su biodisponibilidad¹³. El mayor uso de cremas solares, la toma de fármacos como corticoides o antiepilépticos o la creciente incidencia de enfermedades autoinmunes sin duda contribuyen a la elevada prevalencia del déficit de vitamina D¹9. En la tabla II se detallan los principales factores de riesgo y/o enfermedades asociadas a la hipovitaminosis D.

¿Qué riesgo presentan los pacientes con niveles bajos de 25-hidroxivitamina D?

Los pacientes con niveles bajos de 25-hidroxivitamina D presentan mayor riesgo de osteoporosis y de fracturas; o incluso de osteomalacia en adultos o de raquitismo en niños si los niveles son muy bajos y mantenidos durante años. Dos metaanálisis recientes que incluyeron más de 50.000 adultos demostraron que niveles bajos de 25-hidroxivitamina D se asocian a un riesgo aumentado de fractura global y fractura de cadera^{20,21}.

Asímismo, la hipovitaminosis D se ha relacionado en numerosos estudios observacionales de forma directa con una mayor debilidad muscular y con el riesgo de caídas, especialmente en la población anciana²².

En los últimos años se ha producido un crecimiento exponencial de estudios que demuestran que el déficit de vitamina D se asocia con una mayor prevalencia e incidencia de múltiples enfermedades, más allá de las musculo-esqueléticas.

Por ejemplo, el déficit de vitamina D se ha asociado con enfermedades en las que de alguna manera interviene el sistema inmune, como son las infecciones y las enfermedades autoinmunes.

Un metaanálisis con más de 10.000 individuos mostró que la vitamina D podría tener un papel protector en las infecciones respiratorias²³; y otro metaanálisis encontró un riesgo significativamente mayor de desarrollar tuberculosis activa en pacientes con déficit de vitamina D²⁴.

Entre las enfermedades autoinmunes, en la que ha sido más estudiada la asociación con el déficit de vitamina D es la artritis reumatoide (AR). Hay estudios que relacionan el déficit de vitamina D con una mayor incidencia y prevalencia de la enfermedad, aunque son estudios con algunas limitaciones. La mayoría de los estudios no tienen en cuenta la exposición solar y muchas veces se basan sólo en la toma en la dieta de vitamina D. Por otro lado, hay que tener en cuenta el carácter multifactorial del desarrollo de la AR, así como la his-

Tabla II

Factores de riesgo y/o enfermedades asociadas a hipovitaminosis D, modificado de Casado et al.4

Raza no caucásica

Osteoporosis y/o fracturas por fragilidad

Debilidad muscular, caídas frecuentes

Edad avanzada

Tabaquismo, consumo de alcohol

Obesidad, desnutrición

Insuficiencia renal o hepática

Fármacos que interfieren con el citocromo P450: glucocorticoides, antiepilépticos, antirretrovirales, etc.

Embarazo, lactancia

Raquitismo, osteomalacia o enfermedad de Paget

Hipo e hiperparatiroidismo

Institucionalizados, excasa exposición solar

toria natural de la enfermedad, incluyéndose pacientes en diferentes fases de la misma, desde la fase preclínica hasta las formas más evolucionadas²⁵. Es destacable sobre este tema un metaanálisis que incluía 3 cohortes con más de 215.757 sujetos, que concluyó que los participantes en el grupo de mayor consumo de vitamina D presentaba una reducción de un 24,2% del riesgo de incidencia de AR respecto a los de menor toma de vitamina D²⁶. Otro ejemplo es el de Merlino et al. que observaron en una cohorte prospectiva que las mujeres en el tercil más alto de ingesta de vitamina D tenía un 33% de menos riesgo de desarrollar AR en comparación con las que se situaban en el tercil más bajo²⁷.

Por otro lado, algunos estudios han descrito la asociación del déficit de vitamina D con una mayor actividad de la enfermedad. Un metaanálisis de 24 estudios encontró niveles más bajos de 25-hidroxivitamina D en pacientes con AR respecto a los controles, y una relación inversa entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y la actividad de la enfermedad medida por DAS28 y PCR²⁸.

Otros estudios de cohortes han relacionado el déficit de vitamina D con el lupus eritematoso sistémico (LES) y la actividad de la enfermedad, pero con resultados que deben tomarse con cierta cautela, dada la presencia de factores de confusión, como la baja exposición solar de la mayoría de estos pacientes. Dos estudios de cohortes asiáticos relacionaron de forma inversa los niveles de 25-hidroxivitamina D y la actividad del LES, mediada por SLEDAI^{29,30}. Otra enfermedad estudiada ha sido la espondiloartritis, en la que un metaanálisis encontró que la vitamina D podría tener un papel modulador de la actividad inflamatoria. En lo que respecta a la artritis psoriásica, el síndrome de Sjögren y la esclerosis sistémica, hay resultados contradictorios³¹.

