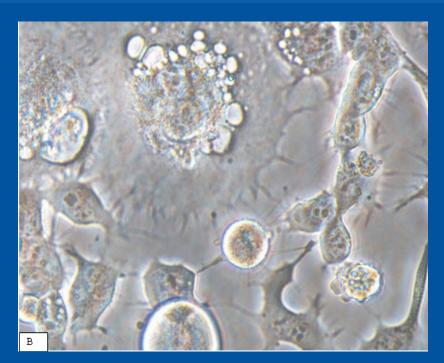
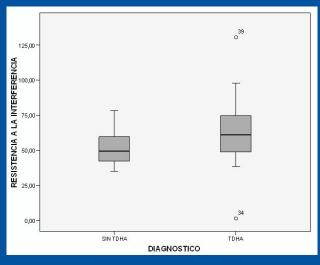


# BOLET®N CIENTIFICO HGUCR

Volumen 2 - Nº 2 • Agosto 2012







# A DUNING W



# APUNTES DE CIENCIA

# Boletín Científico HGUCR

# **HGUCR:**

C/ Obispo Rafael Torija S/N 13005 CIUDAD REAL Tlfno: 926 27 80 00

ISSN: 2173-7274 Dep. Legal: Solicitado

# **CORRESPONDENCIA:**

C/ Obispo Rafael Torija S/N 13005 CIUDAD REAL Tlfno: 926 27 80 00

# **PUBLICACION:**

Trimestral

# **DIRECTORES CIENTÍFICOS**

Alberto León Martín (Unidad de Apoyo a la Investigación) Carmen González Martín (Unidad de Investigación Traslacional)

# COMITÉ EDITORIAL

# **EDITOR ADJUNTO**

María Palop Valverde (Responsable Biblioteca Médica)

### **EDITORES ASOCIADOS**

Lourdes Porras (S. Medicina Interna) Francisco Rivera (S.Nefrología) Javier Villar (S.Obstetricia y Ginecología) Juan Carlos Muñoz (Enfermería UCI) Enrique Palomo (S. Pediatría) Miguel Angel Alañon (S. ORL) José Manuel Morales Puebla (S.ORL) Pablo Menéndez (Residente Cirugía Gral) Víctor Baladrón (Residente Anestesia) Francisco González Gasca (R. M. Interna) Alberto Jara (S. Cirugía)

Javier Redondo (Anestesia y Reanimación) Ricardo Pardo (Cirugía) Yolanda Torres Sousa (S. Radiodiagnóstico) Josefina Ortiz( Dir. Enfermería) Paloma Sánchez (Subdir. de Enfermería) Mª José Fernández Pacheco (Subdir Enfer.) Santiago García Velasco (Enfermero UCI) Ana Abad Fernández (Matrona) Cesar Llorente (Unidad de Calidad) Marta Grande (Unidad de Calidad) Luis Fernando Alguacil (U. Inves.Traslacional)

# **CONSEJO ASESOR:**

Javier Haya (S. Obstetricia y Ginecología) Ana Ponce (S. Cirugía Vascular) Miguel Angel Zarca (S.Radiología Vascular) Elida Vila Torres, Francisco Araujo (S. Farmacia) Luis Pérez Romasanta (S. Radioterapia) Carlos Llumiguano (S. Neurocirugía) Irene Arjona (S. Cirugía) Virginia Muñoz Atienza (Residente Cirugía) Joaquín Rodríguez (Residente Digestivo) Bartolome Lopez Viedma (S.Digestivo) Mª Teresa Martín-Serrano Madrid Pilar Garcia Arroyo (S. Fisioterapia) Maria Luisa Gomez Grande (S. M. Intensiva) Carmen Fletes (Residente de Anestesia y Reanimación) Angel Pozuelo (Biblioteca)

Raimundo Rodriguez (S. Urgencias)

Ana Isabel Garcia Cuenca (Enfermera)

Laura Parra (Enfermera) Antonio de la Hera (EIR) Gracia Gonzalez (Enfermera) Jose Antonio Gil (Enfermero)

Rubén Villazala (S. Anestesia y Reanimación)

Francisco Anaya (S. Pediatra)

Begoña Izquierdo( (Enfermera Admisión)

Esther Lagos, María Armenteros (U. de calidad) Elisabeth Salas (Investigadora U. de Inves.

Esperanza Segura (U. de Apoyo a la Inves.) Cristina Quintana, Andrés Gómez (Subdirección de Gestión).

José Carlos Villa Guzmán (S. Radioterapia) Luis Sáenz Mateos (S. Análisis Clínicos)

Francisco Martín Dávila (S. Anatomía Patológica)

# **EQUIPO TÉCNICO:**

Lorenzo Flores, José A. Zazo, Rubén Manzano (S. Informática)

# APUNTES DE CIENCIA

# Boletín Científico HGUCR

# **SUMARIO**

# **Editorial**

Investigación en enfermería: Nuevos horizontes.
Rubén José Bernal Celestino, Julián Javier Rodríguez Almagro, Esther Lagos Pantoja, Luis Cabezas Vallejo, María Teresa Domínguez Alonso, César Moreno Chocano.

# **Artículo original**

7 Evaluación de la memoria en niños con TDAH. Pando Fernández, Mª P., Burriel Lobo, L.

Influencia de la edad, el tiempo en hemodiálisis y la comorbilidad sobre el estado nutricional de los pacientes en hemodiálisis.

19 E. Olazo Gutiérrez, S. Anaya Fernández, M. Dolores Sánchez de la Nieta, F. Rivera Hernández, C. Vozmediano Poyatos, A. Carreño Parrilla.

Cambios antropométricos y dietéticos tras la aplicación del programa "Niños en movimiento" en pacientes diabéticos con sobrepeso-obesidad.

Natalia Serrano Juzgado, María José Sánchez Fernández, Enrique Palomo Atance, María José Ballester Herrera, Elena Martín Campagne, Patricio Giralt Muiña.

# Revisión de guías clínicas

Protocolo de seguimiento del Síndrome de Turner.
Carmen María López López. María Torres Carbona, Violeta Román Barba
María José Ballester Herrera, Elena Martín Campagne, Enrique Palomo Atance.

# Caso clínico

Esofagitis eosinofílica como causa de impactación en urgencias. Recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. Francisco Javier Mirón Muñoz, María Dolores Camacho Martos.

Tumoración ovario gigante.

Me. Fernández Fernández, M Balawi Balawi, A Alpuente Torres, Ra Garrido Esteban.

# Imagen del mes

Eventración incarcerada intervenida de urgencia.

Esther P. García Santos, Mª Ángeles Gil-Olarte Márquez, Rebeca Vitón Herreno, Virginia Muñoz Atienza, Susana Sánchez García, Francisco Javier Ruescas García, José Luis Bertelli Puche, Ricardo Valle García, Cintia Flota Ruiz, Jesús Martín Fernández.

Tuberculosis ganglionar en edad avanzada.

De la Fuente Cañibano R, De Haro García M, Corzón Pereira T, Morales Puebla J.M, Figueroa García T, Alañón Fernández M.A.

# Tesis doctoral

Implicaciones pronósticas de los polimorfismos relacionados con las dianas de los micrornas en el cáncer colorrectal avanzado.

José Carlos Villa Guzmán.

# Historia de la medicina

Medicina y evolución. La enfermedad desde el punto de vista Darwiniano. Adrián Galiana.

# INVESTIGACIÓN EN ENFERMERÍA: NUEVOS HORIZONTES

Grupo "Impulso a la Investigación en Enfermería" Área de Gestión Integrada de Ciudad Real\*

 \* Rubén José Bernal Celestino. Julián Javier Rodríguez Almagro. Esther Lagos Pantoja. Luis Cabezas Vallejo. María Teresa Domínguez Alonso. César Moreno Chocano. Desde hace más de dos décadas los colectivos de enfermería españoles han mantenido el esfuerzo por hacer de la formación enfermera una formación adaptada a los más altos estándares de calidad internacional, un ejemplo de voluntad, superación y con un final optimista que abre una nueva etapa de consolidación de nuevos profesionales, docentes e investigadores, que sin duda sitúan a la enfermería en una posición destacada en el ámbito internacional.

Así, en la actualidad, la enfermería, se halla en un período crucial en cuanto a desarrollo académico y profesional se refiere, (Estudios de grado, reconocimiento de especialidades, acceso al doctorado).

En este escenario sería fácil y casi lógico pensar en una revolución científica del conocimiento enfermero o de la ciencia de los cuidados.

Aunque se están generando elementos facilitadores para que esta revolución se produzca, paralelamente nos encontramos que son muchas las barreras a la hora de investigar.

Partimos de premisas ya identificadas en estudios publicados en la última década, como son la falta de motivación, la escasez de publicaciones de trabajos en revistas científicas, falta de cultura investigadora, escasa formación y falta de tiempo ya que las tareas asistenciales suelen copar el 100% de la jornada laboral.

A todo esto se añade la dificultad de encontrar financiación para llevar a cabo estos proyectos.

Paralelamente, los cuidados de salud en el mundo occidental han evolucionado de forma asombrosa, exigiendo la puesta en marcha de importantes recursos materiales y humanos, marcando prioridades en la orientación de los costes. La compleja situación en que nos encontramos actualmente, hace necesario articular estrategias que permitan asegurar los servicios con previsión de futuro, la rentabilización de los recursos se revela como la máxima prioridad.

Ya Cochrane consideró que si bien la gratuidad y universalidad eran la piedra angular de un sistema nacional de salud, el excesivo gasto sanitario podía poner en peligro el mantenimiento del sistema.

Desde la profesión enfermera la forma de distribuir y asignar mejor los recursos es mediante la implementación en todos los cuidados de la mejor evidencia científica posible. En el año 2000 Ingersoll, establece la primera definición de Enfermería Basada en la Evidencia como "el uso consciente, explícito y juicioso (crítico) de información derivada de la teoría y basada en la investigación para la toma de decisiones sobre prestación de cuidados a sujetos o grupos, teniendo en cuenta sus preferencias y necesidades individuales".

Junto con las necesidades individuales y las preferencias de las personas habrá de tomarse en cuenta la mejor forma de gestionar estos recursos disponibles.

De esta manera el futuro se está dibujando, y no solo como un reto en un horizonte cercano, sino que es algo mucho más plausible, mucho mas contemporáneo, si hablamos de un futuro en enfermería, este futuro parte desde este momento, sentando las bases y los pilares de una enfermería merecedora de ser una enfermería docente, de ser una enfermería especialista y por supuesto de ser una enfermería investigadora.

Llegado este punto, debemos abandonar los modelos multi e interdisciplinarios para buscar un enfoque transdisciplinar que permita la participación e ínter actuación de expertos en forma de discusión abierta, aceptando cada perspectiva como de igual importancia y relacionándolas entre sí.

Sin ser ajenos a estos cambios y dentro de este marco, la Dirección de Enfermería a través de la Unidad de Investigación, Docencia, Formación y Calidad (IDFyC), decide crear un grupo de trabajo para abordar las posibles barreras que en el ámbito de la investigación enfermera existan. Este grupo está formado por profesionales de distintos niveles asistenciales pertenecientes al Área de Gestión Integrada de Ciudad Real y comparten su implicación en ámbitos como investigación, gestión, docencia, calidad y asistencia.

Su objetivo no es otro que Impulsar la investigación en Enfermería, abordando las barreras y generando elementos facilitadores para el desarrollo de esta actividad en aquellos profesionales interesados.

Para ello y desde el primer momento se concluye que es necesario un Plan de Actuación precedido de un análisis propio de la situación en nuestro medio.

Reconocer las propias limitaciones es imprescindible para poder avanzar, pero es igualmente importante no crear nosotros mismos nuevos límites que coarten nuestro propio desarrollo, como no aceptar los nuevos retos y responsabilidades o instalarse en el conformismo derivado del contenido funcional delegado.

Las enfermeras son accesibles, eficaces y rentables para la promoción el mantenimiento y la recuperación de la salud de los ciudadanos y en los tiempos que corren, estos valores son insustituibles, corresponde por tanto utilizar esta fuerza humana y profesional, rentabilizando al máximo su enorme potencial.

# **BIBLIOGRAFIA**

- Adelaida Zabalegui Yárnoz. "Desarrollo del master y doctorado oficial de enfermería en España". Ed. Universitas.2010.
- Maria Isabel Mariscal Crespo. "La Enfermería sin límites y los límites de la Enfermería". Enfermería Clínica 2012; 22(3):115-117.
- 3. Cochrane, A. Efectividad y eficiencia: Reflexiones al azar sobre los servicios sanitarios. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; Fundación Salud, Innovación y Sociedad, 1999.
- 4. Ingersoll G. Evidence based nursing: what it is and what it isn't. Nurs Outlook. 2000; 48(4): 151-152.

# EVALUACIÓN DE LA MEMORIA EN NIÑOS CON TDAH

Pando Fernández, Mª P.\*, Burriel Lobo, L.\*\*

\* Servicio de Psiquiatría.

# \*\* Servicio de Neurología,

Hospital General Universitario de Ciudad Real. C/Obispo Rafael Torija s/n. CP. 13005 Ciudad Real. España.

# Autor para Correspondencia:

Mª Paloma Pando Fernández C/ Asturias, 30 Almadén. España e-mail: mariapalomapando@yahoo.es **PALABRAS CLAVE:** Trastorno de déficit de atención con hiperactividad, memoria, extraversión.

# **RESUMEN:**

**Objetivo:** Consideramos importante evaluar la memoria a largo plazo (MLP) en niños/as con/sin TDAH para descartar que existiera un déficit de ésta en niños/as con TDAH entre 7-12 años, ya que dicho déficit también puede causar inatención (un síntoma principal en el TDAH). Así mismo nos interesaba también estudiar la posible relación entre la memoria a largo plazo y la extraversión en dichos niños.

Material y métodos: Se diseñó un estudio analítico-observacional comparativo de cohortes de 61 niños/as, 30 de ellos con diagnóstico de TDAH (49,2% del total de la muestra) y, 31 de ellos sin diagnóstico TDAH (50,8%), entre edades de 7 a 12 años. Les administramos los cuestionarios, para evaluar la extraversión utilizamos el Cuestionario de Personalidad de Eysenck, Forma J (EPQ-J), y la atención selectiva con una prueba de Resistencia a la Interferencia del ENFEN.

Para evaluar la memoria a largo plazo, tanto explícita como implícita, se elaboraron unas pruebas de memoria con estímulos neutrales y emotivos y, verbales y no verbales. Tras la realización del test de Kolmogorov-Smirnov, comprobamos que ambas ramas no presentaban diferencias significativas con la distribución normal, (p>0.05), y por tanto utilizamos tests paramétricos (prueba T para la comparación de medias para muestras emparejadas), y el Índice de correlación de Pearson para valorar el cumplimiento de las hipótesis planteadas.

Resultados: Los niños/as con TDAH mostraron mayor tiempo en la prueba de Resistencia a la interferencia y, por tanto mayor déficit de atención selectiva. No se encontraron diferencias significativas en la MLP entre ambos grupos de niños/as. El rendimiento en la MLP Explícita Semántica fue mayor que en la MLP Implícita Priming. No existían relaciones significativas entre la MLP y la extraversión.

MLP: Memoria a largo plazo

Memoria Explícita: Memoria Explícita (Semántica): Neutral/Emotiva Memoria Implícita: Memoria Implícita (Priming): Verbal/No Verbal + Oral/Visual



**Key Words:** Attention deficit disorder with hyperactivity, memory, extraversion.

# **Objective:**

We consider important to evaluate the long-term memory (LTM) in children with/without ADHD to rule out that there could be a deficit of it in children with ADHD between 7 and 12 years, since this deficit can also cause inattention (a main symptom in ADHD), as well as to can see its relationship with the extroversion. We were also interested in studying the possible relationship between the long-term memory and the extraversion en these children.

# **Material and Method:**

A comparative analytic-observational study of cohorts of 61 children was designed, 30 of them with diagnostic ADHD (49, 2% of the sample as a whole) and, 31 of them without diagnostic ADHD (50, 8%), between ages from 7 to 12 years old. We administered them the questionnaires and then we used the Eysenck Personality Questionnaire, Form J (EPQ-J) to assess the extroversion. We also used a test of resistance to the interference of the ENFEN to assess the selective attention. Memory tests with neutral and emotive, verbal and nonverbal stimuli were elaborated to evaluate the long-term memory, both explicit and implicit. After carrying out of the Kolmogorov-Smirnov test, we checked that both branches did not differ significantly from normal distribution (p>0.05), and therefore we used parametric tests (t-test for comparison of means for paired samples), and the Pearson correlation index to value the fulfillment of the proposed hypotheses.

# Results:

Children with ADHD showed a longer time in the Resistance test to the interference and, therefore a higher deficit of selective attention. There were not significant differences in the LTM between both groups of children. There was a better performance in the Semantic Explicit LTM than in the Priming Implicit LTM. As a result, there were not significant relations between the LTM and the extroversion.

# Introducción

Con frecuencia es difícil establecer si el déficit de memoria es primario o consecuencia de otras alteraciones de la atención, funcionamiento ejecutivo, lenguaje, etc. Pero siempre constituye un desafío y en ningún caso debe ignorarse su estudio, puesto que va a condicionar el tipo de intervención y, en definitiva, la calidad de la atención ofrecida a las personas con dicho déficit.

El presente estudio representa sólo un intento por avanzar en la comprensión sobre la memoria en relación con otras variables en niños con TDAH. Reconocemos que hay que seguir profundizando de modo que lo expuesto en el presente estudio se deba actualizar en futuras revisiones.

En referencia a los estudios de neuroimagen funcional con sujetos normales han vinculado la corteza frontal con la memoria episódica y con varios procesos relacionados con las funciones mnésicas como la memoria de trabajo, la ordenación temporal del recuerdo y la metamemoria. Existen pues, pocas dudas sobre la implicación de los lóbulos frontales en los procesos de memoria, pero no se conoce exactamente cuál es su función ni cómo se relacionan diferentes regiones frontales entre si, ni con otras estructuras como el lóbulo temporal medial (por ej: hipocampo) y el diencéfalo (por ej, el tálamo anterior y dorsomedial). Pero mientras que estas estructuras difieren en términos de su contribución específica, nadie cuestiona su fundamental importancia en los procesos de memoria, como se pone de relieve tras una lesión en estas estructuras. Así, las lesiones en el lóbulo temporal medial o en estructuras diencefálicas pueden producir graves amnesias anterógradas globales que afectan al recuerdo y al reconocimiento. En cambio, las lesiones de la corteza frontal no producen una pérdida generalizada de memoria, sino que se da una tendencia a ejecutar adecuadamente las pruebas de recuerdo y reconocimiento.

Sin embargo, estos pacientes muestras algunos problemas cuando deben poner en juego habilidades implicadas en la búsqueda y selección de información pertinente para cada situación.

En definitiva, la corteza frontal tiene un papel fundamental en la organización, búsqueda, selección y verificación del recuerdo de la información almacenada. Por tanto, no interviene en los procesos de almacenamiento per se, sino que media en procesos estratégicos de recuperación, monitorización y verificación (1).

Actualmente, gran parte de los autores considera que este trastorno (TDAH) es reflejo de una disfunción ejecutiva (2, 3 y 4).

Es por ello que en nuestro estudio pretendemos evaluar el funcionamiento de la MLP (estructuras del lóbulo temporal medial y diencéfalo), tanto la Memoria explícita (Figura 1) como la Memoria implícita (Figura 2), en niños/as con TDAH en comparación con niños/as sin TDAH con el fin de observar si el funcionamiento

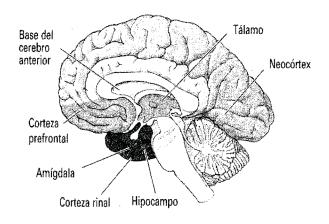


Figura1. Memoria Explícita (Modificada de Kolb, B. et al (2006), Pg: 465)

de dicha función cognitiva está afectada en los niños/as con presencia de dicho diagnóstico.

Del mismo modo, la posible influencia de la Personalidad en la MLP hace referencia a la teoría de la activación cortical de Eysenck (5 y 6)

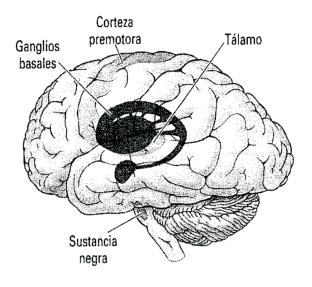


Figura 2. Memoria Implícita (Modificada de Kolb, B. et al (2006), Pg: 465)

que propone que el individuo hereda ciertas características fisiológicas y neurológicas como el Sistema de activación reticular ascendente (SARA), que influye en el nivel de activación cortical de la persona. Este nivel de activación cortical va a determinar las posibilidades de condicionamiento, los umbrales sensoriales y otros procesos básicos. Estos factores pueden influir en el rendimiento de la memoria.

Se ha observado que los extravertidos muestran, en tareas de aprendizaje verbal, procesos de consolidación más débiles; en la medida que la fijación de la huella es escasa, no se

pueden esperar buenos rendimientos en MLP, pero la reproducción inmediata no es perjudicada, con lo cual, a corto plazo, los extravertidos mostrarán mejor rendimiento en memoria.