También se ha descrito que el déficit de vitamina D es frecuente en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y que se asocia de forma independiente con la actividad de la enfermedad y con marcadores de inflamación intestinal³²⁻³⁴. Estos hallazgos se podrían explicar por el papel que juega la vitamina D en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal y de la microbiota^{35,36}.

Otras enfermedades autoinmunes claramente asociadas con el déficit de vitamina D son la esclerosis múltiple y la diabetes tipo 1^{37} .

También la diabetes tipo 2 se ha asociado con los niveles de 25-hidroxivitamina D. Un metaanálisis reciente estima un 40% de menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en el grupo de sujetos con mayores niveles de 25-hidroxivitamina D respecto a los que tenían niveles más bajos³⁸.

Otras de las patologías claramente asociadas con el déficit de vitamina D son las cardiovasculares. En algunos estudios se ha descrito un incremento del riesgo en torno a 1,5 veces de hipertensión e hipertrigliceridemia³⁹, y en otros un mayor riesgo de infarto de miocardio y mortalidad^{40–44}.

Finalmente, se han publicado algunos datos de asociación del déficit de vitamina D con diferentes tipos de

cáncer, aunque estos son inconsistentes. Sin embargo, numerosos estudios in vitro y preclínicos sí que muestran resultados incipientes en cuanto a asociación al riesgo de cáncer, sobre todo de colon³⁷.

¿Qué metabolitos de vitamina D se pueden utilizar para tratar el déficit de vitamina D? ¿Qué diferencias hay entre colecalciferol y calcifediol?

Los metabolitos disponibles para poder realizar una suplementación con vitamina D son principalmente colecalciferol y calcifediol. También existe ergocalciferol, un metabolito de vitamina D de origen vegetal, pero su uso es muy escaso en nuestro medio.

También están comercializados calcitriol y alfacalcidol, que únicamente se usan de forma limitada en situaciones especiales por su potencia, semivida corta y necesidad de monitorización estrecha⁴.

Calcifediol y colecalciferol son dos metabolitos del sistema endocrino de la vitamina D molecularmente muy similares, dado que calcifediol es la molécula que se obtiene de la hidroxilación de colecalciferol. De hecho, únicamente se diferencian en un grupo hidroxilo en el carbono 25, que está presente en calcifediol. Esta pequeña diferencia molecular, sin embargo, confiere a calcifediol una serie de ventajas frente a colecalciferol.

En primer lugar, es una forma más activa de vitamina D, a tan solo un paso metabólico del calcitriol, y que no precisa una hidroxilación hepática4. En segundo lugar, la absorción intestinal de calcifediol es mayor que la de colecalciferol, incluso en situaciones de malabsorción⁴⁵. En tercer lugar, es más potente dado que requiere de dosis inferiores que colecalciferol para obtener el mismo aumento de niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, y además lo hace con mayor rapidez⁴⁶. Por otra parte, calcifediol es menos lipofílico, por lo que tiene una menor retención en el tejido adiposo, y por consiguiente una menor vida media facilitando el ajuste de dosis, y siendo menos afectado por el IMC^{45,47,48}. Además, calcifediol presenta una curva dosis-respuesta lineal, independientemente de la concentración basal en suero de 25-hidroxivitamina D, lo que lo hace más predecible, a diferencia del colecalciferol, que a mayor concentración sérica de 25-hidroxivitamina D menor incremento de niveles consigue.

Colecalciferol y calcifediol son útiles y seguros tanto en la prevención como en el tratamiento de cualquier paciente con déficit de vitamina D. Sin embargo, la mayor potencia y rapidez de acción de calcifediol es una ventaja en pacientes que requieren un rápido incremento de concentraciones de 25-hidroxivitamina D^{46,49}. Por otro lado, en pacientes con hiperparatiroidismo primario o imposibilidad de monitorizar niveles de 25-hidroxivitamina D y calcemia, debemos ser más cautos con el uso empírico de calcifediol⁴.

Cabe destacar que, por sus características, calcifediol es además preferible a colecalciferol en algunas poblaciones especiales como en pacientes con obesidad (por la menor retención en tejido adiposo), pacientes con enfermedad hepática (porque no requiere

hidroxilación hepática) y pacientes con malabsorción intestinal (porque es menos lipofílico y tiene mejor absorción)^{4,45,49,50}.