Por el contrario, los introvertidos muestran mayores niveles de activación, y como consecuencia, procesos de fijación de huellas más eficaces.

Teniendo en cuenta esta teoría, evaluamos la MLP en los niños/as con y sin TDAH en relación con la extraversión, para observar si existe relación entre dichas variables.

# 2. Material y Método

Se diseñó un estudio observacional analítico de cohortes de 61 niños/as, 30 de ellos con diagnóstico de TDAH según DSM-IV-TR (7), (primera cohorte) y, 31 de ellos sin diagnóstico TDAH, (segunda cohorte).

El tiempo transcurrido desde la selección de la muestra hasta la aplicación total de las pruebas ha sido de dos a tres meses aproximadamente.

En función de las variables consideradas los sujetos se dividen del siguiente modo:

# 1.Diagnóstico:

- a. Grupo Con TDAH: 30 sujetos.Representando un 49.2 % del total de sujetos.
- b. Grupo Sin TDAH: 31 sujetos.Representando un 50.8 % del total de sujetos.

# 2. Medicación Grupo con TDAH:

- Metilfenidato: 24 sujetos. Representando un 82.8% del grupo con TDAH.
- No Medicación: 5 sujetos. Representando un 17.2% del grupo con TDAH.

# 3. Otros diagnósticos comórbidos grupo con TDAH:

 a. Sí presentan Otros Diagnósticos: 10 sujetos. Representando un 33.3 % del total del grupo con TDAH.

Figurando entre estos otros diagnósticos los siguientes: Trastorno negativista desafiante, dislexia, trastornos de conducta, retraso madurativo, enuresis, encopresis, meningitis, síndrome alcohólico fetal.

 b. No presentan Otros Diagnósticos: 20 sujetos. Representando un 66.7 % del total del grupo con TDAH.

# 4. Otra medicación:

- a. Sí toman Otra Medicación: 4 sujetos.
   Representando un 13.3% del total del grupo con TDAH.
- b. No toman Otra Medicación: 26 sujetos.
   Representando un 86.7% del total del grupo con TDAH.

Para nuestro objetivo se elaboraron unas pruebas de memoria (8) que midieran la MLP tanto Memoria Explícita (N/E) (estructuras temporales mediales, hipocampo y lóbulo frontal izquierdo) como la Memoria Implícita (V/no V) y (N/E) (ganglios basales, amígdala, neocórtex y cerebelo) (9 y 10).

Además en memoria también se ha elaborado una prueba de Interferencia Retroactiva del Recuerdo Semántico que nos sirve para detectar el control a la interferencia de otros estímulos distractores y nos confiere, por tanto, mayor validez a la prueba posterior de recuerdo semántico. El resto de pruebas fueron elegidas para complementar el estudio del resto de variables con las que se relaciona la Memoria:

-(11) Cuestionario de Personalidad de Eysenck, Forma J: EPQ-J: (Eysenck, H.J. y Eysenck, Sybil B.G. 1997).

-(12) Resistencia a la Interferencia: (Portellano J.A.; Zumárragan L.; Martínez Arias, R.: ENFEN: 2005).

El presente estudio ha sido realizado con niños/as con TDAH de las respectivas Asociaciones: Acodah, Anshda, Amhida y Asminal perteneciendo cada una a la provincia de Córdoba, Madrid y Ciudad Real respectivamente.

No obstante, es de anotar que todos hicieron las pruebas en sus respectivas asociaciones, excepto los niños/as pertenecientes a la asociación Acodah por no disponer de un local. También se ha utilizado una muestra de niños/as control, sin TDAH, del Colegio Público Jesús Nazareno de Almadén. Aquí dispusimos de una clase del colegio donde realizar las pruebas.

Estas asociaciones, excepto Asminal, forman parte de la Federación Española de Asociaciones de Ayuda al Déficit de Atención: FEAADAH.

Todos los niños que pertenecen a dichas asociaciones están diagnosticados de TDAH y la mayoría de ellos toman medicación (metilfenidato, risperdal y otros), de los treinta niños sólo cinco no toman ninguna medicación. Algunos de estos niños presentan además otro diagnóstico añadido entre los que se hallan: trastorno negativista desafiante, dislexia, retraso madurativo, enuresis, encopresis y síndrome alcohólico fetal.

Las pruebas se administraron individualmente controlando las variables ambientales que pudieran sesgar los resultados y, en principio, asegurándose que los niños/as con TDAH presentaban déficit de atención, a pesar de tomar medicación para mejorar dicha función cognitiva, de los cuales carecían los niños/as sin TDAH a modo de realizar un cribado para que esta condición se confirmase de cara al posterior desarrollo del estudio.

La muestra se considera accidental ya que está formada por los niños/as que forman parte del colegio y las asociaciones comentadas anteriormente (en un momento y lugar determinado) y, también de conveniencia, ya que de los niños/as que pertenecen a las asociaciones no todos tienen la misma probabilidad de ser incluidos en el estudio en función de la edad y de otros posibles diagnósticos que hagan del TDAH un trastorno secundario y no primario y, en el caso del colegio

también en función de la edad y de la no existencia del diagnóstico TDAH y ningún otro.

La aplicación de todas las pruebas duró 1 hora aproximadamente por niño/a. El orden de aplicación que se siguió fue el mismo en todos los casos al igual que las instrucciones dadas a cada niño/a.

El orden se configuró teniendo en cuenta las peculiaridades de cada prueba (por ej. pruebas no verbales en el periodo de tiempo que transcurre entre la codificación verbal y su recuperación) y, controlando algunas variables como en el caso de la memoria a largo plazo implícita en su presentación oral/visual, para la cual se pasó a la mitad de los niños/as con TDAH en el orden oral/visual y a la otra mitad de los niños/as en el

orden visual/oral, para así controlar la posible influencia del orden. La evaluadora siempre fue la misma.

El programa que utilizamos para nuestros análisis estadísticos es el SPSS V.15. para la realización de los tests paramétricos, T de comparación de medias para medidas repetidas, y el tests de signos de Wilkoxon para estudiar el nivel de correlación entre las variables y las muestras asociadas.

# 1. Resultados.

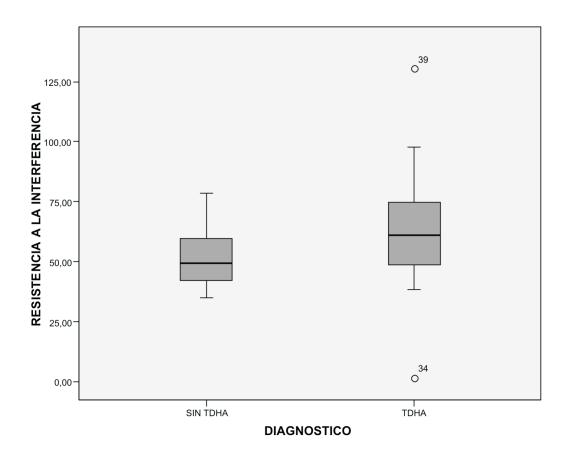
Como se muestra en la descriptiva inicial, (Tabla 1), partimos de una situación basal en los dos grupos de comparación, (niños con y sin TDAH), en la que observamos como para n=30 niños con TDAH, manifiestan diferencias estadísticamente significativas, (p=0.026), en el

# **RESISTENCIA A LA INTERFERENCIA**

Prueba T

		Levene igual	eba de e para la dad de anzas	Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Inte confianza difere	a para la
		Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior
RESISTENCIA A LA INTERFERENCIA	Se han asumido varianzas iguales	5,908	,018	- 2,328	59	,023	- 11,54563	4,95933	- 21,46924	- 1,62203
	No se han asumido varianzas iguales.			- 2,305	42,488	,026	- 11,54563	5,00886	- 21,65047	- 1,44079

Tabla 1. Prueba de muestras independientes



tiempo de Resistencia a la Interferencia medio que es de 63.30 segundos con una Desviación Estándar de 24.58, frente a los niños sin diagnóstico de TDAH, n = 31, que muestran un tiempo de Resistencia a la Interferencia bastante inferior, de 51.76 segundos, con una Desviación Estándar de 12.37.

Para un intervalo de (-1.62) a (-21.4) con una confianza del 95%, (Tabla 1), la significación es de p = 0.023.

Para un intervalo de (-1.44) a (-21,6) con una confianza del 95%, (Tabla 1), la significación es de p=0,026.

En cuanto al Cuestionario de Personalidad de Eysenck, los sujetos se clasifican de la siguiente forma en las correspondientes variables de personalidad que mide dicho cuestionario. No obstante, para la realización de nuestro estudio consideraremos sólo la variable extraversión.

# 1. Grupo con TDAH: 30 sujetos:

i. Neuroticismo: Media: 11.20 ii. **Extraversión**: Media: 19.27 iii. Psicoticismo: Media: 2.93 iv. Sinceridad: Media: 7.90

# 2. Grupo sin TDAH: 31 sujetos:

i. Neuroticismo: Media: 7.71 ii. **Extraversión**: Media: 19.84 iii. Psicoticismo: Media: 1.74 iv. Sinceridad: Media: 5.71 A continuación procederemos a exponer los resultados de cada una de las hipótesis estudiadas.

H1: No existen diferencias significativas en el rendimiento en la MLP entre los sujetos con y sin TDAH.

Para un intervalo de (-1,54) a (4,29) con una confianza del 95%, (Tabla n° 2), la significación es de p=0,350.

Para un intervalo de (-1,57) a (4,32) con una confianza del 95%, (Tabla n° 2), la significación es de p = 0,353.

Para la cual hemos utilizado tests estadísticos paramétricos de comparación de medias para muestras independientes, Prueba T, en la que con una p = 0.35, no podemos rechazar la

hipótesis nula planteada, con un Intervalo de Confianza, (I. C.) del 95%, (Tabla 2).

H2: No existen diferencias significativas entre la MLP Explícita Semántica y la MLP Implícita Priming.

Para un intervalo de (2,33) a (4,91) con una confianza del 95%, (Tabla n° 3), la significación es de p = 0,000.

Para la cual utilizamos la prueba T de comparación de medias para muestras emparejadas, y en la cual observamos que con una p = 0.000, podemos rechazar la Hipótesis nula con una confianza de que encontraremos estas diferencias y superiores en el 95 % de los casos en que comparemos ambas variables (Tabla 3).

		Prueb Leve para igual de variar	ene a la dad e	Prueba T para la igualdad de medias						
				95% de d					de co pa	ntervalo nfianza ra la rencia
		F	Sig.	t	gl	(bilateral)	medias	diferencia	Inferior	Superior
MLP	asumido varianzas iguales	3,405	,070	,942	59	,350	1,376	1,461	1,546	4,299
	No se han asumido varianzas iguales			,937	51,312	,353	1,376	1,469	1,573	4,326

Tabla 2: Prueba de muestras independientes: Levene

# Prueba T

			Diferenc	ias relacio		t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	confianz	ervalo de za para la rencia			
					Inferior	Superior			
Par 1	M.E - M.I.	3,623	5,047	,646	2,330	4,916	5,607	60	,000

Tabla 3: Pruebas de muestras relacionadas.

		MLP	Neuroticismo	Extraversión	Psicoticismo	Sinceridad
MLP	Correlación de Pearson	1	,021	,193	,176	,076
	Sig. (bilateral)		,875	,137	,175	,559
	Ň	61	61	61	61	61
Neuroticismo	Correlación d	,021	1	-,086	,311(*)	,397(**)
	Sig. (bilateral)	,875		,508	,015	,002
	N	61	61	61	61	61
Extraversión	Correlación de Pearson	,193	-,086	1	-,156	,121
	Sig. (bilateral)	,137	,508		,231	,352
	Ň	61	61	61	61	61
Psicoticismo	Correlación de Pe	,176	,311(*)	-,156	1	,290(*)
	Sig. (bilateral)	,175	,015	,231		,023
	N	61	61	61	61	61
Sinceridad	Correlación de Pearson	,076	,397(**)	,121	,290(*)	1
	Sig. (bilateral)	,559	,002	,352	,023	
	Ň	61	61	61	61	61

# Tabla 4: Correlaciones

La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).
 La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Encontrando que los sujetos tienen mayor rendimiento en la MLP Explícita que en la MLP Implícita.

H3: Los sujetos con menos puntuación en Extraversión tendrán mejor rendimiento en la MLP que los sujetos con más puntuación en las mismas dimensiones.

En el que hemos utilizado el Índice de correlación de Pearson en el que se manifiesta que no existen relaciones significativas (p>0.05) entre la extraversión y la MLP, entre los sujetos sin TDAH, ni entre todos juntos.

Así pues, a la vista de estas correlaciones hemos obviado hacer distinciones entre subgrupos, no siendo necesario realizar otro tipo de análisis estadístico (Tabla 4).

# 4. Discusión

Al no encontrar déficits de MLP, como se esperaba, la inatención que presentan dichos niños/as con TDAH es posible que pueda estar más relacionada con la disfunción ejecutiva (13 y 14) que presentan que con alteraciones de retención o recuerdo.

Estos resultados concuerdan con los estudios previos reforzándolos (1, 2, 3, 4). Además, existen unos estudios que apoyan dichos resultados (15 y 16) confirmando la no existencia de diferencias significativas en estructuras del lóbulo temporal entre ambos grupos.

No obstante, también hay que considerar la posible influencia indirecta de la medicación (psicoestimulantes) en la MLP en los niños/as con TDAH por la mejoría en el funcionamiento ejecutivo (17) y en la atención (18). Por lo que dichos resultados podrían estar sesgados y no ser una medida fiable del rendimiento en la MLP.

Ante dichos resultados, sugerir que habría que llevar a cabo la oportuna investigación para descartar la posible influencia de la medicación en la MLP, ya que además los padres de algunos niños apuntaron que algunos de sus hijos tienen fracaso escolar aún a pesar de tomar la medicación y realizar bien las pruebas de memoria a largo plazo. Por lo que aquí pueden estar interviniendo otras variables cognitivas, afectivas, sociales, etc. que habría que estudiar y tener en cuenta para obtener resultados más válidos.

Como recomendación para futuros estudios sugerimos que se podría profundizar en la influencia de la medicación en los tipos de memoria estudiados (memoria a largo plazo) comparando niños con TDAH con medicación y niños con TDAH sin medicación. Ello podría ser la respuesta a las limitaciones encontradas en este estudio sobre la cuestión de que el rendimiento obtenido en la memoria pueda ser atribuido a su capacidad o a la posible influencia indirecta de la medicación. Además, las circunstancias del tamaño de la muestra también impiden la generalización de los resultados obtenidos en el presente estudio. Sugiriendo que para próximas investigaciones sobre la memoria el tamaño de las muestras de ambos grupos de niños/as sea mayor y más representativo de la población.

En referencia a los subtipos de MLP, si tenemos en cuenta que en la Memoria Implícita, intervienen el lóbulo frontal y estructuras del neocórtex, podemos pensar, que es posible que el rendimiento en este tipo de memoria se vea más influido por la maduración del córtex prefrontal (19), siendo así su rendimiento menor, como indican los datos obtenidos, en comparación con la Memoria Explícita cuya relación con dicha estructura cerebral es menor.

En nuestro interés por estudiar la MLP en relación con la extraversión se ha encontrado (6) que los introvertidos rinden mejor que los extravertidos en situaciones con niveles de activación moderados, mientras que en ambientes con altos niveles de activación son los extravertidos los que rinden mejor. Al decir niveles de activación de la situación, incluimos, estimulación sensorial externa, como ruido o música, administración de activadores del SNC (psicoestimulantes) como cafeína o nicotina, o la que inherentemente puede tener la propia tarea, como la dificultad (entendiendo que la dificultad alta aumenta la activación).

Este resultado indica que introvertidos y extravertidos requieren diferentes niveles de estimulación para rendir óptimamente. Teniendo esto presente, esperábamos encontrar diferente rendimiento en la MLP entre niños con tendencia a la extraversión y con tendencia a la introversión.

Así pues, por un lado, al ser pruebas de MLP, se esperaba menor rendimiento en extravertidos ya que su nivel de activación cortical favorece el rendimiento más a corto plazo y no tanto a largo plazo y, por otro lado el nivel de activación situacional (aumentado por los psicoestimulantes en niños con TDAH y la propia

dificultad de la tarea en todos los niños/as) favorecería el rendimiento en los extravertidos si el nivel de activación situacional era alto ó en introvertidos si éste era moderado.

Sin embargo, ante la no existencia de relación encontrada de la MLP con la extraversión, ni positiva ni negativa, se plantea la posibilidad de que puede que estén influyendo otras variables que no hemos tenido en consideración y por eso no exista relación entre dichas variables en nuestro estudio. Así pues, esta cuestión está abierta a nuevas investigaciones.

Sugerimos, que para próximas investigaciones se considere el controlar las posibles variables que influyen en el nivel de activación situacional (como por ej. la medicación entre otras) de modo que éste pudiera ser el mismo para todos los niños/as y poder observar así mejor la relación entre éste y la introversión/extraversión.

# **Agradecimientos**

El más sincero agradecimiento a todas las asociaciones: Acodah, Anshda, Amhida y Asminal, al Colegio Público Jesús Nazareno y a todos los niños/as que han participado en la realización de dicho estudio y sin los cuales éste no hubiera podido llevarse a término. Del mismo modo nuestro agradecimiento a Fernando Maestú Unturbe, a Jose Antonio Portellano Pérez, y a Javier Quejigo García por sus oportunas orientaciones en la realización de dicho estudio.

# Bibliografía

- Tirapu-Ustárroz, J.; Muñoz-Céspedes, J.M. Memoria y Funciones Ejecutivas. Rev Neurol 2005, Vol 41, N° 8, pgs: 475-484.
- Romero Ayuso, D.M.; Maestú Unturbe, F.; González Marqués, J.; Romo Barrientos, C.; Andrade Martínez, J.M. Disfunción ejecutiva en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en la infancia, Rev Neurol 2006, Vol 42, N° 05, pgs: 265-271.
- Geissler J.; Lesch KP. A lifetime of attentiondeficit/hyperactivity disorder: diagnostic challenges, treatment and neurobiological mechanisms. Expert Rev Neurother 2011 Oct; 11 (10): 1467-84.
- Emond V.; Joval C.; Poissant H. Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Encephale 2009 Apr; 35 (2): 107-14.
- Bermúdez Moreno, J; Pérez García, A.M.; Sanjuán Suárez. Psicología de la Personalidad: Teoría e Investigación. Vol I. Madrid: UNED; 2003.
- Etchepareborda Simonini, M.C., Mulas Delgado, F.; Gandía, R.; Abad Mas, L.; Eysenck, H.J. Fundamentos Biológicos de la Personalidad. Barcelona: Fontanella; 1982.
- DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
- 8. Soprano, A.M. Técnicas para evaluar la memoria del niño, Rev Neurol 2003, Vol 37, N° 1, pgs: 35-43.
- Aguado Aguilar, L. Aprendizaje y memoria, Rev Neurol 2001, Vol 32, N° 04, pgs: 373.
- Morgado, I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes, Rev Neurol 2005, Vol 40, Na 5, pgs: 289-297.

- Eysenck, H.J. y Eysenck Sybil B.G. (1997), Cuestionario de Personalidad de Eysenck, Forma J: EPQ: J., Madrid, TEA.
- Portellano J.A.; Zumárragan L.; Martínez Arias,
   R., (2005). ENFEN: A new instrument for evaluation of Executive functions in children. 9th.
   European Congress of Psychology. Granada.
- Trujillo-Orrego, N.; Ibáñez, A.; Pineda, David A. Validez del diagnóstico de trastorno con déficit de atención/hiperactividad: de la fenomenología a la neurobiología. Rev Neurol 2012; 54 (6): 367-379.
- Cardo Jalón, E.; Servera Barceló, M. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Una visión global. Rev. Anales de Pediatria 2003, nº 59, pgs: 225-228.
- Cuadros, Y.E.; Estañol, B. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad: Bases Neurobiológicas, Modelos Neurobiológicos, Evaluación y Tratamiento. Madrid: Editorial MAD, S.L; 2006.
- Jódar-Vicente, M. Funciones Cognitivas del lóbulo frontal, Rev Neurol 2004, Vol 39, N<sup>a</sup> 2, pgs: 178-182.
- Roth RM.; Saykin AJ. Executive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: cognitive and neuroimaging findings. Psychiatr Clin North Am. 2004 Mar: 27 (1): 83-96.
- Sánchez-Carpintero, R.; Carbona, J. El sistema ejecutivo y las lesiones frontales en el niño, Rev Neurol 2004, Vol. 39, N° 2, pgs: 188-191.
- 19. Gómez-Pérez, E.; Ostrosky-Solís, F.; Próspero-García, O. Desarrollo de la Atención, la Memoria y los Procesos inhibitorios: Relación Temporal con la maduración de la estructura y función cerebral, Rev Neurol 2003, Vol 37, Na 6, pgs: 561-567.