A pesar de que la potencia relativa del calcifediol respecto al colecalciferol es de 2,25 a 8 según la posología^{4,45}, en los más de 40 años que se lleva usando el calcifediol en nuestro país, hay muy pocas notificaciones del Sistema Español de Farmacovigilancia de hipervitaminosis D o hipercalcemia por calcifediol, la mayoría por errores en la posología, sugiriendo que es un fármaco seguro a las dosis prescritas y con una buena potencia terapéutica⁴⁹.

¿Cuándo y cómo debemos tratar a los pacientes con déficit de vitamina D?

Para el tratamiento del déficit de vitamina D debe estratificarse a los pacientes según el tipo de población (general vs osteoporosis y otros grupos de riesgo de déficit de vitamina D) y según los niveles basales de 25-hidroxivitamina D⁴.

No obstante, a la hora de valorar los niveles de 25-hidroxivitamina D debe tenerse en cuenta que estos varían a lo largo del año, siendo habitualmente más altos en verano y otoño, y más bajos en invierno y primavera.

La exposición solar en los meses de primavera y verano aumenta muy poco los niveles de 25-hidroxivitamina D, y no suele ser suficiente como para corregir una deficiencia de vitamina D⁵¹.

Cuando recurrimos a suplementos de vitamina D (ya sea colecalciferol o calcifediol) podemos administrarlos de manera diaria. Sin embargo, para mejorar la adherencia de los pacientes suele ser preferible una administración intermitente, con intervalos no superiores a una dosis mensual.

Para población general con niveles insuficientes, es decir, de 10-25 ng/mL de 25-hidroxivitamina D, se recomienda la administración de colecalciferol 25.000 UI/mes (o 800 UI/día) o calcifediol 0,266 mg/mes. En los casos de deficiencia severa (<10 ng/mL) el tratamiento adecuado sería calcifediol 0,266 mg/semana durante 5 semanas o colecalciferol 50.000 UI/semana durante 4-6 semanas, seguido de la pauta de insuficiencia.

Para población con osteoporosis o de riesgo de déficit de vitamina D, si se encuentran con niveles entre 10-30 ng/mL estos se considerarán insuficientes y deberán ser tratados con colecalciferol 50.000 UI/mes (o 1.000-2.000 UI/día) o calcifediol 0,266 mg/ 3-4 semanas. En caso de que los niveles de 25-hidroxivitamina D fueran inferiores a 10 ng/mL (deficiencia severa) se recomienda calcifediol 0,266 mg/semana durante 5 semanas o colecalciferol 50.000 UI/ semana durante 6-8 semanas, para posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia (Tabla III)⁴.

La administración de calcifediol quincenal sin dosis de carga también ha demostrado ser eficaz y segura en pacientes con niveles de 25-hidroxivitamina D inferiores a 20 ng/mL⁵².

Una vez iniciado el tratamiento de la deficiencia o insuficiencia de vitamina D se recomienda una moni-

torización de los niveles de 25-hidroxivitamina D cada 3-4 meses hasta alcanzar el rango adecuado, y posteriormente cada 6-12 meses. En caso de respuesta insuficiente se sugiere aumentar la frecuencia o la dosis del tratamiento, o si se está utilizando colecalciferol cambiar a un metabolito más potente como calcifediol⁴.

¿Hasta cuándo debemos tratar a los pacientes con déficit de vitamina D?

A menos que el paciente modifique de forma sustancial sus hábitos alimentarios, de exposición solar, de peso, etc... el tratamiento en pacientes con déficit de vitamina D debe mantenerse de manera indefinida, ya que al retirar el tratamiento con colecalciferol o con calcifediol en pacientes con déficit de vitamina D, los niveles de 25-hidroxivitamina D regresan a los previos al inicio del tratamiento (Figura 2)^{46,53}.

¿Qué beneficios ha demostrado el tratamiento con vitamina D?

Aunque numerosos estudios a nivel preclínico han demostrado un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en múltiples enfermedades y condiciones, los resultados a nivel clínico son controvertidos. Esto se debe a la heterogeneidad en las poblaciones incluidas, las estrategias de tratamiento con vitamina D, las variables de desenlace analizadas, etc.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado una reducción del riesgo de fractura con la suplementación de vitamina D, y aunque hay literatura más crítica, muchos estudios confirman este efecto beneficioso en población con déficit^{4,7,37}. En este sentido, una revisión sistemática de la Cochrane concluyó que la suplementación con vitamina D en combinación con calcio reducía un 16% el riesgo de fractura de cadera, un 14% el riesgo de fractura no vertebral y un 5% el riesgo de cualquier fractura⁵⁴.

Este efecto antifractura de la vitamina D, al menos en parte se explica porque podría producir ganancias de densidad mineral ósea (DMO). Según un metaanálisis, en población general adulta la suplementación con vitamina D mejoraba discretamente la DMO respecto a la población no tratada con vitamina D⁵⁵.