Figuras modificadas de Kolb, B.; Wsishaw, I.Q. (2006, 5ª Edición), Neuropsicología Humana, Madrid, Editorial Médica Panamericana.

# INFLUENCIA DE LA EDAD, EL TIEMPO EN HEMODIÁLISIS Y LA COMORBILIDAD SOBRE EL ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS.

E. Olazo Gutiérrez, S. Anaya Fernández, M. Dolores Sánchez de la Nieta,
F. Rivera Hernández, C. Vozmediano Poyatos, A. Carreño Parrilla.

insuficiencia renal crónica, comorbilidad.

# Servicio de Nefrología

Hospital General Universitario de Ciudad Real. C/Obispo Rafael Torija s/n. CP. 13005 Ciudad Real. España.

# Autor para Correspondencia: Eliana Olazo Gutiérrez

Avda. Reyes Católicos, 3 1°A. Ciudad Real. España e-mail: rossy\_al\_2004\_2@hotmail.com

Presentado como póster en el Congreso Nacional de Nefrología. 2011.

# **RESUMEN:**

**Introducción:** La desnutrición en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en diálisis es una complicación común con una prevalencia entre 20% y 70%. Nuestro objetivo es estudiar si la edad, comorbilidad y tiempo en hemodiálisis se asocian con peor estado nutricional.

PALABRAS CLAVE: Estado nutricional, bioimpedancia, hemodiálisis,

Pacientes y métodos: Estudio transversal de 57 pacientes con IRC en hemodiálisis (al menos 3 meses) de nuestro centro. Evaluamos el estado nutricional mediante bioimpedancia y analítica. Identificamos patologías asociadas, calculando el índice comorbilidad de Charlson (ICC) y ajustado a edad (ICCE). Realizamos estudio descriptivo de cada variable, análisis bivariante y multivariante (variable dependiente el estado nutricional).

**Resultados:** El 77,2% de pacientes, según bioimpedancia, resultaron malnutridos; con parámetros analíticos: el 91,2%( albúmina), 89.4%( prealbúmina), 96.4% (colesterol).ICC medio de 4,42 $\pm$ 1,89, ICCE de 6,73 $\pm$ 2,20. Relacionamos desnutrición por bioimpedancia e ICCE (agrupado en categorías: 1-2, 3-4, 5-7 y >= 8), encontrando que los desnutridos presentaban mayor ICCE (p=0,03). De los pacientes desnutridos, 81,8 % eran mayores de 60 años (p=0,01) y 91,3% eran mujeres (p=0,03). No encontramos relación entre desnutrición y tiempo en hemodiálisis. Relacionamos datos analíticos de desnutrición con ICCE, edad y tiempo en hemodiálisis, encontrando una relación inversamente proporcional entre prealbúmina e ICCE (p=0,007). En el análisis multivariante la probabilidad de desnutrición aumenta en mujeres (OR=7,2; IC 95%=1,2-42,7), y a mayor ICCE (OR=1,6; IC 95%=1,13-2,3).

**Conclusiones:** La edad y comorbilidad se asocian a mayor porcentaje de desnutrición; no encontramos relación entre desnutrición y tiempo en hemodiálisis.

**Key Words:** Elderly, Bioimpedance, hemodialysis, chronic renal failure, comorbidity.

# **ABSTRACT:**

**Introduction:** Malnutrition in patients with chronic renal failure (CRF) on dialysis is a common complication with a prevalence between 20% and 70%. Our goal is to study whether age, comorbidity and time on hemodialysis is associated with poor nutritional status.

Patients and methods: Tranversal study of 57 patients with CRF on hemodialysis (at least 3 months) in our center. We evaluated the nutritional status with analytical parameters and bioimpedance. We identified associated pathologys by calculating the Charlson comorbidity index (CCI) and adjusted for age (ICCE). We conducted a descriptive study of each variable, bivariate and multivariate analysis (dependent variable nutritional status).

**Results:** 77.2% of patients, according to bioimpedance, were malnourished, with laboratory parameters: 91.2% (albumin), 89.4% (prealbumin), 96.4% (cholesterol). ICC average  $4.42 \pm 1.89$ , ICCE of  $6.73 \pm 2.20$ . Bioimpedance and malnutrition relate ICCE (grouped into categories: 1-2, 3-4, 5-7 and> = 8), finding more ICCE higher percentage of malnutrition (p = 0.03). In malnourished patients, 81.8% were older than 60 years (p = 0.01) and 91.3% were women (p = 0.03). We found no relationship between malnutrition and time on hemodialysis. We link analytical data with ICCE malnutrition, age and time on hemodialysis and found an inverse relationship between prealbumin and ICCE (p = 0.007). In multivariate analysis increases the likelihood of malnutrition in women (OR = 7.2, Cl 95% = 1,2-42,7), and more ICCE (OR = 1.6, Cl 95% = 1,13-2,3).

**Conclusions:** Age and comorbidity are associated with higher rate of malnutrition, we found no relationship between malnutrition and time on hemodialysis.

# INTRODUCCIÓN

El número de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) que requieren hemodiálisis está creciendo cada año a pesar de los avances médicos.<sup>1</sup>

Los pacientes en hemodiálisis presentan elevado número de patologías asociadas. Esta comorbilidad se puede evaluar, mediante el Índice de Comorbilidad de Charlson bien absoluto (ICC) o ajustado a la edad (ICCE).

Charlson validó éste índice en 1987, para predecir la mortalidad al cabo de diez años en pacientes con cáncer de mama; añadiendo posteriormente a los puntajes ponderados de comorbilidad, un punto extra por cada década de edad a partir de 50 años. Estableció que la mortalidad esperada para pacientes con ICCE de 4 a los 10 años es del 47% y para ICCE de 5 del 79%. En diferentes estudios se ha podido comprobar la utilidad de este índice de comorbilidad, aplicado a pacientes con IRC. <sup>2-4</sup>

La desnutrición en pacientes en diálisis es una complicación común, predispuesta por muchos factores, como anorexia, trastornos digestivos, comorbilidad asociada, alteraciones hormonales, acidosis metabólica, el entorno urémico.

Una vez iniciada la hemodiálisis, a dichos factores se suman el mayor riesgo de pérdida de nutrientes a través de la membrana de diálisis, el estado inflamatorio agudo-crónico, el grado de bioincompatibilidad del sistema de diálisis. La falta de ingesta de nutrientes es una de las más importantes. <sup>5-10</sup>

Dependiendo en parte del método utilizado para valorar el estado nutricional y población estudiada se ha descrito que del 20% al 70% de los pacientes sufren grados variables de desnutrición.<sup>11,12</sup>

La presencia de desnutrición a su vez implica un incremento de la morbimortalidad global, de la tasa de infecciones, hospitalización y mortalidad fundamentalmente de causa cardiovascular.<sup>13</sup>

Una situación añadida a la desnutrición en pacientes en hemodiálisis, es que la edad media ha ido incrementándose progresivamente. Actualmente la mayoría de registros demuestran que la incidencia en diálisis de mayores de 75 años está aumentando de forma sorprendente; ello podría explicarse al aumento en edad al inicio de diálisis. 14

Diferentes estudios han demostrado, que los pacientes añosos presentan mayor riesgo de desnutrición, atribuida especialmente a la anorexia debido a la depresión, ausencia de dientes y molares que dificulta la normal masticación y trastornos digestivos entre otros factores. 15-17

A su vez a medida que aumenta el tiempo en hemodiálisis, según varios autores, los pacientes adquieren mayor estado de desnutrición, ya que aumenta la incidencia de gastritis, depresión, anorexia, factores hormonales y aspectos relacionados con la propia técnica de diálisis. 18-20

Existen varios parámetros para evaluar el estado nutricional en pacientes en hemodiálisis. Entre ellas mencionar la antropometría, datos analíticos (como albúmina, prealbúmina, transferrina, aminoácidos, colesterol, etc), valoración global subjetiva, encuestas dietéticas.

Una herramienta útil también es la bioimpedancia (BIA), concretamente la BIA vectorial, método de análisis rápido y no invasivo de la composición corporal. Se basa, en emitir una corriente eléctrica alterna de múltiples frecuencias > 100 kHz o una de baja intensidad (50 kHz), directamente proporcional a la impedancia (oposición al paso de esa corriente) eléctrica del material, en este caso el cuerpo humano. Con su empleo el concepto de malnutrición ha cambiado, ya que permite el análisis de composición corporal, concepto de mucha importancia en el diagnóstico de malnutrición, evalúa y permite monitorizar el estado nutricional tanto en sujetos sanos como con enfermedad renal.

Así, se define la malnutrición como el cambio de composición corporal caracterizado por aumento de agua extracelular, descenso de masa celular y potasio corporal (masa celular x 108.6), descenso de masa muscular, de masa grasa y del ángulo de fase. También permite conocer el estado de hidratación y cuantificar los distintos compartimientos corporales.<sup>6,21</sup>

El disponer de un marcador nutricional ideal es difícil debido a los cambios metabólicos asociados a la insuficiencia renal. Las guías DOQI (Disease Outcomes Quality Initiative) hacen referencia a unos valores límites para algunos marcadores nutricionales bioquímicos clásicos como la albúmina, prealbúmina, colesterol, bicarbonato y transferrina, por debajo de los cuales hablamos de malnutrición.<sup>22</sup>

Por ello la mayoría de estudios publicados hacen necesario utilizar más de un parámetro para detectarla; por otro lado el análisis del vector obtenido mediante bioimpedancia ha sido validado para su empleo en estos pacientes y podría ayudar en la detección temprana de alteraciones nutricionales en cualquier momento de la evolución del paciente. 6-21, 23-24

Con este estudio se pretende determinar, en nuestra población de pacientes en hemodiálisis, si la edad, la comorbilidad asociada (cuantificada con el ICC) y tiempo de permanencia en hemodiálisis se asocian con la presencia de desnutrición, empleando datos analíticos clásicos y la bioimpedancia, para el estudio del estado nutricional.

PACIENTES Y MÉTODOS: Realizamos un estudio transversal descriptivo en marzo de 2009. Incluímos a todos los pacientes con IRC en hemodiálisis periódica de la Unidad de Diálisis del Hospital General de Ciudad Real, con un tiempo mínimo de permanencia de tres meses, susceptibles de ser evaluados mediante bioimpedancia. Quedaron excluidos, por tanto, pacientes con amputación de algún miembro o portadores de marcapasos o desfibrilador; en el primero caso por ser imposible cuantificar la proporción de masa corporal del miembro amputado en el análisis vectorial y en el segundo por estar contraindicado el empleo de frecuencias que emite el analizador de BIA. Quedaron incluidos un total de 57 pacientes. Como instrumento utilizamos el BIA 101 aker, analizador multifrecuencia por impedancia.

En cada paciente se procedió a realizar bioimpedancia post-diálisis en el día intermedio de la semana, obteniendo valores de resistencia (Rc) y reactancia (Xc). Con el paciente en decúbito supino, con los miembros superiores separados del tronco 30° y miembros inferiores 45°, los electródos adheridos en el hemicuerpo contrario al acceso vascular de hemodiálisis, distribuidos en la articulación metacarpo-falángica, metacarpo-radial, metatarso-falángica y metatarso-tibial; con tiempo medio de realización de 2 minutos. Recogimos datos de peso post-diálisis, talla, fecha de nacimiento y sexo.

Estos datos y valores de Rc y Xc, se introdujeron en el programa Bodygram 1.31, obteniendo indicadores de nutrición: Masa muscular (FFM), masa celular (BCM), ángulo de fase, potasio corporal total (PCT), agua extracelular (AE), masa grasa (FM) e índice de masa celular (BCMI). Según bioimpedancia consideramos al paciente malnutrido cuando presentaba al menos cuatro de los siguientes cinco parámetros: FFM inferior al 35,2%, AE mayor del 48%, PCT menor de 2000 mmol, BCMI inferior a 8 y ángulo de fase menor de 5.35°. 255

Revisamos analítica mensual prediálisis, de los tres últimos meses, obteniendo los valores medios de albumina, prealbúmina (determinado mediante nefelometría) y colesterol. Según estos parámetros definimos la desnutrición como albúmina 4 g/dL, prealbúmina 35 mg/dL y colesterol 200 mg/dl. 26

Recogimos datos de las historias clínicas para identificar las patologías que se incluyen en el ICC, puntuamos cada patología según la tabla 1. Sumamos los puntos para calcular el ICC. Calculamos también el ICCE sumando 1 punto por cada década por encima de 40 años. Los valores obtenidos (tanto del ICC e ICCE) los agrupamos en cuatro categorías según sus valores fueran 1-2, 3-4, 5-7 o >=8.

PUNTUACIÓN	PATOLOGÍA
1	Infarto de miocardio
	Insuficiencia cardiaca congestiva
	Enfermedad vascular periférica
	Enfermedad cerebrovascular
	Demencia
	Enfermedad pulmonar crónica
	Enfermedad del tejido conectivo
	Úlcera
	Enfermedad hepática leve
	Diabetes
2	Hemiplejia
	Enfermedad renal moderada o severa
	Diabetes con daño orgánico
	Tumor
	Leucemia
	Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o severa
6	Tumor sólido con metástasis
	SIDA

**Tabla Nº 1.** Puntuación asignada a cada patología para el cálculo del ICC (4)

Calculamos el tiempo en hemodiálisis (meses) tomando en cuenta la fecha de inicio de hemodiálisis y fecha del estudio. Recogimos también la etiología de la insuficiencia renal en cada paciente.

Tanto los datos de historias clínicas y datos analíticos se obtuvieron del programa Nefrosoft HD V3. Con los cuales creamos una base de datos en SPSS V 15.0, donde realizamos el estudio estadístico.

Para el análisis descriptivo de variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas; para variables cuantitativas: media aritmética, desviación típica, valor mínimo y máximo y medianas, según presentaran distribución normal o no normal según el test de Kolmogorov-Smirnov. Tanto en un caso como el otro se estimó el intervalo de confianza para el 95% de seguridad.

La relación entre variables cualitativas y cuantitativas se hizo mediante t de student o ANOVA si la variable cuantitativa es normal o mediante tests no paramétricos Mann-Whitney o Kruskal-Wallis en caso de distribución no normal de la variable cuantitativa. La relación entre variables cuantitativas mediante correlación lineal. El análisis multivariante realizado mediante análisis de regresión logística, tomando como variable dependiente el estado nutricional y como variables independientes: edad, género, tiempo en diálisis e ICC.

Se consideró significación estadística cuando p< 0,05 en prueba bilateral.

El análisis de datos se efectuó con el programa estadístico SPSS 15.0.

# **RESULTADOS:**

Incluimos un total de 57 pacientes. La distribución por sexo fue 34 varones (59,6%) y 23 mujeres (40,4%) con una edad comprendida entre 23 y 87 años (mediana 73).

El tiempo de permanencia en hemodiálisis estuvo comprendido entre 3 y 290 meses (mediana 34).

En la Tabla (2) se muestran las distintas patologías que definen el índice de Charlson. El ICC medio fue de 4,42 +/- 1,89, y el ICCE de 6,73+/-2,20, existiendo una correlación lineal estadísticamente significativa entre ambos (p=0,001), con un coeficiente de correlación de r:+ 0.8 por tanto en el análisis bivariante haremos referencia únicamente al ICCE.

Los valores de ICC fueron entre 2-9. Los valores de ICCE variaron entre 2-11. El 5.3% de los pacientes tenían un ICCE de 2, el 8.8% un ICCE entre 3 y 4, el 49% entre 5 y 7 y el 36,8% mayor o igual a 8.

Variable	Número de pacientes
Infarto agudo de miocardio	12 (21,1)
Insuficiencia cardiaca	17 (29,8)
Enfermedad vascular periférica	8 (14)
Enfermedad cerebrovascular	10 (17,5)
Demencia	5 (8,8)
Enfermedad pulmonar crónica	11(19,3)
Enfermedad del tejido conectivo	1 (1,8)
Úlcera gástrica	1 (1,8)
Hepatopatía leve	7 (12,3)
Diabetes	22 (38,6)
Enfermedad renal moderada severa	57 (100)
Hemiplejia	0
Diabetes con daño orgánico	14(24,6)
Tumor	6 (10,5)
Leucemia	0
Linfoma	2 (3,5)
Hepatopatía moderada- severa	0
Tumor sólido con metástasis	0
SIDA	0

Tabla Nº 2. Patologías que definen el Indice de Charlson.

La tabla 3 detalla los parámetros de desnutrición obtenidos por bioimpedancia y analítica. La figura 1 expone el estado nutricional obtenido por bioimpedancia y parámetros analíticos. Así, mediante bioimpedancia un 72.2 % se hallan desnutridos. Según parámetros analíticos: albúmina, prealbúmina y colesterol el 81,2%, el 89,5% y el 96,5% están desnutridos, respectivamente.

		SEGÚN I	BIOIMPEDANCI	Α				
	Media	a/mediana	Desv.típ./rang	0	Míni	mo	Máximo	
FFM %		27,38	7,7		16,7		48,1	
ECW %	65,48		14,9		10,	,1	80,0	
TBW %	50,69		6,3		32,4	40	68,70	
ANGULO FASE °	2,8		1,3		1,0		6,9	
ВСМІ	5		1,9		2,6		10,0	
FM %		35,14	8,1		13,9		59,5	
PCT mmol	1	431,61	641		608,16		3040,80	
	l	SEGÚ	N ANALÍTICA					
Albúmina g	/dl	3,7	1,5	2	.,8		4,3	
Prealbumina mg/dl		27,43	6,30		9,84		39,80	
Colesterol	mg/dl	145,47	31,06	70			39,80	

**Tabla Nº 3.** Parámetros de desnutrición según bioimpedancia y analítica.

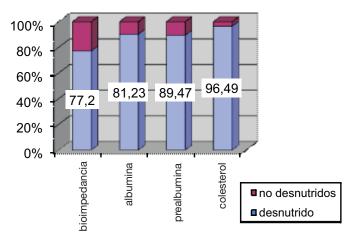


Figura N°1. Estado nutricional según bioimpedancia y parámetros analíticos.

Al relacionar la desnutrición según bioimpedancia frente ICCE, edad y tiempo en hemodiálisis encontramos los siguientes resultados:

Los desnutridos presentaban mayor ICCE (p=0,03). Según tuvieran más o menos de 60 años, resultando que el 81,8 % de los desnutridos eran mayores de 60 años y el 18,2% menores de 60 años, con significación estadística (p =0,01). Agrupamos los pacientes en dos grupos según una permanencia en hemodiálisis inferior o superior a 34 meses; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,8). Se encontró que en el grupo de mujeres existe mayor desnutrición llegando a ser del 91,3%, en comparación con el grupo de varones que fue del 67,6% (p=0,03). Referencia tabla 4.

1005		DESNU	TRIDOS	Р
POR		NO	SI	
GRUPOS	1-2	15,4% ( 2)	2,3% (1)	0,03
	3-4	23,1% ( 3)	4,5% (2)	,
	5-7	38,9% ( 5)	52,3% (23)	
	>=8	14,3% (3)	40,9% (18)	
EDAD	>60	46,2% (6)	81,8% (36)	0,01
	<=60	53,8% (7)	18,2% (8)	
TIEMPO HD	<34	46,2% (6)	50,0% (22)	0,8
(MESES)	>=34	53,8% (7)	50,0% (22)	
GÉNERO	HOMBRE	32,4% (11)	67,6% (23)	0,03
GENERO	MUJER	8,7%(2)	91,3% (21)	

**Tabla Nº4** .Estado nutricional según bioimpedancia e ICCE por grupos, edad, tiempo en hemodiálisis y género.

Al relacionar parámetros analíticos de desnutrición con ICCE, edad y tiempo en hemodiálisis encontramos los siguientes datos:

Los niveles de prealbúmina es inversamente proporcional a ICCE y estadísticamente significativa (P=0,007).Los valores de albúmina con ICCE, es inversamente proporcional pero no estadísticamente significativa (p=0,1).Al relacionar niveles de colesterol con ICCE encontramos relación directamente proporcional pero no estadísticamente significativa(p=0.9) Referencia tabla 5.

Cuando relacionamos datos analíticos de desnutrición con edad y tiempo en hemodiálisis no encontramos asociación estadística.

La construcción del modelo múltiple de regresión logística se realizó comenzando con ajustes univariantes, resultando con una p= <0,15, las variables: sexo (mujeres) e ICCE, los resultados se detallan en la tabla 6.

Se evidenció que la probabilidad de desnutrición aumenta en individuos de sexo femenino (OR=7,2; IC 95%=1,2-42,7) y con el aumento en la puntuación del ICCE (OR=1,6; IC 95%=1,13-2,3). El estadístico del test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para el modelo, resultó de 7.10 con p=0.5, indicando que este modelo se ajusta bien a los datos. El valor del área bajo la curva ROC: 0.79, cuyo IC del 95% es 0.65-0.93 (P=0.001), por tanto este modelo es adecuado para predecir la probabilidad de padecer desnutrición o no.

		PREALBÚMINA Media(mg/dl)	ALBÚMINA Media (g/dl)	COLESTEROL Media( mg/dl)	
	1-2	34,18 mg/dl	4g/dl	138 mg/dl	
ICCE	3-4	34,16 mg/dl	3,7 g/dl	149 mg/dl	
	5-7	26,9 mg/dl	3,6 g/dl	145 mg/dl	
	>=8	25,5 mg/dl	3,6g /dl	145 mg/dl	
	Р	0,007	0,1	0,9	

Tabla N°5. Relación entre parámetros analíticos de desnutrición e ICCE

VADIABLES					I.C.	95%
VARIABLES	В	E.T.	P	OR	Inferior	Superior
SEXO	1,977	0,907	0,029	7,219	1,219	42,739
ICCE	0,500	0,189	0,008	1,649	1,138	2,388

Tabla Nº 6 .Resultados del modelo multivariante de regresión logística.

# DISCUSIÓN:

La prevalencia de desnutrición varía en los pacientes con IRC en hemodiálisis (HD) según diversos autores lo que se debe en parte a diferentes métodos empleados, combinaciones de ellos y criterios de clasificación diferentes así como las características de cada muestra. Llega a ser tan variable como entre 20 y 70% según varios trabajos. <sup>7,9</sup>

La desnutrición en el paciente en hemodiálisis no solo disminuye la calidad de vida sino que también aumenta la morbimortalidad. <sup>13</sup> Por ello es conveniente evaluar periódicamente el estado nutricional de estos enfermos, así como incorporar herramientas eficaces, sencillas y precisas para la determinación de la composición corporal, como el uso de la bioimpedancia.

La bioimpedancia, como método de estudio de la composición corporal fue introducido por Hoffer et al en 1969. Desde entonces su utilización ha cobrado una enorme importancia, en diferentes campos.<sup>27</sup>

Existen diversos trabajos, que evalúan el estado nutricional mediante bioimpedancia no sólo en la población en diálisis (hemodiálisis vs diálisis peritoneal) sino también en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, trasplantados renales y en la población general. Extrapolando las fórmulas obtenidas de la población general a la población en diálisis.

Validando así su utilización en estos pacientes.<sup>28, 31</sup> Para la valoración de la malnutrición en hemodiálisis, que es asociada a mayor morbilidad y mortalidad, se han propuesto

repetidamente fórmulas específicas por la masa celular, o bien criterios basados sobre el ángulo de fase (33; 34). Los estudios más recientes dan mucha importancia a la masa grasa y la masa muscular sobre el índice de masa corporal.<sup>37</sup> Valores reducidos de los componentes citados, como se ha mencionado, están efectivamente asociados a malnutrición y a caquexia.<sup>32,36</sup>

En este trabajo empleamos la bioimpedancia, demostrándose una alta prevalencia de desnutrición (77,2%). Obviamente la mayoría de nuestros pacientes tienen alteración de la composición corporal consistente fundamentalmente en disminución del ángulo de fase y/o masa celular. Así también, según parámetros analíticos, encontramos una alta prevalencia de desnutrición entre un 89 a 96%.

La mayoría de los pacientes en hemodiálisis presentan alto porcentaje de patologías asociadas, como pone de manifiesto el estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study).38 En nuestro estudio, al cuantificar la comorbilidad mediante ICCE, evidenciamos que la mayoría de pacientes presentaron historia de insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio y de diabetes, seguidas por las demás patologías. Cuando comparamos con los resultados del estudio DOPPS evidenciamos que la prevalencia de Insuficiencia Cardiaca y enfermedad cerebrovascular es casi similar. Como lo demuestran varios estudios el estado de malnutrición está asociado a mayor comorbilidad en hemodiálisis. 6,7,9 Sin embargo ésta asociación está demostrada con comorbilidades no cuantificadas y definiendo la malnutrición con parámetros aislados, como la albúmina, en sistemas de clasificación, o combinando varios. Por lo tanto nos parece útil la cuantificación de patologías con ICC para homogeneizar criterios y poder comparar estudios; ya que las interacciones entre malnutrición y patologías diferentes son variables en función del tipo y grado de afectación orgánica, para de ésta forma predecir mejor los resultados.

En nuestro estudio, al igual que estudios previos, encontramos que el grupo de pacientes malnutridos (mediante parámetros de bioimpedancia o niveles de prealbúmina) tenían mayor comorbilidad, cuantificada con el ICCE.

Con respecto a este detalle debemos plantearnos dos situaciones: Si ésta relación entre desnutrición y comorbilidad, viene condicionada ya sea porque la inclusión de pacientes en nuestro centro son de edad avanzada y con varias patologías asociadas lo que ha predispuesto que se pongan de manifiesto complicaciones crónicas como es la malnutrición; o la propia situación de malnutrición al inicio de diálisis les condiciona mayor comorbilidad.

De la misma manera, al relacionar albúmina con la comorbilidad encontramos que la disminución de los niveles de albúmina se relaciona con mayor comorbilidad pero no estadísticamente significativa. Esto podría ser debido a que la albúmina puede disminuir por factores no nutricionales: infección, inflamación, hidratación, acidosis metabólica<sup>39</sup> o porque quizá el tamaño muestral sea pequeño. Otros estudios si han demostrado ésta relación. <sup>6,21</sup> En nuestro estudio, no confirmamos este hallazgo.

Encontramos que a medida que aumentan los niveles de colesterol, aumenta la comorbilidad, pero de forma no estadísticamente significativa. Los niveles medios de colesterol encontrados fueron inferiores a 200 mg/dl. No se recogió datos de aquellos pacientes que llevaban tratamiento con estatinas, por lo tanto se debe tomar con precaución estos datos ,ya que la mayoría presentan patología cardiovascular y diabetes, por tanto, es probable que sigan tratamiento farmacológico para mantener niveles de colesterol inferiores a 200 mg/dL, según establecen las guías.<sup>26</sup>

En muchos estudios queda reflejado que mayor edad y mayor tiempo de permanencia en hemodiálisis se asocian a mayor desnutrición. <sup>15,18</sup> En nuestro trabajo, encontramos relación entre edad y desnutrición (medida mediante bioimpedancia).

Como se ha señalado previamente en la introducción, 15 la incidencia en diálisis de mayores de 75 años está incrementándose. Que a su vez se debe al envejecimiento de la población, sin embargo también se podría decir que es resultado del propio éxito médico: el hecho de que se haya demostrado que se puede prolongar años de vida ha animado a los nefrólogos a indicar diálisis en individuos de más edad y con más patologías asociadas.<sup>21</sup> El estudio de Murtagh y colaboradores analiza la supervivencia de pacientes mayores de 75 años incluidos en diálisis frente a aquellos con tratamiento conservador. Demostrándose en el primer análisis que la supervivencia es superior en los primeros( 68% vs 47% respectivamente a los 2 años).

Pero, ajustando estos resultados a la comorbilidad, los resultados varian, ya que la evolución de pacientes añosos con cardiopatía isquémica o con alta comorbilidad es similar en diálisis que con tratamiento conservador. Por tanto las ventajas del tratamiento intervencionista quedarían atenuados en estos casos.<sup>39</sup>

No encontramos relación entre desnutrición valorada por bioimpedancia y datos analíticos con tiempo en hemodiálisis. En cuanto a parámetros analíticos de desnutrición, no hallamos significación con edad y tiempo en hemodiálisis. Una posible explicación a estos hallazgos, sería que los pacientes aumentan los suplementos nutricionales en sus dietas (con respecto a la etapa prediálisis) a medida que llevan más tiempo en hemodiálisis, dato no recogido en nuestro estudio y que podía ser motivo de estudios posteriores.

Otro hallazgo en nuestro estudio fue que en el grupo de mujeres se observó mayor desnutrición que en el de hombres. Aunque la mayoría de los estudios demuestra que la desnutrición es más prevalente en hombres ya sea probablemente por el menor depósito graso, o mayor número de los mismos en diferentes muestras estudiadas. <sup>16, 40</sup> Ello nos hace pensar, que aunque en este estudio el número de hombres supera a la de mujeres, debemos considerar que la mediana de edad es mayor en las mujeres; por lo que tal vez la edad influye en los resultados.

Los factores predictores para la desnutrición en el análisis multivariante fueron la comorbilidad asociada y el género como se presenta en la tabla 4. Con lo cual se podría decir que la dificultad en disminuir la prevalencia de desnutrición en diálisis, se debe a que tenemos una población con varias

enfermedades asociadas y a un factor no modificable como es el género (mujeres), además de edad avanzada, aunque sólo demostrado, ésta última variable en el análisis univariante.

En lo que respecta a las diferencias en las tasas entre grupos poblacionales, podemos considerarlas debidas en parte al método empleado para definir la desnutrición, y criterios de clasificación diferentes. También a la importante cantidad de variables que debemos tener en cuenta, ya que los resultados en una muestra son difícilmente extrapolables a otra (según grupo poblacional, edad, diferentes criterios de inclusión en tratamiento sustitutivo, patología asociada, causas de IRCT, oferta y características del tratamiento sustitutivo, medio socioeconómico, diferencias raciales, etc.).

En nuestro estudio se trata de pacientes incluidos en programa de diálisis hospitalaria, de mayor edad, que supone mayor comorbilidad con mayores necesidades, tanto desde el punto de vista físico como psíquico, lo que difícilmente lo haría extrapolable a un población más joven y por tanto con menos patología asociada. Todo lo mencionado justificaría un mayor interés y esfuerzo por homogeneizar el grupo de estudio y resaltar la conveniencia de que cada unidad realice el estudio de sus principales factores de riesgo para controlar la evolución de sus pacientes. Uno de ellos sería incorporar a los registros de factores de riesgo la comorbilidad cuantificada mediante el índice de Charlson, hecho que ya se está empezando a realizar en algunos centros de diálisis.Como actitud práctica a seguir, según los resultados de nuestro estudio, parece importante considerar que la evolución nutricional de nuestros pacientes dependerá fundamentalmente de

# ARTÍCULO ORIGINAL

condiciones como sexo (mujeres), edad y patología asociada. Y en su manejo será importante tratar de corregir todos los posibles factores relacionados con la desnutrición, centrándonos en el control de la comorbilidad asociada aparte del estado nutricional per sé, realizando una monitorización rutinaria del estado nutricional con el empleo de bioimpedancia y controlando patologías asociadas si el caso fuera controlable con su detección y tratamiento precoz. Aún así, el manejo de estos pacientes es complejo, sobre todo por la edad avanzada y comorbilidad asociada.

Concluimos que la prevalencia de desnutrición en nuestro medio es elevada. La bioimpedancia resulta útil en su detección. Encontramos mayor desnutrición en pacientes con mayor edad, con mayor ICCE y en el grupo de mujeres. No hallamos relación entre desnutrición y tiempo de permanencia en hemodiálisis.

# **BIBLIOGRAFÍA**

- 1. Otero A, Gayoso P, García F, de Francisco AL, EPIRCE study group. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. Kidney Int Suppl 2005;(99):S16-9.
- 2. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies:Development and validation.J Chronic Dis,1987.40:373-383.
- 3. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol,1994.47: 1245-1251.
- 4.Di Iorio B, Cillo N, Cirillo M, De Santo NG. Charlson Comorbidity Index is a predictor of outcomes in incident hemodiálisis patients and correlatos with phase angle and hospitalization. Int J Artif Organs, 2004. 27: 330-336.
- 5 .Carreras RB ET AL. El Score de desnutrición e inflamación como predictor de mortalidad en pacientes en hemodiálisis. Diálisis Transplante 2008; 29(2):56-61.

- 6. Huarte-Lozaa E (coordinadora), Barril-Cuadradob G,Cebollada-Muroc J, Cerezo-Moralesd S, Coronel-Díaze F, Doñate-Cubellsf T, Fernández- Giraldezg E, Izaguirre-Bonetah A, Lanuza-Luengoi M, Liébana-Cañadaj A,Llopis-Lópezk A, Rupertob M y Traver-Aguilarb J. Nutrición en pacientes en diálisis. Consenso SEDYT. Dial Traspl. 2006;27(4):138-61.
- 7.Bregstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: and integrated point of view. Am J Kidney Dis. 1998;32: 834-41.
- 8. Riella MC. Malnutrition in dialysis: malnourishment or uremic inflammatory response. Kidney Int. 2000;57:1211-32.
- 9.Bossola M, Tazza L, Vulpio C, Panocchia N, Giungi S. Spada PL, Liberatori M, Luciani G.Malnutrition in patients on chronic hemodialysis: prevalence, pathogenesis, and treatment. G. Ital Nefrol. 2009 Mar-Apr; 26(2):201-14.
- 10. De Luis D, Bustamante J. Aspectos nutricionales en la insuficiencia renal.Nefrología 2008; 28 (3) 339-348.
- 11. Thunberg BJ, Alagiri PS, Cestero RV. Cross-sectional and longitudinal nutritional measurements in maintenance hemodialysis patients. Am J Clin Nutr 2005. 34:198.
- 12.Lionel U Mailloux, MD, FACP. William L Henrich, MD, MACP. Patient survival and maintenance dialysis. 2009; 1-11.
- 13. García de Lorenzo A, Arrieta J, Ayúcar A, Barril G y Huarte E. Nutrición parenteral intradiálisis en el enfermo renal crónico: Consenso SEN-SENPE. Nutr. Hosp. 2010; 25 (3): 375-377.
- 14. Arrieta J, et al. Informe de Situación de Diálisis y Trasplante en España, 2005. Nefrología 2008; 28: 151-8.
- 15. Maiorca R, Giovanni C. Morbidity and Mortalidy of CAPD and Hemodialysis. Kidney International 1993; 43 (40): s-4 a s.
- 16.Klahr S. Levey A Beck G et al. The effec of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. New England J Med. 1999; 330: 887-894.
- 17.Goldsser P, Mittman N, Antignan A. Predictors of Mortality in Hemodialysis Patients. J Am.Soc. Nefhrol.1993; 3: 1613-1622.
- 18.Wang AY, Woo Y, Lan CW. Is a single time point C –reactive protein predictive of Outcome in dialysis patients. J nephrol.2003; 16(2):245-51.

- 19.Bellomo G, Lippi G, Saronio P, Reboldi G, Verdura C. Inflammation, infection and cardiovascular event in chronic hemodialysis patients a prospective study. Am J Kidney Dis. 2003 Mar-Apr; 16 (2): 245-51.
- 20.Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M. Association between inflammatory mdiators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2003;42 (2):286-94.
- 21.Mehrotra R, Berman N, Alistwani A, Kopple JD. Improvement of nutritional status after initiation of maintenance hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2002;40: 133-42.
- 22.Kopple J. National Kidney Foundation K/ DOQI. Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. Am J Kidney Dis. 2000;37(1), Supl 2:62-6.
- 23. Guerrero Riscos A. Nutrición y diálisis adecuada en diálisis adecuada en diálisis peritoneal 1999; 5:6-17.
- 24. Fouque D, Vennegoor M, Wee PT, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG Guideline on Nutrition. Nephrol Dial Transplant 2007; 22 [Suppl 2]: 1145–1187.
- 25. Cigarrán S, Barril G, Bernis C, Cirugeda A, Aguilera A, Sanz P, Herraiz I, Alegre L, Selgas R. Hypoalbuminemia is also a marker of fluid excess determined by bioelectrical impedance analysis in dialysis patients. Therap. Apher & Dial. 2007. 11(2): 114-120.
- 26.Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of Whole-body impedance with total body water volume. J. Appl. Physiol. 1969;27: 531 -534.
- 27. Cigarrán S , Barril G , Bernis C, Cirugeda A, Herraiz I, Selgas R. Evaluación del estado nutricional de los pacientes renales y ajuste del peso seco en CAPD y HD:papel de la bioimpedancia. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2004;1:16-23.
- 28. Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. Nutrition2002, 18:153-167.
- 29. Piccoli A, Nescolarde L, Rosell J. Análisis Convencional y Vectorial de Bioimpedancia en la Práctica Clínica. Revista Española de Nefrología, 2002: XXII: 230-240.
- 29.Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A, Bottazzo S, Rossi B, Pillon L, Maggiore Q (Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. Am J Clin

Nutr, 1995: 61:269-270.

- 30.Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, Michelassi C: Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. Kidney Int. 1996. 50: 2103-2108.
- 31.Kushner RF, de Vries PMJM, Gudivaka R: Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of patients undergoing dialysis. Am J Clin Nutr 64 (Supl.): 1996. 503S-509S.
- 33.Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL; Ma L, Lowrie G: Development of a population- specific regression equation to estimate total body water in hemodialysis patients. Kidney 1997.Int 51:1578-1582.
- 34.Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzáles G, Lew N,Ling J y cols.:Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1995.6: 75-81,
- 35. Chertow GM, Lowrie EG, Lew NL, Lazarus JM: Bioelectrical impedance analysis predicts survival in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1996,7:1442.
- 36.Kyle GU, Piccoli A, Pichard C. Body composition measurements: interpretation finally mady easy for clinical use. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2003; 6: 387-393.
- 37. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, Port FK, Gillespie BW. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pat-terns Study (DOPPS). Clin J Am Soc. Nephrol 2007; 2:89-99).
- 38.Ballmer PE, Achsenbein AF, Schiltz-Hofmann S: Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not chronic inflammatory disease. Metabolism 1994, 43: 697-705.
- 39.Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, et al Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. Nephrol Dial Transplant.2007;22(7):1955-62.
- 40.Pecoits R, Beng T. The malnutrition, inflamation, and atherosclerosis (MIA) syndrome. The Herat of the matter. Nephrol Dial Transplant. 2002; 11: 28-31.



# CAMBIOS ANTROPOMÉTRICOS Y DIETÉTICOS TRAS LA APLICACIÓN DEL PROGRAMA "NIÑOS EN MOVIMIENTO" EN PACIENTES DIABÉTICOS CON SOBREPESO-OBESIDAD.

Natalia Serrano Juzgado\*, María José Sánchez Fernández\*\*, Enrique Palomo Atance\*\*\*, María José Ballester Herrera\*\*\*, Elena Martín Campagne\*\*\*, Patricio Giralt Muiña\*\*\*, \*\*\*\*.

\* **Nutricionista.** Departamento de Epidemiología y Genética de Población.

Centro Nacional de Investigación Cardiovascular Carlos III de Madrid.

### \*\* Enfermera educadora de diabetes.

Consulta de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

# \*\*\* Consulta de Endocrinología Pediátrica. Servicios de Pediatría. Madrid

\*\*\*\* Fundación Sociosanitaria de Castilla La-Mancha

# Autor para Correspondencia:

Enrique Palomo Atance
Servicio de Pediatría.
Hospital General Universitario de C.Real.
C/ Rafael Torija s/n. 13004 C. Real.
Telf: 926 27 80 00 (ext.79502)
e.mail: palomo.enrique@gmail.com

# Financiación:

El presente estudio ha recibido financiación por parte de la Fundación Sociosanitaria de Castilla La-Mancha **PALABRAS CLAVE:** Niños. Diabetes. Obesidad. Sobrepeso. Índice de masa corporal.

# **RESUMEN**

**Introducción y objetivo:** "Niños diabéticos en movimiento" es un programa dirigido a modificar los hábitos alimentarios y de estilo de vida en niños diabéticos con sobrepeso u obesidad y en sus familiares.

Pacientes y método: El programa fue realizado en el Hospital General Universitario de Ciudad Real durante 12 semanas. Se incluyó a 8 niños (5 niñas y 3 niños) de 6 a 12 años de edad. Tanto al inicio como al final del programa se recogieron: peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y perímetro de la cintura y cadera. Al inicio se realiza determinación de glucemia, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, ácido úrico, transaminasas y hormonas tiroideas. Se realizaron cuestionarios de dieta mediterránea (KIDMED) y de frecuencia de consumo de alimentos.

**Resultados:** En 7 pacientes (87,5%) se observó una disminución del IMC, con una reducción media de 0,25 DE (1,79 - 2,04). En 7 casos (87,5%) se observó una disminución del perímetro de cintura (PC) con una disminución media de 0,28 DE. La adherencia a la dieta mediterránea mejoró en todos los participantes pasando de un 62,5%, que presentaba una dieta con necesidad de mejorar su patrón alimentario, a un 100% que presenta una dieta mediterránea óptima.

Conclusiones: La aplicación del programa "Niños diabéticos en movimiento" comportó una mejoría de los parámetros antropométricos en relación con la obesidad y mejoró el estilo de vida aumentando la adherencia a la dieta mediterránea.

# **ABSTRACT**

Key words: Children. Obesity, Overweight, Body mass index.

**Background and objective**: "Niños diabéticos en movimiento" is an interventional programme designed to modify nutritional and lifestyle habits in overweight or obese diabetics children and their families.

Patients and method: The program was conducted at the Hospital General Universitario de Ciudad Real for 12 sessions. 8 children (5 girls and 3 boys), 6 to 12 years old were included. Weight, height, body mass index (BMI), waist circumference, Mediterranean diet (Kidman) and frequency of food consumption were evaluated in a start and end of the programme. Also were analyzed at baseline, blood glucose, glycated hemoglobin, lipid profile, uric acid, transaminases and thyroid hormones.