Cuando se ha analizado el potencial beneficio de la administración de vitamina D en la incidencia de cáncer, el ensayo clínico VITAL no logró demostrarlo, pero sí demostró que conseguía una reducción de la mortalidad por cualquier causa si se excluían los dos primeros años de seguimiento⁵⁶. De la misma forma, el ensayo clínico D-Health tampoco consiguió demostrar que la suplementación con vitamina D en población anciana redujese la mortalidad cardiovascular ni por cáncer⁵⁷. A pesar de ser estudios con grandes muestras de pacientes, incluían muchos pacientes sin déficit basal, o con una media de niveles de 25-hidroxivitamina D superior a 30 ng/ml, hecho que influye probablemente en los resultados obtenidos.

Tabla IIIPauta de suplementación recomendada con colecalciferol o calcifediol en pacientes con déficit de 25-hidroxivitamina D, modificado de Casado et al.⁴

Población (niveles deseables de 25-hidroxivita- mina D)	Niveles de 25-hidroxivitamina D	Tratamiento (cualquiera de las pautas sugeri- das)
Población general (>25 ng/mL)		Calcifediol: 266 µg/semana durante 5 semanas.
	.40 / 1	Colecalciferol: 50.000 UI/semana durante 4-6 semanas.
	<10 ng/mL (deficiencia severa)	Posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia.
		Alternativa (sin dosis de carga):
		Calcifediol 266 µg/2 semanas
		Colecalciferol 25.000 UI/2 semanas
	10-25 ng/mL	Calcifediol: 266 µg /mes
	(insuficiencia)	Colecalciferol: 25.000 UI/mes u 800 UI/día.
		Calcifediol 266 µg/semana durante 5 semanas.
Osteoporosis y otras poblaciones		Colecalciferol: 50.000 UI/semana durante 6-8 semanas.
	<10 ng/mL (deficiencia severa)	Posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia.
de riesgo de déficit de vitamina D		Alternativa (sin dosis de carga):
(>30 ng/mL)		Calcifediol 266 μg/2 semanas
(* oog/)		Colecalciferol 25.000 UI/2 semanas
	10-30 ng/mL	Calcifediol: 266 µg/3-4 semanas
	(insuficiencia)	Colecalciferol: 50.000 UI/mes o
	,	1.000-2.000 UI/día.

En lo que respecta al beneficio inmunomodulador de la vitamina D y las infecciones, un reciente metaanálisis de 25 ensayos clínicos mostró que la suplementación con vitamina D podría proteger del desarrollo de infecciones agudas del tracto respiratorio comparado con placebo⁵⁸. En concreto, varias publicaciones han aparecido en relación a los efectos beneficiosos de la suplem-entación con vitamina D en la infección por SARS-CoV2. Un estudio realizado en 8.000 pacientes de Cataluña con enfermedad renal crónica e infección por COVID-19, demostró que el tratamiento con calcitriol se asociaba a menor riesgo de infección por COVID-19, menor riesgo de severidad del cuadro y menor mortalidad, con una relación inversa entre la dosis diaria y la severidad o mortalidad⁵⁹.

Los estudios que han analizado el efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con enfermedades autoinmunes han ofrecido resultados controvertidos, lo que se explica, al menos en parte, por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas. Un ensayo clínico con una muestra de más de 25.000 individuos analizó el efecto de la suplementación con vitamina D, la suplementación con ácidos grasos omega 3 y placebo en la incidencia de enfermedad autoinmune tras 5,3 años de seguimiento. Los investigadores encontraron que la suplementación con vitamina D reducía la incidencia de enfermedad autoinmune un 22%, frente a un 15% los ácidos grasos omega 3⁶⁰.

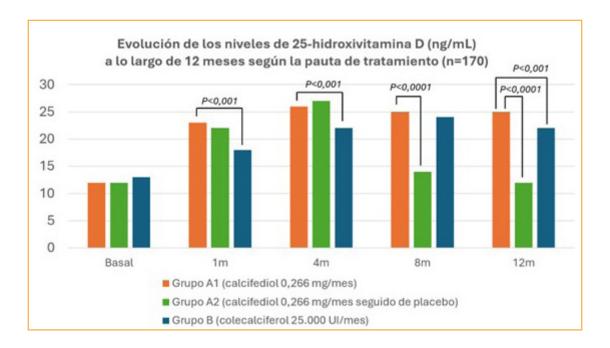


Figura 2. Concentraciones séricas medias de 25-hidroxivitamina D tras continuación o cese del tratamiento con calcifediol, modificado de Pérez – Castrillón J. et al.⁵³

Diversos estudios también han mostrado el potencial beneficio de la vitamina D en pacientes con psoriasis, tanto con la suplementación oral como con el uso tópico de derivados de la vitamina D⁶¹.