**Results:** In 7 children (87.5%) BMI decreased from a mean of 0.25 SD (from 2.04 to 1.79 of DE). In 7 children (87.5%), waist circumference (PC) had a mean decrease of 0.28 and only one increased. Adherence to a Mediterranean diet improved in all participants 62.5%, had have a diet with need to improve their eating pattern, and now 100% presents a Mediterranean diet optimal.

**Conclusions:** Application of the "Niños diabeticos en movimiento" programme leads to a decrease anthropometric parameters related to obesity and lifestyle improved by increasing adherence to the Mediterranean diet score.

# INTRODUCCIÓN:

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2005, unos 1600 millones de personas presentan sobrepeso en todo el mundo, y de ellos, al menos 400 millones están en rango de obesidad<sup>1</sup>. A su vez, los estudios realizados en población pediátrica revelan que alrededor de 45 millones de niños en edad escolar (entre 5 y 17 años) son obesos, lo que representa entre un 2 y un 3% del total de población en ese rango de edad<sup>2</sup>. En el caso de España, la obesidad está considerada como el trastorno nutricional más frecuente durante la infancia y la adolescencia, y su prevalencia ha aumentado progresivamente en el curso de los últimos años<sup>3</sup>. Se ha demostrado que la obesidad infantil se asocia con una mayor probabilidad de obesidad en la edad adulta, así como con un mayor riesgo de muerte prematura. Asimismo, son numerosas las complicaciones asociadas al aumento ponderal, entre las que cabe destacar la resistencia a la insulina como base fisiopatológica para el desarrollo futuro de síndrome metabólico y de complicaciones cardiovasculares<sup>4</sup>.

"Niños diabéticos en movimiento" es un programa para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad en niños con diabetes que centra su atención en la salud general del niño, englobando el área social, física y emocional. Ha sido creado tomando como referente el programa "Niños en movimiento" para actuar ante uno de los principales problemas de salud pública que existen en la actualidad. El objetivo de este trabajo es valorar la eficacia de la aplicación del programa a través de la evaluación de una serie de parámetros antropométricos y dietéticos en pacientes del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR) con diabetes y sobrepeso - obesidad.

# **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Participaron en el programa 8 pacientes (5 niñas y 3 niños) diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 y sobrepeso - obesidad. Los niños fueron remitidos desde la consulta de Endocrinología Pediátrica del HGUCR en el año 2011, con un rango de edad de entre 6 y 12 años. Los padres y los niños recibieron la información correspondiente antes de iniciar el programa y aceptaron participar voluntariamente. El programa, adaptado a niños con diabetes, centra su atención en los aspectos emocionales, en el estilo de vida y en los hábitos nutricionales, constando de un total de doce sesiones durante tres meses.

Al inicio y al final del programa se evaluaron en todos los pacientes peso, altura e índice de masa corporal (IMC), según valores de referencia de Hernández et al<sup>6</sup>; y perímetro de cintura (PC) y cadera, según valores de referencia de Moreno et al<sup>7</sup>. Todos los valores antropométricos se realizaron con el paciente en ropa ligera y sin zapatos. El peso fue determinado con una báscula electrónica con límites de lectura de 0 a 120 kg y precisión de 100 gramos. La talla se obtuvo con un tallímetro inextensible rígido de pared con límites de lectura de 60 a 200 y precisión de 0,1 cm. Se definió obesidad como IMC mayor o igual al percentil 97 para edad y sexo y sobrepeso como IMC mayor o igual al percentil 90 e inferior al percentil 97 para edad y sexo. La medida del PC se realizó al final de la espiración, en el punto medio entre el reborde costal inferior y la cresta ilíaca. La medida del perímetro de cadera se efectuó en el punto más prominente de las nalgas. Ambas mediciones se realizaron con una cinta métrica inextensible con precisión de 0,1 cm estando el paciente en bipedestación.

Al inicio del programa se determinaron en todos los sujetos los valores de hemoglobina glicosilada (según la equivalencia para el método empleada en el Diabetes Control and Complications Trial, DCCT), colesterol total (empleando un método enzimático), HDL – colesterol (mediante ultracentrifugación por gradiente de densidades), LDL – colesterol (mediante método indirecto, empleando la fórmula de Friedewald) y triglicéridos (por método enzimático), ácido úrico (por método enzimático), GOT y GPT (mediante método enzimático), y por último, función tiroidea con TSH y T4 libre (ambas por método inmunoenzimático).

Asimismo se realizó el cuestionario de calidad de la dieta mediterránea KIDMED, que evalúa las siguientes variables: calidad de la dieta en relación a la dieta mediterránea, la frecuencia de consumo de alimentos y un recordatorio de 24 horas sobre lo que habían comido el día anterior.

Este cuestionario incluye 16 preguntas y permite calcular el índice KIDMED a partir de los principios que sustentan dicho modelo alimentario y aquellos que lo deterioran. De este modo, y según la puntación del cuestionario se obtienen tres grados de calidad de la dieta mediterránea: a) dieta óptima, cuando la puntación es igual o mayor a 8, b) dieta mejorable, cuando la puntación oscila entre 4 y 7, ambos inclusive, y c) dieta de muy baja calidad, cuando la puntación es igual o menor a tres. En la misma línea se efectúa un registro de hábitos de actividad física y estilo de vida tanto al inicio como al final del programa.

# **RESULTADOS:**

En la tabla 1 se recogen los valores de las variables antropométricas al inicio y a la finalización del programa expresados en desviaciones estándar (DE) para la media según edad y sexo. La media (DE) de los valores del IMC del total de la muestra (n=8) al finalizar el programa (1,79) fue inferior a la media inicial (2,04).

Esta diferencia se apreció en ambos grupos (niños y niñas), si bien fue más destacada en los niños. Solo en una niña se apreció un empeoramiento del IMC. Del mismo modo, en 7 pacientes (87,5%) se observó una reducción del PC, con una disminución media para su edad y sexo de 0,28 DE.

Paciente	IMC inicio	IMC final	PC inicio	PC final
1	1,31	1,17	2,45	2,32
2	1,89	1,79	2,85	2,33
3	3,96	3,39	5,33	5,19
4	2,42	2,56	7,82	7,23
5	2,33	1,75	2,78	2,47
6	1,75	1,50	1,31	1,03
7	1,70	1,45	2,76	2,87
8	0,98	0,71	1,44	1,09

Tabla 1. Evolución del IMC y del perímetro de cintura expresado en desviaciones estándar según edad y sexo.

En la tabla 2 se recogen los datos analíticos de los pacientes al inicio del programa, observándose una hemoglobina glicosilada inferior a 8% en todos los casos. En cuanto al perfil lipoproteico tan solo en un paciente se observan valores de HDL-colesterol inferiores a 40 mg/dl y en ningún caso niveles de triglicéridos superiores a 150 mg/dl, que son los valores de lipoproteínas establecidos por la Internacional Diabetes Federation (IDF) para la definición de síndrome metabólico en la edad pediátrica<sup>8</sup>.

Por su parte, en otro paciente se observa un valor de TSH ligeramente elevado (8,10 □ UI/mI), sin observarse otras complicaciones metabólicas en la población estudiada.

Según el índice KIDMED, al iniciar el programa, el 62,5% de los pacientes presentaban una puntuación de entre 4 y 7 (necesidad de mejorar la calidad de la dieta) mientras que al finalizar el programa todos los pacientes presentaron una puntuación mayor o igual a 8 (calidad óptima de la dieta mediterránea). hábitos de alimentación, al Respecto a los finalizar el programa el 100% de los pacientes incorporaron a su desayuno un lácteo, una fruta y un cereal y en la merienda un bocadillo de embutido ligero. En el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, se constató un aumento del consumo de fruta, leche, patatas asadas, pollo, arroz y pasta y disminuyó el de refrescos y chocolate.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad (años)	8	12	12	10	12	12	6	12
Sexo (M / V)	М	٧	V	V	М	М	М	М
Hb A1c (DCCT)	5,3	7,3	4,7	6,9	7,9	7,8	6,4	7
Colesterol total (mg/dl)	212	165	164	140	134	202	244	164
HDL-Colesterol (mg/dl)	60	68	57	37	46	56	96	47
LDL- Colesterol (mg/dl)	136	86	97	64	78	141	136	107
Acido úrico (mg/dl)	4,2	3,5	4,6	4	3,4	4,5	-	2,7
Triglicéridos(mg/dl)	81	57	49	37	49	74	56	52
GOT (UI/I)	27	25	20	23	17	21	26	19
GPT (UI/I)	19	12	15	17	12	25	26	13
GGT (UI/I)	12	10	3	11	6	15	-	13
TSH (μU/ml)	1,99	2,02	2,2	3,5	1,36	4,2	8,19	3,03
T4 libre (ng/dl)	1,15	1,14	-	1,06	1,13	1,03	1,21	1,34

Tabla 2. Datos analíticos al inicio del programa

(-) Dato no determinado

V: varón; M: mujer

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(2)

HbA1c (DCCT): hemoglobina glicosilada según el método de equivalencia empleado en el Diabetes Control and Complications Trial.

ESTUDIO	PREVALENCIA SOBREPESO (OBESIDAD) %
Lawrence JM, et al. 2009 <sup>26</sup>	44 ( - )
Liu LL, et al. 2010 <sup>27</sup>	22,1 (12,6)
Sandhu N, et al. 2008 28	29,5 (5,4)
Van Vliet M, et al. 2010 29	38,5 ( - )
Sh <sub>enoy</sub> S, et al. 2004 <sup>30</sup>	35 (18)
Ferrante E, et al. 1999 <sup>31</sup>	34,5 ( - )

**Tabla 3.** Estudios de prevalencia de sobrepeso-obesidad en población infantil con diabetes tipo 1. ( - ) Dato no determinado

En cuanto a la práctica de ejercicio físico, éste aumentó en 3,5 horas de media a la semana, reduciéndose el tiempo dedicado a ver la televisión de 1,8 horas a 1,3 horas.

#### DISCUSIÓN:

Como se ha señalado anteriormente, en las últimas décadas se ha producido un incremento de la prevalencia de obesidad en todos los países desarrollados. Este hecho también se observa en nuestro país, como muestra la diferencia de prevalencia en los estudios epidemiológicos realizados en los años 80 (PAIDOS 84<sup>9</sup>) respecto a los llevados a cabo en la última década (enKid<sup>3</sup> y AVENA<sup>10</sup>).

De este modo, y a pesar de las diferencias metodológicas de estos trabajos, se muestra una tendencia que es el reflejo del cambio en los hábitos de alimentación y de la adquisición de un estilo de vida sedentario.

Los niños con diabetes tipo 1 están influenciados por los mismos hábitos que el resto de la población, además de la tendencia al incremento ponderal asociada a la pauta de insulinoterapia intensiva (al menos 3 dosis de insulina al día), como se observó en el estudio DCCT <sup>11</sup>.

La presencia de sobrepeso-obesidad en estos pacientes se ha relacionado con el incremento de la resistencia a la insulina, que está considerada como el principal factor para el desarrollo del síndrome metabólico<sup>12</sup>. Se ha observado que, si bien a raíz de la insulinoterapia intensiva se ha mejorado el control glucémico y se ha disminuido la frecuencia de complicaciones microangiopáticas, no ha sucedido lo mismo con las complicaciones macrovasculares derivadas de un aumento de los factores de riesgo cardiovascular<sup>13</sup>.

De este modo, la resistencia a la insulina se ha asociado en DM1 con la presencia de retinopatía<sup>14</sup>, nefropatía<sup>15-18</sup> y enfermedad cardiovascular<sup>19</sup>. A su vez, el aumento de la adiposidad visceral, objetivable por el aumento del perímetro abdominal, se ha relacionado en la población pediátrica con un incremento del riesgo cardiovascular así como con la presencia de los distintos componentes del síndrome metabólico<sup>20-</sup>

Debido a la importancia creciente de este hecho, en los últimos años se han llevado a cabo distintos trabajos que tratan sobre la prevalencia del sobrepeso y de la obesidad en los pacientes pediátricos con DM1<sup>26-31</sup> (tabla 3). Aunque han sido realizados en distintos países y son metodológicamente heterogéneos, todos ellos ponen de manifiesto un aumento de la prevalencia en este grupo de pacientes, que oscila entre el 22,1 y el 44%.

Si bien ninguno de los pacientes de la muestra presentaba criterios de síndrome

metabólico (según los valores establecidos por la IDF®) ni complicaciones vasculares en el momento del estudio, hay que resaltar la importancia a medio y largo plazo de la disminución ponderal en estos pacientes, por cuanto resulta fundamental para controlar los factores de riesgo cardiovascular, y de esa forma, optimizar el beneficio obtenido con la mejoría del control glucémico.

Los resultados de nuestro estudio muestran que la aplicación de una intervención sobre los hábitos de alimentación y ejercicio físico en pacientes con diabetes consigue, a corto plazo, una mejoría tanto en las variables antropométricas relacionadas con el sobrepeso y la obesidad como en la adquisición de hábitos de vida saludables, si bien los resultados presentados se refieren a un periodo corto de seguimiento y sería necesario observar si dicho efecto perdura en el tiempo. El programa se desarrolló de forma simultánea con el grupo de los padres, evaluando al inicio y al final del programa el IMC y los hábitos dietéticos con el cuestionario KIDMED y el de frecuencia de consumo de alimentos. Aunque este no era el objetivo principal del programa, se observó, también en este grupo, una mejoría en el IMC y en el estilo de vida, aumentando la adherencia a la dieta mediterránea y disminuyendo el sedentarismo.

#### **CONCLUSIONES**

En los niños con diabetes tipo 1 es esencial el control de los hábitos higiénico-dietéticos para, de este modo, evitar las complicaciones asociadas al incremento ponderal secundario al tratamiento intensivo con

insulina y a los hábitos, poco saludables, de las sociedades desarrolladas.

La aplicación del programa "Niños diabéticos en movimiento" produjo a corto plazo una mejoría de los parámetros antropométricos en relación a la obesidad y mejoró el estilo de vida de los participantes aumentando la adherencia a la dieta mediterránea y disminuyendo el sedentarismo, si bien queda por establecer la duración de esos efectos a lo largo del tiempo.

#### **AGRADECIMIENTOS**

Queremos agradecer al personal del Área de diabetes de la Fundación Sociosanitaria de Castilla La Mancha el apoyo logístico, así como al Dr. Jesús Fernández Sanz, Director Gerente del HGUCR durante el desarrollo del programa, y a Emilia Jorge, encargada del aula donde se desarrolló el proyecto.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- WHO. Overweight and obesity. (Sitio web). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2 0 0 6 . D i s p o n i b l e e n : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs3 11/en/index/html.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R for the IOTF Childhood Obesity Working Group. Obesity in children and young people. A crisis in public health. Obes Rev. 2004;5S:4-85.
- Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). Med Clin (Barc). 2003;121(19):725-32.
- Lobstein T, Jackson Leach R. Estimated burden of pediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 2. Numbers of children with indicators of obesity-related disease. Int J Pediatr Obes. 2006;1:33-41.

- Gussinyer S, garcia N, Alsina M, Gussinyer M, Carrascosa A. Programa de tratamiento integral para la obesidad "Niños en movimiento". Manual para el instrucctor. Madrid: Ergon;2005
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbegozo. Madrid: editorial Garsi;1988.
- Moreno LA, Fleta J, Mur L, Rodríguez G, Sarria A, Bueno M. Waist circumference values in Spanish children – gender related differences. Eur J Clin Nutr. 1999:53:429-33.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. Ped Diabetes. 2007;8:299-306.
- PAIDOS 84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Gráficas Jomagar, 1985.
- Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross M, Sarría A, et al. AVENA Study Group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. Ann Nutr Metab. 2005;49:71-6.
- 11.The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86.
- 12.Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2007;30:707-12.
- Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. Diabetes. 2006;55(5):1463-9.



#### ARTÍCULO ORIGINAL

- 14. Chatuvedi N, Sjoelie AK, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songigi M, et al. The EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. The EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetes Care. 2001;24:284-9.
- Metascreen Writing Committee. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2701-7.
- 16. Orchard TJ, Chang YF, Ferrel RE, Petro N, Ellis DE. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Furher evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Kidney Int. 2002;62:963-70.
- Svensson M, Yu ZW, Eriksson JW. A small reduction in glomerular filtration is accompanied by insulin resistance in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy. Eur J Clin Invest. 2002;32:100-9.
- Ekstrand AV, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Insulin resistance precedes microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant. 1998;13:3079-83.
- 19. Olson JC, Erbey JR, Forrest KYZ, Williams K, Becker DJ, Orchard TJ. Glycemia (or in women, estimated glucose disposal rate) predict lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. Metabolism. 2002;51:248-54.
- 20. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Am J Clin Nutr. 1999;69:308-17.
- 21. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics. 1999;103:1175-82.
- 22. Goran MI, Gower BA. Retation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. Am J Clin Nutr. 1999;70:S149-56.

- Esmaillzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with hypertriglyceridemic waist phenotype. Am J Clin Nutr. 2006;86:36-46.
- 24. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. Obes Res. 2001;9:179-87.
- Hirschler V, Aranda C, Calcagno ML, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159:740-4.
- 26. Lawrence JM, Mayer-Davis EJ, Reynolds K, Beyer J, Pettitt DJ, D'Agostino RB Jr, et al. Diabetes in Hispanic American youth: prevalence, incidence, demographics, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care. 2009;32(Suppl 2):S123-32.
- Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with Diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Pediatr Diabetes. 2010;11(1):4-11.
- Sandhu N, Witmans MB, Lemay JF, Crawford S, Jadavji N, Pacaud D. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008;21(7):631-40.
- Van Vliet M, Van der Heyden JC, Diamant M, Von Rosenstiel IA, Schildhelm RK, Aanstoot HJ, et al. Overweight is highly prevalent in children with type 1 diabetes and associates with cardiometabolic risk. J Pediatr. 2010;156(6):923-9.
- Shenoy S, Waldron S, Cody D, Swift PGF. Ethnic group differences in overweight and obese children with type 1 diabetes mellitus. Arch Dis Child. 2004;89:1076-7.
- 31. Ferrante E, Pitzalis G, Vania A, De Angelis P, Guidi R, Fontana L, et al. Nutritional status obesity and metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. Minerva Pediatr. 1999;51(3):39-46.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(2)

#### PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DEL SINDROME DE TURNER

Carmen María López López. María Torres Carbona, Violeta Román Barba María José Ballester Herrera, Elena Martín Campagne, Enrique Palomo Atance.

Servicio de Pediatría. HGUCR

#### Autor para Correspondencia:

Enrique Palomo Atance
Hospital General Universitario de C.Real.
C/ Rafael Torija s/n. 13004 C. Real.
Telf: 926 27 80 00 (ext.79502 - 77215)
e.mail: palomo.enrique@gmail.com

**PALABRAS CLAVE:** Sindrome de Turner, comorbilidades, disgenesia gonadal, talla baja.

#### Resumen:

#### Obietivo.

Se trata de un documento elaborado por el equipo de Endocrinología Pediátrica que pretende hacer una revisión sistemática acerca de toda la información disponible en la actualidad sobre el manejo diagnóstico-terapéutico del síndrome de Turner (ST), de modo que se disminuya la variabilidad de la práctica clínica en relación a estos pacientes.

#### Estrategia de búsqueda.

Se han empleado como fuentes primarias de información: libros de referencia de Endocrinología Pediátrica, guías de práctica clínica y protocolos de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica y de la Asociación Española de Pediatría, herramientas clínicas como Uptodate y bases de datos generales como Pubmed, MBE y The Cochrane Library.

#### Síntesis de resultados.

El ST se relaciona con una serie de comorbilidades que deben descartarse durante las revisiones sistemáticas a lo largo del desarrollo del paciente: periodo fetal, neonatal, lactante, primera infancia y segunda infancia y adolescencia. La gran variabilidad en la presentación clínica y el gran número de complicaciones hacen necesario un manejo multidisciplinar, con especial atención a las alteraciones del crecimiento y del desarrollo puberal.

#### Conclusiones.

Resulta esencial realizar un diagnóstico precoz del ST y de todas las comorbilidades que éste conlleva, por lo que es necesario establecer un programa de revisiones periódicas y sistemáticas que persigan estos objetivos. El manejo diagnóstico-terapéutico de estos pacientes debe ser multidisciplinar, haciendo especial hincapié en los dos problemas más prevalentes, como son la talla baja y el hipogonadismo.

#### **OBJETIVO**

Esta guía de práctica clínica es un documento elaborado por el equipo de Endocrinología Pediátrica, cuya finalidad principal es recopilar toda la información necesaria para mejorar la toma de decisiones basadas en la evidencia científica, y de ese modo disminuir la variabilidad de la práctica clínica en relación al diagnóstico y seguimiento de los pacientes con Síndrome de Turner (ST).

Este documento surge a raíz de la complejidad del ST, alteración que puede expresarse en multitud de órganos y de manera variable, siendo por tanto su seguimiento multidisciplinar, debiéndose realizar una monitorización rigurosa de las complicaciones asociadas, de los diferentes tratamientos y de las interacciones y efectos secundarios derivados de los mismos.

Sus autores y colaboradores son médicos especialistas en Endocrinología Pediátrica, ejerciendo su labor profesional desde la atención especializada y la investigación. La población diana de esta guía comprende a los pacientes afectos de ST que son diagnosticados y/o derivados a la consulta de Endocrinología Pediátrica del HGUCR, abordándose todos los aspectos correspondientes a dicha patología.

En cuanto a los objetivos generales, pretende en primer lugar recomendar unas estrategias de seguimiento, divididas en 6 periodos en función de la edad del paciente: momento del diagnóstico, periodo de recién nacido, periodos comprendidos entre los 3-12 meses, 2-3 años, 4-10 años y 11 años-adulto. En

segundo lugar, y en cuanto al tratamiento, pretende establecer unas pautas de manejo clínico y monitorización para estos pacientes, sobre todo en cuanto al tratamiento de la talla baja con hormona del crecimiento y del hipogonadismo con tratamiento hormonal sustitutivo.

Los contenidos de la guía van dirigidos a los profesionales sanitarios: pediatras generales, pediatras especializados en Endocrinología, médicos residentes de Pediatría y atención primaria, así como otros profesionales de atención especializada.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Este protocolo es un documento que ha sido elaborado utilizando las siguientes fuentes de información. En primer lugar, se ha realizado una búsqueda sobre los aspectos más generales de esta patología, utilizando para ello las siguientes fuentes: Pombo, Tratado de Endocrinología Pediátrica, que es el texto de referencia en España de esta subespecialidad pediátrica, un artículo de revisión publicado en 2010 sobre ST en la Revista Española de Endocrinología Pediátrica (publicación oficial de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, SEEP) y las guías de práctica clínica y protocolos de la Asociación Española de Pediatría (AEP) publicadas sobre ST más recientes (en 2010 por Galán E y en 2011 por Barreda AC, y cols), así como el Uptodate. En segundo lugar, y para tratar aspectos más concretos sobre el diagnóstico y el tratamiento, se ha efectuado una búsqueda sobre artículos recientes de revisión procedentes de bases generales de datos, como Pubmed, MBE y The Cochrane Library.

#### SÍNTESIS DE RESULTADOS

El ST presenta unas patologías asociadas y una frecuencia de presentación, (tabla 1) que justifica el abordaje multidisciplinar en las distintas etapas de la vida<sup>1</sup> (figura 1).

mediante el estudio cromosómico en líquido amniótico<sup>2</sup>. El diagnóstico podrá ser casual tras realización de cariotipo por otros motivos (edad materna elevada, triple screening alterado). Se obtendrá una muestra de sangre periférica para la

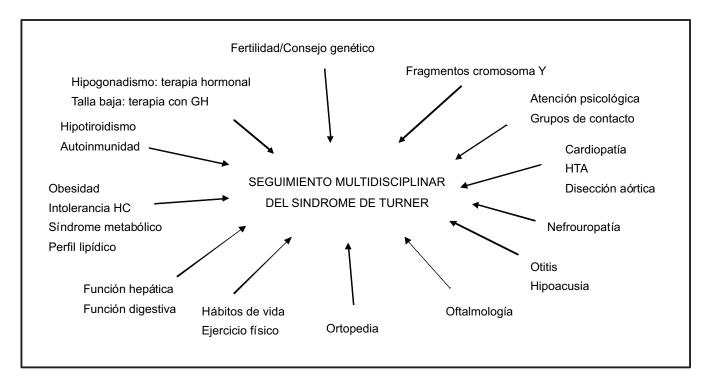


Figura 1. Abordaje diagnóstico-terapeútico multidisciplinar del ST (modificado de Labarta Jl. y cols.)

Tras la sospecha o confirmación diagnóstica, se aplicará un protocolo de detección, seguimiento y tratamiento de las distintas comorbilidades asociadas, realizando un abordaje continuo y a distintas edades para conseguir una adecuada calidad de vida de estos pacientes<sup>1</sup> (tabla 2).

#### Periodo prenatal:

El ST se sospechará por ecografía prenatal (higroma quístico, linfedema, cardiopatía congénita) y el diagnóstico se confirmará realización del cariotipo, pudiéndose detectar monosomía X (45X) o mosaicismos. Se investigará la existencia de cromosoma Y, y en su caso del gen SRY, ya que si se detecta existe un 7-10% de riesgo de desarrollar gonadoblastoma o disgerminoma en la glándula disgenésica, estando indicado en ese caso llevar a cabo una gonadectomía profiláctica<sup>3</sup>. Realizado el diagnostico mediante cariotipo, debe darse un consejo genético adecuado a la familia, en el que además de una adecuada información sobre las distintas comorbilidades asociadas que pueden

ODE ON HENTO	T # 4 : 0D0 (000)
CRECIMIENTO	- Talla baja -2DS (99%)
INSUFICIENCIA GONADAL (>90%)	- Pubertad retrasada/detenida - Fallo gonadal Infertilidad (>99%)
MALFORMACIONES CARDIACAS (50%)	- Coartación de aorta (11%) - Válvula aórtica bicúspide (30%)
ALTERACIÓN DEL SISTEMA LINFÁTICO	- Pterigium colli (25%) - Linfedema manos y pies (22%) - Implantación baja del cabello (42%) - Displasia de uñas (13%)
TRACTO URINARIO (2570%)	- Malformación del sistema colector - Riñon en herradura
OJOS	- Epicantus - Estrabismo (17,5%) - Ambliopía - Ptosis (11%)
OIDOS	- Otitis media de repetición (73%) - Hipoacusia conducción/ neurosensorial (50%)
BOCA	- Alteraciones del desarrollo dental - Maloclusión (abierta/cruzada) - Paladar ojival
SISTEMA INMUNE	- Celiaca (4-6%) - Tiroiditis Hashimoto (30%) - Alopecia/vitíligo
ESQUELETO	- Cuello corto (40%) - Proporción anormal del segmento superior/inferior (97%) - Cubito valgo (47%) - Acortamiento del 4º metacarpiano (37%) - Escoliosis/cifosis (12,5%) - Deformidad de Madelung (7,5%) - Genu valgo (35%)
DIGESTIVO (3%)	- Hipertransaminasemia (20%) - Esteatosis hepática - Mayor riesgo cirrosis - Telangiectasias: sangrado intestinal
ALTERACIÓN DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO (40%)	
CANCER	- Mayor riesgo que la población normal - Nevus pigmentados (50%)
RETRASO INTELECTUAL	
TRASTORNOS PSICOSOCIALES	

Tabla 1. Alteraciones fenotípicas y patología asociada al ST.

Edad (años)	RN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Exploración física completa																	
Cariotipo (1)																	
Val. cardiológica (ecografía)																	
Val. nefrológica (ecografia)																	
Val. otros especialistas																	
Val. caderas (ecografía)																	
Val. alimentación																	
Val. oftalmológica																	
Val. auditiva																	
Val. crecimiento (2)																	
Val. tensión arterial																	
Detectar/prevenir obesidad																	
Sangre/orina/lipidograma																	
Val. función tiroidea																	
Val. maloclusión dental																	
Val. columna vertebral																	
Val. lenguaje/aprendizaje																	
Val. psicológica																	
Inducción pubertad (3)																	
Densitometría																	

Tabla 2. Seguimiento y valoración clínica por edad en las visitas en consulta de Endocrinología Pediátrica de los pacientes con ST,

<sup>1.</sup> Hacer siempre si clínica sospechosa de ST. En sangre periférica/otros tejidos. Búsqueda del cromosoma Y si: restos de cromosomas no filiados/signos de virilización.

<sup>2.</sup>Si tratamiento con GH solicitar anualmente TSH, T4L, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos antitransglutaminasa, HbA1C, edad ósea, IGF-1, IGF-BP3.

<sup>3.</sup> Determinar FSH/LH. Iniciar terapia estrogénica.

aparecer y el pronóstico de éstas, se consideren las distintas posibilidades de tratamiento<sup>4</sup>.

#### Periodo de recién nacido

Se confirmará el diagnóstico de ST mediante cariotipo en sangre periférica. En el manejo del paciente a esta edad es importante la valoración cardíaca y renal mediante ecocardiografia<sup>5-8</sup>.

Se tendrá en cuenta la profilaxis de endocarditis bacteriana cuando sea preciso si existe una cardiopatía congénita. Es importante la evaluación clínica de caderas descartando luxación y la detección precoz de problemas en la alimentación (alteración en el reflejo de succión)<sup>5-8</sup>.

#### Periodo de 1 a 12 meses

En este periodo es importante la evaluación oftalmológica para descartar anomalías oculares a s o c i a d a s , a s í c o m o e l e x a m e n otorrinolaringológico para la valoración de hipoacusia. Su detección precoz será muy importante en el adecuado desarrollo psicomotriz del paciente<sup>5</sup>.

#### Periodo de 2 a 3 años

Se hará un control por Endocrinología infantil de la velocidad de crecimiento y de la función tiroidea, así como del seguimiento por los distintos especialistas de las patologías detectadas en anteriores visitas<sup>5,7</sup>.

#### Periodo de 4 a 10 años

Se planteará el tratamiento con hormona del crecimiento (GH) por el endocrinólogo infantil, así como la prevención y en su caso el tratamiento de la obesidad<sup>5,8</sup>. Asimismo se detectarán dificultades de aprendizaje, déficits de atención y concentración escolar y sociabilidad<sup>5</sup>. Por último se valorará la existencia de posible maloclusión dental y de anomalías de columna vertebral, sobre todo escoliosis<sup>5,7</sup>.

#### Periodo de 11 años a adulto.

Vigilancia del crecimiento y desarrollo. Se valorará el inicio del tratamiento hormonal sustitutivo ante la detección de hipogonadismo. Es importante la evaluación de la adaptación escolar y social<sup>5</sup>.

- 1. Iniciar cuando la talla se sitúe por debajo de -1,5 DS con respecto a la población general o la velocidad de crecimientro se a inferior al percentil 10 para su edad ósea.
- 2. Dosis inicial recomendada de 0,045 mg/k/día, puede ajustarse hasta un máximo 0,067 mg/kg/día en casos con iinicio a edades tardías, talla inicial muy baja o con respuesta inadecuada en el primer año de tratamiento.
- 3. Retirar cuando la edad ósea sea superior a los 14 años y la velocidad de crecimiento inferior a los 2 cm en el último año.
- 4. Solicitar anualmente. IGF-I (+2DS) IGF-BP3, TSH, T4L, anticuerpos antitiroideos, antitrasglutaminasa, HBA1c y edad ósea.

Tabla 3. Tratamiento con hormona del crecimiento del ST.

## Tratamiento de la talla baja con hormona del crecimiento (GH)

Las indicaciones de comenzar tratamiento con GH serán: talla menor de -1,5 desviaciones estándar (DS) o velocidad de crecimiento (VC) menor del percentil 25 hacia los 6-7 años de edad y no antes de los 2 años de edad<sup>6,8</sup>. Se comenzará con una dosis inicial de 0,045 mg/kg/día ajustando según respuesta hasta una dosis máxima de 0,067 mg/kg/día (comenzar con dosis altas en casos de talla baja importante o edad cronológica avanzada al inicio del tratamiento y en casos de mala respuesta en el primer año de tratamiento<sup>6,8</sup> (tabla 3).

La oxandrolona a dosis de 0,05 mg/kg/día será una opción de tratamiento para las niñas diagnosticadas tardíamente y con retraso del crecimiento importante, siempre a una edad cronológica mayor de 9 años y con control de la maduración ósea y de signos de virilización<sup>8</sup>.

El tratamiento con GH se mantendrá hasta alcanzar una talla satisfactoria o hasta que la edad ósea sea mayor de 14 años y la VC en el último año sea menor a 2 centímetros por año. Se monitorizarán los niveles de IGF-I (insulin-like growth factor), IGF-BP3 (insulin-like growth factor binding protein), función tiroidea, anticuerpos antitransglutaminasa tisular, glucemia basal y hemoglobina glicosilada, controlándose la posible aparición de efectos secundarios asociados al tratamiento con GH, como la hipertensión arterial, las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (diabetes mellitus e intolerancia a los hidratos de carbono), hipertensión intracraneal benigna y epifisiolísis de cabeza femoral<sup>6</sup>.

#### Tratamiento del hipogonadismo

La estrogenización a una edad acorde con la normalidad posibilita desarrollar una talla adecuada, una mineralización ósea óptima, un crecimiento uterino normal y un desarrollo neurocognitivo y psicosocial adecuado. No se recomienda introducir los estrógenos antes de los 12-13 años de edad<sup>8</sup>. Se recomienda comenzar con dosis iniciales bajas (50 ng/kg/día de etinilestradiol oral) e ir aumentando según respuesta<sup>6-8</sup>.

Fármaco/ nombre comercial Estrógenos orales(1): Valerato de estradiol (estrógeno natural)/ Progynova® comp 1 mg

Estradiol parches percutáneos (2)/Progynova® parches 3,8 mg

<u>Progestágeno:</u> Acetato de medroxiprogesterona/ Progevera® comp 5 y 10 mg (3)

Tabla 4. Tratamiento hormonal sustitutivo en el ST.

<sup>1.</sup>Comenzar con dosis iniciales bajas (0,3-0,5 mg/día) e ir aumentando en función de respuesta clínica y edad ósea hasta 2 mg (0,5 mg cada 6 meses hasta una máximo de 2 mg.

<sup>2.</sup>Considerar en diagnósticos tardíos o cuando sólo queden unos cm de crecimiento residual, en general a partir de los 16-18 años 12,5 mcg/2 veces en semana. Pasar más tarde a dosis de 25 mcg y luego a 50 mcg.

<sup>3.</sup>A partir del segundo año de haber iniciado los estrógeno, los días 10-21 del ciclo asociada a estrógenos

La administración de 17 β-estradiol en parches percutáneos es otra posibilidad pero existe poca experiencia en pacientes pediátricos, pudiendo acelerar la edad ósea con mayor rapidez de la esperada<sup>8</sup>. La progesterona debe ser añadida con cualquier tipo de estrógenos, a lo largo del segundo año de iniciar la estrogenoterapia, a una dosis de 5-10 mgr/día de acetato de medroxiprogesterona<sup>6,8</sup> (tabla 4).

#### **CONCLUSIONES:**

- 1. Es esencial el diagnóstico precoz del ST: su sospecha se basa en una serie de signos clínicos (aspecto físico), pero siempre es necesario realizar un diagnóstico genético mediante un cariotipo.
- 2. Una vez efectuado el diagnóstico genético, serán necesarias otras pruebas complementarias para detectar comorbilidades asociadas.
- 3. Es primordial realizar un estrecho seguimiento para realizar un diagnóstico precoz de las complicaciones e instaurar un tratamiento satisfactorio.
- 4. El seguimiento debe ser multidisciplinar ya que son muchos los profesionales implicados en la salud de los pacientes con ST.
- 5. Los padres deben tener siempre una información completa lo más precozmente posible. La información debe facilitarse a la niña preferentemente por sus padres, a medida que lo solicite y con un contenido adecuado a su edad.
- 6. La talla baja, la inexistencia de caracteres sexuales secundarios y la infertilidad condicionan de una manera muy importante la vida de los pacientes con ST. Es esencial pues la optimización del tratamiento con GH y el tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y progestágenos.

#### **BIBLIOGRAFÍA:**

- Ferrández A, Labarta JI, Calvo M. Síndrome de Turner. En: Audí L, Bueno M, Calzada R, Cassorla F, Diéguez C, Ferrández A, Heinrich JJ, Lanes R, Moya M, Sandrini R, Tojo R, editores. Pombo, Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3º edición. McGraw Hill Interamericana de España, Madrid. 2002; 780-803.
- 2. Morgan T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2007;76(3):405-417.
- Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(1):10-25.
- 4. Loscalzo ML. Turner Syndrome. *Pediatr Rev.* 2008;29(7):219-27
- Galán Gómez E. Protocolo diagnóstico terapeútico del Sindrome de Turner. Protoc diagn ter pediatr. 2010;1:101-106.
- Labarta JI, de Arriba A, Mayayo E, Ferrández A. Actualización en el tratamiento y sequimiento del síndrome de Turner. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2010;1 suppl (1):74-90.
- 7. Management of Turner syndrome. Uptodate 2011.
- 8. Barreda Bonis AC, González Casado I, Gracia Bouthelier R. Sindrome de Turner. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:218-227.

## ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA COMO CAUSA DE IMPACTACIÓN EN URGENCIAS. RECOMENDACIONES PARA SU DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Francisco Javier Mirón Muñoz\*, María Dolores Camacho Martos\*\*.

- \* Unidad Docente Ciudad Real (Zona I)
- \*\* Tutor de residentes.
  Unidad Docente de C.Real (Zonal)

#### Autor para correspondencia:

Francisco Javier Mirón Muñoz C/ Fresno de Cantespino, 22 Portal D, 4°A 28051 Madrid. España e-mail:miron60@hotmail.com PALABRAS CLAVE: Esofagitis eosinofílica, impactación, corticoides.

#### **RESUMEN:**

La esofagitis eosinofílica es una patología cuya incidencia diagnóstica está aumentando en los últimos años y cuyas guías diagnósticas y terapeúticas están siendo revisadas recientemente. Afecta exclusivamente al esófago, manifestándose con una clínica de disfagia, impactación del bolo alimenticio, pirosis y rechazo del alimento en casos pediátricos, a lo que habrá que añadir una histopatología típica con presencia de inflamación y presencia de eosinófilos.

**KEY WORDS**: Eosinophilic esophagitis, food impaction, corticosteroids.

#### **ABSTRACT**:

Eosinophilic esophagitis is a condition of increasing prevalence during the last years and diagnosis and treatment guidelines have been recently reviewed. It is an isolated chronic disorder of the esophagus diagnosed by the need of both clinical (pyrosis, heart burn, bolus impaction and food rejection) and histologic features (eosinophilic predominant inflammation).

#### INTRODUCCIÓN:

La esofagitis eosinofílica es un proceso crónico relacionado con la respuesta inmune cuya mayor incidencia se da en el sexo masculino (3:1) ,en individuos de raza blanca no hispana, que suele aparecer en la infancia o bien durante la 3ª o 4ª década de la vida⁴. Se caracteriza por la aparición de una clínica característica que incluye la impactación de bolo alimenticio, disfagia para sólidos, y pirosis y con unas características histopatológicas propias y localizadas únicamente en el esófago, como es la aparición de al menos 15 eosinófilos por campo.

Aunque existen unas guías de consenso claras desde el año 2007, en los últimos tiempos se está llevando a cabo una revisión de las mismas, apareciendo nuevas recomendaciones en lo relativo a su diagnóstico y tratamiento.

Presentamos el caso de una mujer de 33 años que acude al servicio de urgencias del Hospital General de Ciudad Real por dolor torácico atípico que asocia a impactación de bolo durante la cena y que requiere de realización endoscopia urgente.

#### Presentación del caso clínico:

Presentamos el caso de una mujer de 33 años que acude de madrugada al servicio de urgencias del Hospital General de Ciudad Real, extremadamente nerviosa por impactación de alimento durante la cena que le produce una sensación cada vez más incómoda, acudiendo refiriendo dolor torácico atípico no irradiado, acompañado de disfagia cada vez más intensa que le impide en los últimos minutos incluso tragar su propia saliva. La paciente refiere como antecedente digno de mención una alergia a pólenes y a frutos secos. Refiere medicarse con cetirizina 10 mg al día vía oral desde hace 2 semanas por agravamiento de la sintomatología propia de esta alergia estacional.

A la exploración la paciente no se encuentra compromiso de la vía aérea, con una saturación de O2 del 97%. A auscultación cardiopulmonar no se objetivan soplos cardiacos o ruidos pulmonares sobreañadidos y no se palpan adenopatías. En una radiografía de control se objetiva estrechamiento de la luz esofágica con discreto estrechamiento de la luz a nivel de esófago proximal "traequización"

esofágica. Ante la falta de progresión del cuadro a pesar de administrar glucagón endovenoso a la paciente, se avisa a endoscopista de guardia que realiza desimpactación del bolo mediante endoscopia, obteniendo biopsia esofágica de extremo distal y proximal y de fundus gástrico y describiéndose presencia de surcos longitudinales en la mucosa esofágica.

Se da de alta a la espera de resultados anatomopatológicos con probable diagnóstico de esofagitis eosinofílica a estudiar por parte del servicio de digestivo.

Tras unos días en los que aparecen dos nuevos episodios de atragantamiento , aunque no tan floridos y que se resuelven de manera espontánea, se inicia, por parte de su médico de atención primaria tratamiento con inhalador de fluticasona vía oral (400 mcg cada 12 horas) obteniéndose una clara mejoría del cuadro clínico. En muestra de anatomía patológica se objetiva presencia de inflamación con 12 eosinófilos por campo a nivel esofágico con biopsia de fundus normal, diagnosticándose como esofagitis eosinofílica.