Algunos ensayos clínicos y metaanálisis han mostrado que en pacientes con AR y déficit de vitamina D la suplementación mejoraba la actividad de la enfermedad, medida por DAS28, número de articulaciones tumefactas y PCR, así como también mejoría de la escala visual analógica de dolor^{31,61}. En lo que respecta al LES, en pacientes con hipovitaminosis D se ha demostrado una asociación entre la suplementación con vitamina D y una mejoría significativa de la actividad de la enfermedad, medida por SLEDAI-2K y de la fatiga, así como una reducción de anticuerpos antiDNA doble cadena y de la firma genética de la expresión del interferón⁶².

También se ha evaluado el efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, observándose una mayor tasa de remisión clínica, aunque, en general, son estudios con pocos pacientes³⁷.

Respecto a la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico los estudios de intervención no son concluyentes. Menos de la mitad han demostrado beneficio, aunque hay que destacar también las limitaciones metodológicas y la heterogeneidad de las poblaciones incluidas³⁷.

Por otra parte, empieza a ser fuente de estudio la relación entre salud materno-fetal y vitamina D. Una revisión Cochrane y otra revisión encontraron que la suplementación podía llegar a ser útil en disminuir el riesgo de preeclampsia, aumentar el peso neonatal y bajar el riesgo de parto prematuro^{63,64}.

En general, son necesarios más estudios de intervención, con poblaciones más homogéneas, y con determinaciones de niveles tanto basales como tras el tratamiento, porque lo que sí que parece cada vez más claro es que para conseguir los diferentes beneficios con la vitamina D es necesario alcanzar unos determinados niveles de 25-hidroxivitamina D. Mientras que podrían ser suficientes niveles de 20-30 ng/mL para mantener una buena salud muscular y ósea, para los beneficios extraesqueléticos es probable que sea necesario alcanzar niveles por encima de 40 o 50 ng/mL⁶⁵.

Conclusión

En conclusión, la vitamina D forma parte de un complejo sistema hormonal que interviene en múltiples sistemas del organismo, tanto a nivel local (autocriono o paracrino) como a nivel sistémico (endocrino), cuya función principal es regular la homeostasis del metabolismo fosfo-cálcico para mantener una correcta mineralización del esqueleto. El sistema endocrino de la vitamina D tiene también múltiples efectos extra-esqueléticos, entre ellos los relacionados con la inmunidad, el sistema cardiovascular y el control de la proliferación celular. La fuente principal de la que la obtenemos la vitamina D es por la síntesis cutánea que tiene lugar gracias a la radiación solar, por lo que los cambios en los hábitos de vida de la población en las últimas décadas, como la menor exposición solar, han generado que el déficit de vitamina D sea un problema muy prevalente en la actualidad. El déficit de vitamina D se ha asociado a la presencia de múltiples patologías, e incluso a una mayor mortalidad, por lo que es recomendable realizar un cribado de niveles de 25-hidroxivitamina D en algunas

poblaciones de mayor riesgo de déficit. En pacientes con niveles insuficientes o deficientes debemos recurrir a suplementos. Calcifediol es más potente y más rápido en alcanzar niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D que colecalciferol, por lo que además de ser una buena opción terapéutica en cualquier población con déficit es preferible a colecalciferol en pacientes con obesidad, enfermedad hepática o malabsorción.

Declaraciones de autoría

Montserrat Cabanillas y Enrique Casado son los únicos autores del artículo.

Financiación

Este artículo ha sido financiado por Faes Farma

Conflictos de intereses

MC declara haber recibido remuneraciones dinerarias por conferencias, cursos de Theramex, Rubió, UCB y Alter.

EC declara haber recibido remuneraciones dinerarias por conferencias, cursos y asesoría científica de Eli Lilly, Amgen, UCB, Theramex, Gebro, Italfármaco, Gedeon-Richter, STADA, GP-Pharm, Rubió, Alter, FAES FARMA y Sandoz.