#### Discusión:

Desde el año 2007 los trabajos acerca de la esofagitis eosinofílica se han duplicado, de tal manera que los nuevos hallazgos han obligado a revisar las guías ya existentes¹. Desde este momento se establece un nuevo concepto de esofagitis eosinofílica, de tal manera que se define con un proceso crónico localizado exclusivamente en el esófago, mediado por la respuesta antígeno-anticuerpo, caracterizado una clínica de disfunción esofágica y una

inflamación con predominio de eosinófilos. Resulta interesante este caso por no descartarse el diagnóstico de esofagitis eosinofílica pese a la presencia de tan solo 12 eosinófilos por campo.

Se señalan nuevas recomendaciones que tratarán de componer las nuevas guías sobre el manejo de la esofagitis eosinofílica, entre las que podemos destacar de manera resumida<sup>1</sup>:

1.Se trata de un proceso crónico que requiere de una anamnesis detallada siendo necesario definir nuevos síntomas que sean característicos de esta patología, ya que la mayoría son comunes a otros procesos inflamatorios. La interrupción del tratamiento significará la reagudización del proceso<sup>3.</sup>

2. Su diagnóstico definitivo requiere la toma de 2 a 4 biopsias de esófago proximal y distal (mayoritariamente 4 tomas), además de muestras de estómago y duodeno, mediante endoscopia.

El describir marcadores inflamatorios propios de esta patología sería interesante para limitar la realización de endoscopias. En las endoscopias podremos objetivar, aunque no obligatoriamente, imágenes de la mucosa esofágica características como surcos longitudinales, anillos, o ulceraciones de pequeño tamaño que le da un aspecto felino ("felinización") (Fig. 1.)1.

3.El uso de la radiografía de manera sistemática no está recomendado, aunque se acepta su utilidad para describir la "traqueización" del esófago<sup>4</sup> en estos cuadros y para descartar anomalías anatómicas que no se observan endoscópicamente, no se deben realizar de manera sistemática.



Imagen cedida cortesía Dr. Murra (Atlas Hosduras). Esófago con aspecto felino propio de Esofagits Eosinofílica

- 4. El uso de PH-metría puede tener algún interés para el diagnóstico diferencial de reflujo gastroesofágico en pacientes diagnosticados de esofagitis eosonifílica.
- 5. Aunque se describe la histopatología de la esofagitis eosinofílica como la presencia de, al menos,15 eosinófilos por campo, resulta interesante no descartar a los pacientes que presenten menos eosinófilos por campo,debido a la falta de estandarización en la descripción del tamaño del campo estudiado, el corte de sección exacto para la obtención de la muestra a la hora de realizar la tinción con hematoxilina-eosina el número de eosinófilos necesarios en esófago que distinguen un cuadro de esofagitis eosinofílica de otro cuadro inflamatorio esofágico. Es necesario, por lo tanto, una estandarización a la hora de definir el campo a estudio.
- 6. Se ha demostrado la relación entre la presencia de esofagitis eosinofílica y la presencia de alergia a alimentos mediados por la IgE y así como su relación con cuadros de rinitis alérgica, asma y dermatitis <sup>1,2,4.</sup> De ahí que resulte útil, sobretodo en el paciente pediátrico, seguir recomendaciones dietéticas que pueden mejorar en cuadro. En adultos se requieren estudios más profundos en estrecha relación con el servicio de alergología.

7.Importancia del uso sistemático de inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de esofagitis eosinofílica en dosis de 20-40 mg 1 o 2 veces al día durante 8 a 12 semanas, incluyéndose la denominación esofagitis eosinofílica con buena respuesta a inhibidores de la bomba de protones por su clara relación con cuadros de reflujo gastroesofágico.

8. Necesidad de corticoides (sobre todo fluticasona) en dosis de 400 mcg (dos veces al día) en adultos y de 80 a 440 mcg en niños, mediante el uso de inhalador y posterior ingesta del corticoide, junto al inhibidor de la bomba de protones. Esto, unido a las recomendaciones dietéticas (sobre todo en niños) y el uso de corticoides sistémicos en casos graves.

Sin embargo, se requieren nuevos estudios que demuestren futuras consecuencias en el uso de esta medicación de manera crónica.

#### **BIBLIOGRAFÍA:**

- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SEBonis PA et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults.J Allergy Clin Inmunol.2011 Volumen 128. Entrega 1. Página 3-20.e6.
- Cedrón Cheng H, Tagle Arrospide M, Scavino Levy Y. Odinofagia como presentación inicial de esofagitis eosonofílica. Rev. Gastroenterología. Perú; 2008;28;270-273
- Lucendo Villarín A, Rezende L. Esofagitis eosinofílica: Revisión de los conceptos fisiopatológicos y clínicos actuales. Gastroenterol.hepatol.; 2007; 30(4):234-243
- 4. Cabrejos Peroti S. Presentación: Esofagitis eosinofílica. www.alergomurcia.com. Feb 2008.
- Bombi J.A. Avances en patología digestiva. Avances en patología esofágica. Presentación..XXV Congreso de la SEAP. Zaragoza 2011.

#### TUMORACIÓN OVARIO GIGANTE

ME Fernández Fernández, M Balawi Balawi, A Alpuente Torres, R Garrido Esteban.

Servicio de Obstetricia y Ginecología. HGUCR

#### Autor para correspondencia:

María Elena Fernández Fernández C/ Castilla y León, 7 Bajo B 28939 Arrollomolinos. Madrid. España e-mail:elem\_may@yahoo.es PALABRAS CLAVE: Quiste ovario, tumor ovario, cystoadenoma mucinoso.

Introducción: Las tumoraciones anexiales son un hallazgo frecuente en la consulta ginecológica. El objetivo principal ante una tumoración anexial es descartar malignidad.

**Presentación del caso:** Mujer de 68 años que consulta por aumento del perímetro abdominal de 5 meses de evolución. Ante la presencia de una tumoración quística de 29cm de diámetro máximo se realiza laparotomía exploradora con tumorectomía. La biopsia intraoperatoria informa de tumoración mucinosa de ovario borderline de tipo intestinal por lo que se procede a completar cirugía.

**Discusión/Conclusiones**: Los tumores de ovario borderline (TOB) suponen el 10-20% de los tumores epiteliales de ovario. Su diagnóstico es histopatológico. La mayoría se detectan en estadio I con una supervivencia a 10 años próxima al 90%. El tratamiento es quirúrgico pudiendo optar por cirugía conservadora o cirugía radical en función de los deseos genésicos de la paciente.

**Key words**: Ovarian cysts, ovarian neoplasm, cystadenoma mucinous.

**Introduction:** the adnexial tumors are a common gynaecological finding. The main objective in these cases is to rule out malignancy.

**Case report**: a 68 years old woman who complains of increasing abdominal girth within the last five months. In the presence of a cyctic tumor of 29 cm. of maximum diameter, a laparotomy was indicated and a oophorectomy was done. Intraoperative biopsy reported borderline ovarian mucinous tumor of intestinal type, so a complete surgery was performed.

**Discussion/conclusions:** borderline ovarian tumors account for 10-20% of epithelial ovarian tumors. Its diagnosis is histopathological, and most cases are detected in stage I. the 10-year survival in about 90%. The surgical treatment could be conservative or radical based on the patient's reproductive desires.

#### **INTRODUCCIÓN:**

El hallazgo de una tumoración anexial en el curso de una consulta ginecológica ocurre en el 0,17%-5,9% de mujeres asintomáticas y en el 7,1-12% de pacientes sintomáticas (1).

Su etiología varía en función de la edad y del estado reproductivo de la mujer pudiendo tener un origen funcional, inflamatorio o tratarse de una tumoración benigna o maligna. En el estudio de una masa anexial es necesario combinar historia clínica, exploración física y pruebas de laboratorio y de imagen. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas no permite alcanzar un diagnóstico de certeza (tabla 1), por lo que en muchas ocasiones es necesario un diagnóstico histopatológico.

#### PRESENTACIÓN DEL CASO:

Paciente de 68 años sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés que consulta por aumento del perímetro abdominal de 5 meses de evolución. Como antecedentes gineco-obstétricos, menopausia a los 51 años, 6 abortos y 4 partos eutócicos. A la exploración se detecta una gran masa que ocupa toda la cavidad abdominal. En la ecografía se objetiva una tumoración de

**Tabla 1.** Sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas en el estudio de una tumoración ovárica.

	Sensibilidad	Especificidad
Exploración bimanual	45%	90%
Ecografía	86-91%	68-83%
RMN	91%	87%
TAC	90%	75%
PET	67%	79%
CA 125 (>35U/ml)	78%	78%

**Tabla 1.** Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, et al. Management of adnexal mass. Evidence Report/Technology assesment N° 130. AHRQ. Publication N° 06-E004. Rockville, MD: Agency for healthcare research and quality. February 2006.

probable origen anexial de 29x17x24 cm, predominantemente quística, con tabiques y zonas sólidas. Los marcadores tumorales son normales salvo mínima elevación de CA 19,9 (41,3). El PET-TC no sugiere malignidad. Se realiza una laparotomía exploradora en la que se confirma la presencia de una tumoración gigante, de aspecto benigno, dependiente de anejo derecho, sin evidenciar otras zonas afectadas. Útero y anejo izquierdo normales. Se procede a tumorectomía (Figura 1), anexectomía y biopsia intraoperatoria que informa de tumor mucinoso borderline de tipo intestinal por lo que se completa la cirugía con histerectomía total, doble anexectomía, apendicectomía y omentectomía infracólica. La anatomía patológica confirma tumor mucinoso de ovario tipo intestinal.

#### **DISCUSION:**

Los cistoadenomas mucinosos son benignos en el 75% de los casos, borderline en el 10-15% y malignos en el 5-10%. Aparecen entre los 30 y los 60 años y son bilaterales en el 5-10% de los casos. Pueden ser muy voluminosos, llenando la totalidad de la cavidad abdominal. Los tumores de ovario borderline (TOB) son un grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas por proliferación epitelial atípica sin invasión estromal.



Constituyen el 10-20% de los tumores de ovario y se presentan habitualmente en mujeres de 40-50 años aunque más de una tercera parte pueden aparecer en mujeres por debajo de los 40 años, en edad reproductiva (2). Existe controversia acerca de si la esterilidad y el uso de fármacos inductores de la ovulación se relacionan con el riesgo de desarrollar un tumor borderline, pero por el momento los estudios no son concluyentes (3-4). La mayoría de TOB son asintomáticos y se diagnostican como hallazgo casual. Ecográficamente pueden comportarse como quistes simples o como tumoraciones complejas y hasta en un 49% cursan con niveles de Ca 125 normales, por lo que el diagnóstico es histopatológico. En un trabajo realizado en España (5) se observó que un 30% de las quistectomías realizadas con sospecha de tumoración benigna resultaron ser un TOB.

Este resultado pone de manifiesto la importancia de abordar cualquier tumoración ovárica como una masa sospechosa. Los tipos histológicos más frecuentes son: serosos el 50-60%, mucinosos el 35% y el resto endometrioides, de células claras o de células de Brenners (6). Nuestro caso se trata de un TOB mucinoso de tipo intestinal, lo que sucede en el 85% de los TOB mucinosos. Un 15% pueden asociarse a pseudomixoma peritoneal que es una forma de diseminación. Los tumores mucinosos asociados con pseudomixoma peritoneal pueden tener su origen en el apéndice y no en el ovario. El 15% restante de los TOB mucinosos son de tipo endocervical o mullerianos y tienen mejor pronóstico que los de tipo intestinal (6). El estadiaje se realiza utilizando los mismos estadios FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) que en el cáncer de ovario. La mayoría de estos tumores se diagnostican en estadio I. Se comportan como una entidad diferente al cáncer epitelial de ovario por su historia natural, sus factores pronósticos y su respuesta a la quimioterapia, por lo que el protocolo de estadificación y tratamiento es diferente. Su superviviencia global es superior al 90% (tabla 2).

Los principales factores pronósticos son: Estadio, histología micropapilar y presencia de implantes invasivos (2) (factor de riesgo independiente de recidiva y factor determinante de supervivencia). La cirugía recomendada actualmente por la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) varía en función de los deseos genésicos de la paciente. Si se trata de una paciente con deseo de preservar la función ovárica se puede realizar un tratamiento conservador (quistectomía, anexectomía unilateral con quistectomía contralateral o anexectomía bilateral con conservación de útero) asociado a una cirugía de estadificación. Si el estudio anatomo-patológico determinase la presencia de implantes invasivos sería necesario realizar una cirugía radical (histerectomía más

Tabla 2. Supervivencia en pacientes con tumor borderline de ovario

	Supervivencia 5 años	Supervivencia 10 años
Estadio I	99%	97%
Estadio II	98%	90%
Estadio III	96%	88%
Estadio IV	77%	69%

**Tabla 2.** Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long-Term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potencial: a Gynecologic Oncology Group study.

anexectomía bilateral más citorreducción) o bien advertir a la paciente del alto riesgo de recidiva. Parece que el tratamiento conservador aumenta el riesgo de recidiva aunque esto no confiere un peor pronóstico. En la encuesta española (2) se realizó cirugía conservadora en el 45,5% de las mujeres menores de 40 años y no se encontraron diferencias en la tasa de recidiva en función del tratamiento conservador vs radical. No está clara la necesidad de completar la cirugía una vez finalizado el deseo reproductivo. En pacientes sin deseo gestacional como es nuestro caso se debe realizar una cirugía radical. La cirugía de estadificación incluye una detallada exploración de la cavidad abdominal, citología tras lavado peritoneal, biopsias peritoneales múltiples, omentectomía infracólica, apendicectomía opcional (imprescincible en tumores de origen mucinoso para descartar pseudomixoma peritoneal de origen apendicular). No es necesaria la linfadenectomía ya que la afectación ganglionar no influye en el pronóstico. En el curso de 10 años el 10-15% de las pacientes recidivarán. El tiempo medio de recidiva es 5,6 años (7). En la serie española recidivaron 5,3% de las mujeres en una media de 30 meses (2). El 50% de las recidivas se produjeron en forma infiltrante. No existen estudios en fase III que valoren el papel de la quimioterapia en los TOB, por lo que las recomendaciones no están claras. Se considera que los pacientes sin implantes invasivos tiene una evolución tan buena que no es necesaria la quimioterapia. Los TOB con implantes invasivos presentan una supervivencia peor por lo que podrían ser susceptibles de tratamiento quimioterápico.

#### **CONCLUSIONES:**

La tumoración anexial es un hallazgo frecuente en las consultas ginecológicas. El objetivo principal en el manejo de estas formaciones es descartar malignidad. Los TOB son entidades de difícil diagnóstico por cursar de forma asintomática y por no dar una imagen ecográfica característica por lo que en muchas ocasiones es necesario un diagnóstico histopatológico. estadiaje se realiza utilizando los mismos criterios que utiliza la FIGO para el cancer epitelial de ovario. La mayoría se diagnóstican en estadio I. El tratamiento es quirúrgico, pero el tipo de cirugía depende de si la paciente ha cumplido o no sus deseos genésicos. Actualmente no se ha demostrado beneficio de la quimioterapia en el tratamiento del TOB. El pronóstico depende del estadio, de la presencia de micropapilas y de microinvasion.

#### **BIBLIOGRAFÍA:**

- Barakat RR et al. Borderline tumors of the ovary. Obstet Gynecol Clin North Am. 1994. Mar;21(1): 93-105).
- 2. Lee-may Chen MD, Jonathan S Berek, et al. Ovarian tumors of low malignant potential. Uptodate. Last literature review version 19.1: enero 2011.
- Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Am J Epidemiol 2002;151:217.
- Tourgeman D, et al. Human CHorionic gonadotrofin supresses ovarían epitelial neoplastic cell proliferation in vitro. Fertil Steril 2002;78:1096-9
- Cusidó et al. Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. Gynecol Oncol 2007;104 (3):617-22.
- Lombardia J, Fernandez M. Obstetricia y Ginecología. 2ª Edición. Buenos Aires, Madrid: Médica Panamericana;2007.
- Crispens MA, Bordurka D, Deavers M, et al. Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. Obstet Gynecol 2002;99:3-10.

#### EVENTRACIÓN INCARCERADA INTERVENIDA DE URGENCIA

Esther P. García Santos, Mª Ángeles Gil-Olarte Márquez, Rebeca Vitón Herreno, Virginia Muñoz Atienza, Susana Sánchez García, Francisco Javier Ruescas García, José Luis Bertelli Puche, Ricardo Valle García, Cintia Flota Ruiz, Jesús Martín Fernández

PALABRAS CLAVE: Hernia incisional; Eventración; Hernia incarcerada.

#### COMENTARIO:

Paciente mujer de 89 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular crónica, osteoporosis e hipotiroidismo. Intervenida de hernia umbilical hace 30 años. Consulta por abdominalgia. A la exploración se objetivó una eventración gigante de años de evolución no reductible pero sin signos de estrangulación (Figura 1). Analíticamente, la paciente presentaba 9.500 leucocitos (73%) junto a los parámetros bioquímicos y un sedimento de orina dentro de los límites de la normalidad; y una radiografía de abdomen y de tórax no mostraron signos de patología aguda. Al encontrarse afebril y hemodinámicamente estable, se decidió ingreso para estudio. Durante las siguientes 48 horas la paciente empeoró progresivamente con aumento del dolor abdominal, vómitos, fiebre de 38°C y leucocitosis de 15.300 con neutrofilia (82%). Una tomografía computarizada de urgencia puso de manifiesto una gran eventración que contenía asas de intestino delgado, colon e hígado de forma parcial, así como signos que sugerían sufrimiento intestinal. La paciente fue intervenida con carácter urgente requiriendo apertura del orificio herniario y liberación del contenido intestinal (Figura 2), sin resección dada la viabilidad de las asas intestinales. La distorsión de la anatomía de la pared abdominal y el importante defecto muscular y aponeurótico no permitieron su reparación, cerrando únicamente la piel. La evolución de la paciente fue tórpida por insuficiencia cardiaca y respiratoria, falleciendo el quinto día posterior a la intervención.

#### Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo HGUCR

#### Autor para correspondencia:

Esther García Santos

C/ Extremadura, 1 1°C 13005 Ciudad Real. España Tlf: 926 27 80 00 (Ext. 79784) e.mail: esther\_garcia\_santos@hotmail.com



Figura 1. Eventración gigante.



**Figura 2.** Contenido intestinal incarcerado a través de orificio herniario.

#### TUBERCULOSIS GANGLIONAR EN EDAD AVANZADA

De la Fuente Cañibano R, De Haro García M, Corzón Pereira T, Morales Puebla J.M, Figueroa García T, Alañón Fernández M.A.

Servicio de Otorrinolaringología.

Hospital General Universitario de C.Real C/ Obispo Rafael Torija s/n 13005 Ciudad Real PALABRAS CLAVE: TBC, fistulizada, cervicotmia, mycobacterium tuberculosis

#### **COMENTARIO:**

Mujer de 80 años con antecedentes de tuberculosis pulmonar en la infancia. Presenta una tumoración cervical izquierda de gran tamaño sin signos inflamatorios. TAC cervical que se informó como absceso parafaríngeo izquierdo. Fue drenado bajo anestesia local y el material obtenido fue negativo en el estudio microbiológico. Se le trató con amoxicilina-clavulánico intravenoso a dosis de 1 g /8h. Dos semanas más tarde, presento una tumoración cervical izquierda en triángulo posterior, fistulizada en la región inferior del cuello. Nuevo TAC cervical (fig. 1) que fue informado como absceso laterocervical izquierdo tabicado que comprimía y obliteraba segmentariamente la vena yugular interna. Se realizó cervicotomía y drenaje bajo anestesia general. En el material obtenido se aisló mediante PCR Mycobacterium tuberculosis. Radiografía torácica normal, por lo que finalmente fue diagnosticada de tuberculosis ganglionar.



#### IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LOS POLIMORFISMOS RELACIONADOS CON LAS DIANAS DE LOS MICRORNAS EN EL CÁNCERCOLORRECTAL AVANZADO

José Carlos Villa Guzmán

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma colorrectal, regulación génica, polimorfismos, microRNAs y biomarcadores.

#### Directores de la Tesis:

Enrique Aranda Aguilar Jesús García Foncillas Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba

#### **RESUMEN:**

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los países occidentales. Los microRNAs (miRNAs) son pequeñas cadenas de RNA y controlan la traducción del RNA mensajero (mRNA) al unirse a su región 3' UTR teniendo un importante papel en la regulación génica. Los miRNAs se han relacionado con el CCR estando alterada su regulación y comportándose como oncogenes o genes supresores de tumores. Los polimorfismos tipo SNP en la secuencia de la región 3' UTR del mRNA relacionado con miRNAs contribuyen al desarrollo CCR.

La relevancia de estos polimorfismos en el CCR avanzado es poco conocida y en nuestro trabajo pretendemos estudiar las consecuencias pronósticas y predictivas de respuesta y de toxicidad al tratamiento antineoplásico.

Se han analizado 9 polimorfismos tipo SNP localizados en la región 3' UTR de los genes APC, MTHFR, MTR, FGF2, TGBFR1, MMP2, CASP 7, GFI 1B y CYP 2C9 en 139 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal avanzado. Todos los pacientes han recibido una primera línea de tratamiento basada en fluoropirimidinas más oxaliplatino o irinotecán.