Bibliografía

- 1. Saraví FD, Wilches Visbal JH. La accidentada historia del descubrimiento de la vitamina D, en su primer centenario. Vol. 18, Actual. Osteol. 2022. Available from: https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index
- 2. Casado E. Funciones de la vitamina D: beneficios óseos y extraóseos. Med Clin (Barc). mayo de 2016;17(1):7-11.
- 3. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. J Clin Orthop Trauma. 2019; 10(6):1082-93.
- 4. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. 2021;13(2):84–97.
- 5. Zanuy M, Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas. 2007; 16(4):63-70.
- 6. Van Driel M, van Leeuwen JP. Vitamin D endocrine system and osteoblasts. Bonekey Rep. 2014 Feb 5;3:493.
- 7. Bhattoa HP, Konstantynowicz J, Laszcz N, Wojcik M, Pludowski P. Vitamin D: Musculoskeletal health. Vol. 18, Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. Springer New York LLC. 2017. p. 363–71.
- 8. Schmidt N, Brandsch C, Schutkowski A, Hirche F, Stangl GI. Dietary Vitamin D Inadequacy Ac-

- celerates Calcification and Osteoblast-Like Cell Formation in the Vascular System of LDL Receptor Knockout and Wild-Type Mice. J Nutr. 2014;144(5):638-46.
- 9. Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Extraskeletal effects of vitamin D. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012;41(3):571-94.
- 10. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. Mol Cell Endocrinol. 2011;347(1-2):106-20.
- 11. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
- Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, Hakeem R, Moreschi JM, Pari-Keener M, et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. J Acad Nutr Diet. 2020;120(5):898-924.e4.
- 13. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? American Journal of Clinical Nutrition. 2016 Apr 1;103(4):1033–44.
- 14. Díaz-López A, Paz-Graniel I, Alonso-Sanz R, Baldero CM, Gil CM, Arija V. Vitamin d deficiency in primary health care users at risk in spain. Nutr Hosp. 2021;38(5):1058-67.
- 15. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr. 2014;111(1):23-45.
- 16. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266-81.
- 17. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. Nutr Bull. 2014;39(4):322-50.
- 18. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J Steroid Biochem Mol Biol. 2014 Oct;144 Pt A:138-45.
- 19. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord. 2017 Jun;18(2):153-165.
- 20. Lv QB, Gao X, Liu X, Shao ZX, Xu QH, Tang L, et al. The serum 25-hydroxyvitamin D levels and hip fracture risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. Oncotarget. 2017;8(24):39849-58.
- 21. Feng Y, Cheng G, Wang H, Chen B. The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture. Osteoporos Int. 2017;28(5):1641-52.
- 22. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. Rev Endocr Metab Disord. 2012 Mar;13(1):71-7.
- 23. Gunville CF, Mourani PM, Ginde AA. The role of vitamin D in prevention and treatment

- of infection. Inflamm Allergy Drug Targets. 2013;12(4):239-45.
- 24. Aibana O, Huang CC, Aboud S, Arnedo-Pena A, Becerra MC, Bellido-Blasco JB, et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis. PLoS Med. 2019;16(9):e1002907.
- 25. Heidari B, Hajian-Tilaki K, Babaei M. Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis: Epidemiological, Immunological, Clinical and Therapeutic Aspects. Mediterr J Rheumatol. 2019;30(2):94-102
- 26. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2012;31(12):1733-9.
- 27. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum. 2004 Jan;50(1):72-7.
- 28. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Jan 11;11(1):e0146351.
- 29. Yao HH, Tang SM, Wang ZM, Zhang X, Chen XY, Gao L, Liu J, Dai YJ, Hu ZH, Zhang XW, Li ZG. [Study of bone mineral density and serum bone turnover markers in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2018;50(6):998-1003
- 30. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. Rheumatology. 2012;51(4):644-52.
- 31. Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I, Koutsilieris M, Shoenfeld Y. Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases. Biomolecules. 2023;13(4):709.
- 32. Raftery T, Merrick M, Healy M, Mahmud N, O'Morain C, Smith S, et al. Vitamin D Status Is Associated with Intestinal Inflammation as Measured by Fecal Calprotectin in Crohn's Disease in Clinical Remission. Dig Dis Sci. 2015;60(8):2427-35.
- 33. Levin AD, Wadhera V, Leach ST, Woodhead HJ, Lemberg DA, Mendoza-Cruz AC, et al. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 2011;56(3):830-6.
- 34. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011;35(3):308-16.

- 35. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. Nutrients. 2019;11(5).
- 36. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(1):13-27.
- 37. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. Endocr Rev. 2019 Aug 1;40(4):1109-1151.
- 38. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care. 2013;36(5):1422-8.
- 39. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2007;167(11):1159-65.
- 40. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data metaanalysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. PLoS One. 2017;12(2):e0170791.
- 41. Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2017;105(4):810-9.
- 42. Tomson J, Emberson J, Hill M, Gordon A, Armitage J, Shipley M, et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12,000 deaths. Eur Heart J. 2013;34(18):1365-74.
- 43. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(1):76-89.
- 44. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(11):2794-802.
- 45. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? Osteoporos Int. 2018 Aug;29(8):1697-1711.
- 46. Graeff-Armas LA, Bendik I, Kunz I, Schoop R, Hull S, Beck M. Supplemental 25-Hydroxycholecalciferol Is More Effective than Cholecalciferol in Raising Serum 25-Hydroxyvitamin D

- Concentrations in Older Adults. Journal of Nutrition. 2020;150(1):73-81.
- 47. Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifediol? Nutrients 2019;11(5):1016.
- 48. Charoenngam N, Kalajian TA, Shirvani A, Yoon GH, Desai S, McCarthy A, et al. A pilot-randomized, double-blind crossover trial to evaluate the pharmacokinetics of orally administered 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in healthy adults with differing BMI and in adults with intestinal malabsorption. Am J Clin Nutr. 2021;114(3):1189-99.
- 49. Jodar E, Campusano C, de Jongh RT, Holick MF. Calcifediol: a review of its pharmacological characteristics and clinical use in correcting vitamin D deficiency. Eur J Nutr. 2023 Jun;62(4):1579-1597.
- 50. Jodar E, Arranz-Gutierrez P, Luis PCJ. Involvement of age, obesity and genetic polymorphisms in the increment of 25-hidroxivitamina D levels after 12-month treatment with calcifediol and cholecalciferol. Endocrine Abstracts. 2024.
- 51. Lee YM, Kim SA, Lee DH. Can current recommendations on sun exposure sufficiently increase serum vitamin D level?: One-month randomized clinical trial. J Korean Med Sci. 2020;35(8).
- 52. Guerra López P, Urroz Elizalde M, Vega-Gil N, Sánchez Santiago B, Zorrilla Martínez I, Jiménez-Mercado M, Jódar E, Landeta Manzano A, Campo Hoyos C, Frías Iniesta J. Efficacy and Safety of Calcifediol in Young Adults with Vitamin D Deficiency: A Phase I, Multicentre, Clinical Trial-POSCAL Study. Nutrients. 2024 Jan 19;16(2):306.
- 53. Jódar E, Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Hernández G, Chinchilla SP, García-Bea A. EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO MENSUAL CON CALCIFEDIOL 0,266 MG EN COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO MENSUAL CON COLECALCIFEROL 25.000 UI. 62 Congreso Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 13-15 Octubre 2021. Sevilla..
- 54. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(4):CD000227.
- 55. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Nov;6(11):847-858.

- 56. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, et al. The VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL): Rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. Contemp Clin Trials. 2012;33(1):159-71.
- 57. Neale RE, Baxter C, Romero BD, McLeod DSA, English DR, Armstrong BK, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(2):120-8.
- 58. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 15 de febrero de 2017;i6583.
- 59. Oristrell J, Oliva JC, Subirana I, Casado E, Domínguez D, Toloba A, et al. Association of Calcitriol Supplementation with Reduced COVID-19 Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. Biomedicines. 2021;9(5).
- 60. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. BMJ. 2022;376:e066452.
- 61. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients. 2020 Jul 15;12(7):2097.
- 62. Magro R, Saliba C, Camilleri L, Scerri C, Borg AA. Vitamin D supplementation in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, fatigue and the interferon signature gene expression. BMC Rheumatol. 2021;5(1):53.
- 63. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. BMJ. 2017;j5237.
- 64. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(1):CD008873.
- 65. Wimalawansa SJ. Infections and Autoimmunity-The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. Nutrients. 2023;15(17):3842. doi: 10.3390/nu15173842. PMID: 37686873; PMCID: PMC10490553.



BILBOKO MEDIKU ZIENTZIEN AKADEMIA

ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

1895ean sortua / Fundada en 1895



Diziplina anitzeko erakunde aske, independente eta multiprofesionala da Akademia, Osasun Zientzietako hainbat profesionalek osaturikoa: Biologia, Farmazia, Medikuntza, Odontologia eta Albaitaritza.

Bilboko Aldizkari Medikoaren editorea da, Espainiako aldizkari biosanitarioetan lehena.

125 urteko historian zehar, Akademiak garapen sozio-sanitario handiko lan ugari garatu ditu eta horietatik onuradun nagusiak Euskadiko herritarrak izan dira. Denbora horretan, Euskal Herriko medikuntza eta osasun zientzietako kide nabarmenenak bildu ditu.

Ez al zara akademikoa oraindik?



Nola izan Akademiako kide?

Sar zaitez *http://www.acmbilbao.org/inscripcion-de-academicos/* helbidean eta onarpen eskaerarako inprimaki labur bat bete besterik ez duzu, ondoren Gobernu Batzordeak baloratuko duena.

Tasen inguruan, Akademian parte hartzea **doakoa da ikasleentza**t. Akademiko osoen kuota 60 eurokoa da urtero.



Lersundi kalea, 9, 5 48009 Bilbo, Bizkaia

Tel.: +(34) 94 423 37 68 E-mail: academia@acmbilbao.org

http://www.acmbilbao.org

Zer eskaintzen du Akademiak?

Akademiak **antolatutako zientzia** jardueretarako sarbidea.

Ikasturtero antolatzen diren etengabeko prestakuntzako jarduerak Biologia, Farmazia, Medikuntza, Odontologia eta Albaitaritzako alorretan.

Katalunia eta Balear Uharteetako Medikuntza eta Osasun Zientzien Akademiaren onura eta zerbitzuetarako sarbidea www.academia.cat

Ikerkuntzarako metodologia, bioestatistika, epidemiologia eta irakurketa kritikorako laguntza eta aholkularitza.

Osakidetzaren bibliografia erreferentziako datu-baseen kontsulta eskatzeko aukera, Akademiarekin indarrean dagoen akordioaren arabera.

Gai zientifikoei buruzko zuzeneko kontsultak egitea BMZAko atal bakoitzeko buruarekin.

Akademiak urtero antolatzen dituen ekitaldi sozial, kultural eta instituzionaletarako sarbidea: Humanitateen Astea, Medikuntza Astea, ikasturteko inaugurazio eta itxiera ekitaldiak, José Carrasco doktorea — D. Máximo de Aguirre sariak, etab.

Akademiaren **berezko bibliografiarako** sarbidea hemeroteka birtualaren bidez.

BMZAk erakundeekin, administrazio publikoekin, unibertsitateekin eta enpresekin dituen berrogeita hamar hitzarmenetatik ateratako abantailak.

"Gaceta Médica de Bilbao" aldizkari zientifikoan (www. gacetamedicabilbao.eus), zure artikuluak argitaratu ahal izatea.

Ehun urtetik gorako osasun zientzietako erakunde multiprofesional baten kidea izaea, Akademiak dituen erro eta historiarekin.





BILBOKO MEDIKU ZIENTZIEN AKADEMIA

ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

1895ean sortua / Fundada en 1895



Una institución libre, independiente, pluridisciplinar y multiprofesional compuesta por profesionales de diversas ciencias de la salud: Biología, Farmacia, Medicina, Odontología y Veterinaria.

Editora de la *Gaceta Médica de Bilbao*, decana de las revistas biosanitarias de España.

La Academia ha desarrollado a lo largo de sus **125 años** de historia una importante labor sociosanitaria de la que han sido principales beneficiarios los ciudadanos de Euskadi. En este tiempo ha aglutinado siempre en torno a sí a lo más granado de la medicina y de las ciencias de la salud del País Vasco.

¿Todavía no eres académico?



¿Cómo ingresar en la Academia?

Basta con acceder a la dirección *http://www.acmbilbao.org/inscripcion-de-academicos/* y rellenar un breve formulario con la solicitud de ingreso, que será valorada por la Junta de Gobierno.

En cuanto a las cuotas, la pertenencia a la Academia es **gratuita para los estudiantes**. La tarifa para los académicos de número es de $60 \in$ al año.



C/ Lersundi, 9, 5.ª planta 48009 Bilbao, Bizkaia

Tel.: +(34) 94 423 37 68 E-mail: academia@acmbilbao.org http://www.acmbilbao.org

¿Qué ofrece?

- Acceder a las actividades científicas organizadas por la Academia.
- Formación continuada acreditada de Biología, Farmacia, Medicina, Odontología y Veterinaria, con actividades formativas en cada curso académico.
- Acceso a las prestaciones y servicios de la Academia de Ciencias Médicas y de la Salud de Cataluña y Baleares. www.academia.cat
- Apoyo y asesoramiento en metodología de la investigación, bioestadística, epidemiología y lectura crítica.
- Posibilidad de solicitar la **consulta de las bases de datos** de referencias bibliográficas de Osakidetza, en virtud del convenio en vigor con la Academia.
- Realizar consultas telemáticas directas sobre aspectos científicos con los presidentes de cada sección de la ACMB.
- Acceso a los actos sociales, culturales e institucionales que organiza anualmente la Academia: Semana de Humanidades, Semana Médica, actos institucionales de inauguración y clausura del curso académico, premios Dr. José Carrasco D. Máximo de Aguirre, etc.
- Acceso a la **bibliografía propia** de la Academia a través de su hemeroteca virtual.
- Disfrutar de las ventajas derivadas de los cerca de **medio centenar de convenios** que la ACMB mantiene con instituciones, administraciones públicas, universidades, sociedades y empresas.
- Publicar sus artículos en la revista científica indexada Gaceta Médica de Bilbao (www.gacetamedicabilbao.eus), órgano de expresión de la ACMB.
- Pertenecer a una entidad **multiprofesional** de las ciencias de la salud centenaria, con la raigambre e historia de la Academia.