En los resultados hemos obtenido implicaciones de los polimorfismos en la supervivencia de los pacientes y en la respuesta y toxicidad desarrollada al tratamiento antineoplásico.

Los SNPs localizados en las regiones 3' UTR del mRNA de genes relacionados con la etiopatogenia del CCR en nuestra serie se comportan como biomarcadores confiriendo un papel pronóstico o predictivo de respuesta y toxicidad al tratamiento antineoplásico.

#### INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia maligna en frecuencia y la segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales. El CCR es la segunda causa de muerte en los países desarrollados (figura 1). En el año 2009, se diagnosticaron 1,233.700 nuevos casos de CCR a nivel mundial. Durante ese año, murieron 605.700 pacientes a causa del CCR en todo el mundo. Los pacientes con metástasis a distancia, es decir, con estadio IV, constituyen el 20-25% (figura 1).



Figura 1A. Mortalidad asociada a cáncer a nivel mundial;

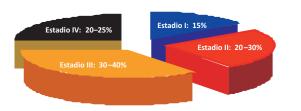


Figura 1B. Distribución de los estadios del CCR al diagnóstico.

En lo referente al tratamiento de esta enfermedad, la aparición del 5-FU, la modulación bioquímica, la infusión contínua de 5-FU, los esquemas de poliquimioterapia y actualmente los fármacos dirigidos contra dianas moleculares específicas han conseguido modificar la historia natural de esta neoplasia alcanzando medianas de supervivencia de hasta 30 meses según las series estudiadas. La tendencia actual en el maneio de esta entidad es personalizar el empleo de fármacos ofreciendo a los pacientes el tratamiento más activo y menos tóxico, de ahí la necesidad de tener biomarcadores fiables y reproducibles que nos permitan afianzar esta decisión. El ejemplo más representativo lo constituyen las mutaciones en el gen KRAS<sup>1</sup>, predictivas de respuesta a la terapia antiEGFR (cetuximab y panitumumab). Sin embargo, necesitamos nuevos biomarcadores que nos ayuden a seleccionar más a los pacientes para poder ofrecer el tratamiento menos tóxico y más activo.

En los tumores humanos existen numerosas alteraciones genéticas que se traducen en la pérdida de expresión de un gen supresor de tumores, la sobreexpresión de un oncogén o las alteraciones en la función de la proteína codificada. Estos hechos se pueden explicar por distintos mecanismos, entre los que se encuentran los polimorfismos genéticos y los microRNAs. Los miRNAs son moléculas de RNA, constituidas por una secuencia de 19 a 25 nucleótidos, capaces de regular la expresión génica de cientos de genes tanto a nivel de la transcripción como de la traducción².

Esta regulación la ejercen uniéndose a una secuencia específica del mRNA localizada en la región 3' UTR, de tal manera que cuando esta unión es totalmente complementaria se acaba por destruir el mRNA y cuando no es totalmente complementaria se procede al silenciamiento del mRNA. Los miRNAs se han relacionado con la etiología, progresión y el pronóstico de distintos tumores. Además, dependiendo de los genes sobre los que actúan, los miRNAs pueden tener una función de oncogenes o genes supresores de tumores<sup>3</sup>.

La alteración en la expresión de los miRNAs en los tumores y puede ser explicada por distintos hechos. Entre ellos figuran los polimorfismos tipo SNP localizados en los genes relacionados con los miRNAs<sup>4,5</sup> de tal menara que pueden alterar la expresión del miRNA artefactando la unión miRNA-mRNA. Los SNPs

localizados en la región 3' UTR del mRNA pueden tener como consecuencia la destrucción del lugar de unión con el miRNA o crear nuevos "loci" sobre los que pueden interaccionar otros miRNAs alterando así la subsecuente traducción del mRNA<sup>6</sup>.

Por tanto, los miRNAs juegan un papel primordial en la regulación del mRNA y los polimorfismos en la región 3' UTR tienen consecuencias sobre esta regulación puesto que implican una alteración en la unión del miRNA-mRNA (aumentando la traducción del mRNA) o bien, la creación de un lugar nuevo de unión con el miRNA (disminuyendo la traducción de mRNA) (figura 2).En lo referente al CCR, el papel de los SNPs relacionados con los microRNAs es poco conocido y existen escasos trabajos que diluciden la asociación entre los SNPs con la evolución del CCR<sup>7</sup> y con la respuesta al tratamiento antineoplásico.

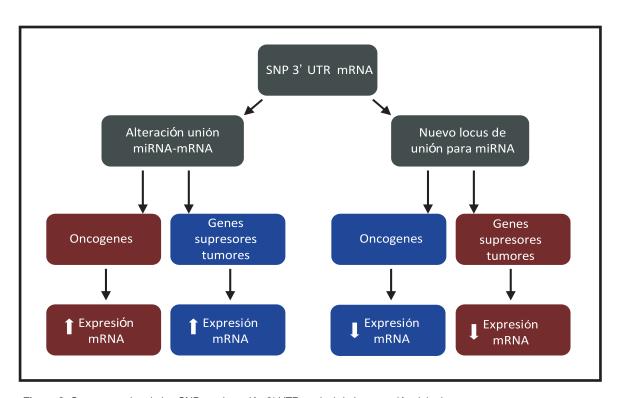


Figura 2. Consecuencias de los SNPs en la región 3' UTR a nivel de la expresión del mismos según ocurra en oncogenes o genes supresores de tumores.

Así pues, nuestro trabajo pretende identificar matices de esta relación en cuanto a factor pronóstico y predictivo.

#### HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### **Hipótesis:**

Los polimorfismos tipo SNP localizados en la región 3' UTR del RNA mensajero diana, lugar de unión de los microRNAs, podrían ser nuevos factores pronóstico y predictivos de respuesta al tratamiento antineoplásico en pacientes diagnosticados de carcinoma colorrectal avanzado.

#### **Objetivos:**

Los objetivos planteados en este trabajo son los siguientes:

#### Objetivo principal:

Establecer una correlación entre los polimorfismos localizados en la región 3' UTR de los genes APC, CASP 7, FGF2, MMP2, MTHFR, MTR, TGFβR1, GFI 1B y CYP 2C9 con el tiempo a la progresión a la primera línea de tratamiento en pacientes diagnosticados de carcinoma colorrectal avanzado tratados con quimioterapia.

#### • Objetivos secundarios:

Establecer correlación entre los polimorfismos estudiados y:

- 1. La respuesta al tratamiento antitumoral.
- 2. La duración de la respuesta obtenida a la quimioterapia.
- 3. La toxicidad desarrollada al tratamiento antineoplásico.
- 4. El intervalo libre de enfermedad en aquellos

pacientes intervenidos.

5. La supervivencia global.

#### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la realización de este estudio se recogieron 10 ml de sangre periférica de pacientes diagnosticados de carcinoma colorrectal metastático. El reclutamiento de los pacientes se realizó entre Mayo y Diciembre de 2008, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- 1. Diagnóstico histológico de carcinoma colorrectal:
- 2. Estadio IV a la entrada del estudio;
- 3. Haber recibido quimioterapia;
- 4. Criterios homogéneos de seguimiento y valoración de respuesta según criterios de RECIST<sup>®</sup> (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).
- 5. Firmar el consentimiento informado para la inclusión en el estudio.

Por otro lado, los polimorfismos analizados en nuestro estudio tienen 2 características importantes:

- 1. Residir en la región 3' UTR del mRNA.
- 2. Tener una frecuencia alélica menor reportada mayor del 20%.

El genotipado se realizará utilizando el método de discriminación alélicas y el de secuenciación.

Los genes y los polimorfismos tipo SNP estudiados por discriminación alélica junto con las referencias de los assays (*TaqMan®SNP Genotyping Assays*) de la casa comercial *Applied Biosystem*, el cambio de nucleótido y la función del polimorfismo que se van a analizar están reportados en la tabla 1.

NOMBRE GEN	SNP	POSICIÓN	CAMBIO NUCLEOTIDO	mirRNA asociado	REF Applied Biosystem
APC	rs397768	3′UTR	A>G	miR-642	C_1987140_10
MTHFR	rs4846049	3′UTR	T>G	miR-555	C_27968106_10
MTR	rs2853523	3′UTR	A>C	miR-380-5p, miR- 563	C_26588244_10
FGF2	rs1048201	3′UTR	T>C	miR-545	C_8837778_10
TGFBR1	rs420549	3′UTR	C>G	miR-511	C_662618_1
MMP2	rs7201	3′UTR	A>C	miR-520	C_3225976_10
CASP7	rs4353229	3′UTR	T>C	miR-224	C_500777_10

Tabla 1. Características de los SNPs analizados por discriminación alélica.

Los genes y polimorfismos que serán analizados por secuenciación junto con las características antes enumeradas las podemos observar en la tabla 2.

NOMBRE GEN	SNP	POSICION	miRNA asociado	CAMBIO NUCLEOTIDO
GFI 1B	rs4962034	3′UTR	miR-484	G>C
CYP 2C9	rs2860905	3´UTR	miR-521	G>A

Tabla 2. Características de los SNPs analizados por secuenciación.

#### **RESULTADOS**

 1.- Asociación de los polimorfismos con las respuestas y la duración de respuesta a la quimioterapia. En la tabla 3 podemos observar la asociación de los distintos polimorfismos con las respuestas a la quimioterapia en general. El gen APC mantiene una relación con las respuestas objetivas y la tasa de control de enfermedad (p=0,006 y 0,02 respectivamente).

		RESPUESTAS	OBJETIVAS	TASA DE CON ENFERMI	
Genes	SNP	n (%)	р	n (%)	р
APC	GG GA AA	12 (85,7) 28 (46,7) 26 (45,6)	0,006	14 (100) 56 (93,3) 45 (78,9)	0,02
MTHFR	GG GT TT	29 (46,0) 29 (54,7) 8 (53,3)	0,81	55 (87,3) 46 (86,8) 14 (93,3)	0,78
MTR	CC CA AA	23 (48,9) 31 (51,7) 12 (50,0)	0,96	41 (87,2) 52 (86,7) 22 (91,7)	0,81
FGF2	CC CT TT	42 (46,2) 23 (60,5) 1 (50,0)	0,53	80 (87,9) 33 (86,8) 2 (100)	0,85
TGFβR1	GG GC CC	39 (51,3) 26 (54,2) 1 (14,3)	0,23	69 (90,8) 41 (85,4) 5 (71,4)	0,26
MMP2	CC CA AA	12 (50,0) 24 (47,3) 30 (60,2)	0,051	20 (83,3) 54 (91,5) 41 (85,4)	0,48
CASP7	CC CT TT	4 (66,7) 24 (43,6) 38 (54,3)	0,44	6 (100) 49 (89,1) 60 (85,7)	0,54
GFI 1B	CC CG GG	7 (47,7) 34 (63,0) 25 (40,0)	0,11	13 (86,7) 51 (94,4) 51 (82,3)	0,13
CYP 2C9	AA AG GG	38 (50,0) 23 (50,0) 5 (55,6)	0,83	67 (87,2) 41 (89,1) 7 (77,8)	0,62

**Tabla 3.** Asociación de los polimorfismos estudiados y la respuesta a la quimioterapia mediante las pruebas de  $\chi^2$ . Respuestas objetivas: suma de las respuestas completas (RC) más las respuestas parciales (RP). Tasa de control de enfermedad: suma de RC más RP más estabilización de enfermedad (EE).

A continuación, detallamos la relación de los distintos polimorfismos con la respuesta obtenida a la quimioterapia en función del régimen empleado. De nuevo, el gen APC está implicado con las respuestas a la quimioterapia, siendo significativo en los pacientes tratados con regímenes basados en irinotecán (tabla 4).

		Población total (n=139)		aliplatino =67)		notecán :58)	Fluoropi (n=	irimidinas =14)
Genes	RO (p)	TCE (p)	RO (p)	TCE (p)	RO (p)	TCE (p)	RO (p)	TCE (p)
APC	0,006	0,02	0,139	0,66	0,098	0,021	0,63	0,47
MTHFR	0,81	0,78	0,68	0,76	0,73	0,84	0,54	0,72
MTR	0,96	0,81	0,93	0,91	0,77	0,41	0,87	0,70
FGF2	0,53	0,85	0,44	0,92	0,65	0,77	0,27	0,10
TGFβR1	0,23	0,26	0,75	0,50	0,22	0,10	0,16	0,72
MMP2	0,051	0,48	0,42	0,71	0,28	0,94	0,19	0,18
CASP7	0,44	0,54	0,50	0,76	0,95	0,79	0,21	0,15
GFI 1B	0,11	0,13	0,34	0,55	0,19	0,38	0,21	0,07
CYP 2C9	0,83	0,62	0,15	0,78	0,27	0,45	0,21	0,42

**Tabla 4.** Asociación de los polimorfismos estudiados y la respuesta a la quimioterapia en función del régimen de tratamiento empleado mediante las pruebas de χ². RO: respuestas objetivas o suma de las respuestas completas (RC) más las respuestas parciales (RP). TCO: tasa de control de enfermedad o suma de RC más RP más estabilización de enfermedad (EE).

Finalmente, resumimos las distintas medianas de duración de respuesta a la quimioterapia según el polimorfismo de cada gen y los regímenes de quimioterapia empleados. El gen CYP 2C9 parece estar implicado en la duración de la respuesta obtenida con la quimioterapia independientemente del esquema utilizado al igual que el gen MPP2 (tabla 5).

		Población total (n=139)	Reg. Oxaliplatino (n=67)	Reg. Irinotecán (n=58)	Fluoropirimidinas (n=14)
Genes	SNP	Meses, IC <sub>95%</sub> p	Meses, IC 95% p	Meses, IC <sub>95%</sub> p	Meses, IC <sub>95%</sub> p
APC	GG GA AA	5 [2,85 - 7,14] 6 [2,65 - 9,34] 0,46 3 [0,00 - 6,09]	5 [0,10 - 9,90] 6 ** 0,17 3 [1,71 - 4,28]	* 3 [0,00 - 6,20] 0,64 12 **	4 ** 2 ** 3 **
MTHFR	GG GT TT	5 [0,00 - 10,84] 6 [0,50 - 11,50] 0,37 9 [0,00 - 20,76]	5 [1,08 - 8,92] 6 [0,45 - 11,54] 0,25 9 [0,00 - 18,60]	3 ** 12 [0,00 - 39,94] 0,64 ***	2 ** 3 ** 0,031 16 **
MTR	CC CA AA	3 [2,24 - 3,75] 7 [3,33 - 10,76] 0,92 3 [1,40 - 4,60]	3 [1,86 - 4,13] 8 [5,07 - 10,92] <b>0,009</b> ***	3 ** 12 [2,39 - 21,60] 0,77 2 **	16** 2** 3**
FGF2	CC CT TT	6 [4,62 - 7,37] 3 [1,53 - 4,46] 0,48	6 [3,84 - 8,15] 3 [0,00 - 7,90] 0,92	6 [0,00 – 32,46] 3 [0,00 – 12,80] 0,22 ***	4 [2,40 – 5,60] 2** 0,083 ***
TGFβR1	GG GC CC	6 [0,55 –14,44] 6 [2,47 – 5,52] 0,63	3 [1,71 - 4,28] 7 [4,22 - 9,77] 0,084	12 [0,00 - 24,88] 3 ** 0,85 ***	3** 2** ***
MMP2	CC CA AA	9 [0,00 - 21,88] 3 [1,65 - 4,34] <b>0,004</b> 7 [4,55 - 9,44]	9 [0,00 – 18,60] 3 [0,85 – 5,14] <b>0,011</b> 7 [5,71 – 8,28]	3 ** 6 ** 0,55 24 [0,00 - 69,08]	** 0,09 4**
CASP7	CC CT TT	5 ** 6 [0,15 - 11,84] 0,68 6 [1,96 - 10,03]	5 ** 6 [0,12 - 11,88] 0,64 6 [1,86 - 10,13]	*** 3 [1,40 - 4,60] 0,84 12 [0,00 - 24,84]	*** 4** 2**
GFI 1B	CC CG GG	3 [0,00 - 7,90] 3 [0,73 - 5,26] 0,43 7 [3,76 - 10,23]	3 ** 6 [0,00 – 12,44] 0,79 6 [3,22 – 12,44]	2 ** 3 ** 0,18 30 **	3 [1,40 - 4,60] 0,91 4 **
CYP 2C9	AA AG GG	6 [3,10 - 8,89] 15 [9,45-20,54] <b>0,002</b> 2 **	6 [4,30 - 7,69] 3 ** 0,029 2 **	3 [2,15 - 3,84] 24 [6,36 - 41,64] <b>0,007</b> ***	2 ** 3 ** 0,21 4 **

**Tabla 5.** Asociación de los polimorfismos con la mediana de duración de respuesta a la quimioterapia en función del esquema empleado según el método de Kaplan-Meier.\* Estadísticos no calculados debido al que sólo hay un paciente incluido en ese grupo. \*\* Límites no calculados debido al escaso número de pacientes.\*\*\*No existen pacientes en este grupo.

#### 2.- Asociación de los polimorfismos con la toxicidad desarrollada con la quimioterapia.

En este apartado resumiremos las distintas toxicidades aparecidas con la quimioterapia y los distintos polimorfismos genéticos. Con la diarrea se asocian los genes MTHFR y MTR con significación estadística (p= 0,029 y 0,037 respectivamente). Por otro lado, el gen FGF 2 está implicado en el desarrollo de toxicidad hematológica y a nivel de mucosas en nuestra población con un nivel de significación de 0,0001 y 0,005 respectivamente. Por último, también hemos encontrado asociación entre el gen CASP7 y la neurotoxicidad (p=0,0001) (tabla 6).

	Hematoló	gica		Digestiva			Neurológica	Total
Genes	Neutropenia (p)	Anemia (p)	Naúseas (p)	Vómitos (p)	Diarrea (p)	Mucositis (p)	Parestesias (p)	(p)
APC	0,32	0,55	0,30	0,46	0,33	0,48	0,094	0,49
MTHFR	0,16	0,59	0,34	0,74	0,029	0,22	0,55	0,52
MTR	0,28	0,41	0,23	0,33	0,037	0,11	0,45	0,31
FGF2	0,003	0,0001	0,77	0,60	0,89	0,005	0,37	0,13
TGFβR1	0,18	0,70	0,88	0,76	0,23	0,82	0,24	0,34
MMP2	0,28	0,11	0,38	0,72	0,60	0,93	0,64	0,49
CASP7	0,52	0,50	0,25	0,40	0,63	0,44	0,0001	0,69
GFI 1B	0,49	0,54	0,87	0,45	0,32	0,66	0,41	0,044
CYP2C9	0,20	0,69	0,47	0,72	0,46	0,47	0,73	0,94

Tabla 6. Asociación de los polimorfismos genéticos con las distintas toxicidades en la población total (n=139).

A continuación, en la siguiente tabla resumimos las distintas toxicidades en función del régimen de quimioterapia empleado (tabla 7).

Tabla 8.A	Tipo de toxicidad grado III/IV en reg. oxaliplatino (n=67)												
	Hematol	ógica		Digestiva		Mucosas	Neurológic a	Total (p)					
	Neutropenia (p)	Anemia (p)	Naúseas (p)	Vómitos (p)	Diarrea (p)	Mucositis (p)	Parestesia s (p)	ν,					
APC	0,48	0,51	0,51	0,44	0,26	0,61	0,24	034					
MTHFR	0,78	0,53	0,53	0,53	0,13	0,19	0,58	0,76					
MTR	0,43	0,37	0,37	0,098	0,077	0,42	0,50	0,58					
FGF2	0,0001	0,0001	0,81	0,81	0,33	0,005	0,33	0,26					
TGFβR1	0,18	0,70	0,88	0,76	0,23	0,82	0,24	0,34					
MMP2	0,26	0,098	0,55	0,41	0,48	0,77	0,58	0,49					
CASP7	0,50	0,37	0,37	0,71	0,79	0,47	0,003	0,40					
GFI 1B	0,70	0,59	0,59	0,59	0,57	0,63	0,33	0,25					
CYP2C9	0,64	0,72	0,72	0,72	0,50	0,20	0,71	0,31					

Tabla 8.B	Tipo de toxicidad grado III/IV en reg. irinotecan (n=58)								
	Hematológica		Digestiva			Mucosas	Neurológica	Total	
	Neutropenia (p)	Anemia (p)	Naúseas (p)	Vómitos (p)	Diarrea (p)	Mucositis (p)	Parestesias (p)	(p)	
APC	0,35	-	0,62	0,22	0,40	0,81	-	0,55	
MTHFR	0,019	-	0,69	0,83	0,30	0,26	-	0,51	
MTR	0,68	-	0,042	0,58	0,68	0,18	-	0,63	
FGF2	0,67	-	0,16	0,22	0,47	0,22	-	0,41	
TGFβR1	0,19	-	0,76	0,43	0,21	0,43	-	0,29	
MMP2	0,071	-	0,11	0,80	0,71	0,62	-	0,17	
CASP7	0,48	-	0,60	0,20	0,84	0,81	-	0,74	
GFI 1B	0,70	-	0,48	0,66	0,23	0,66	-	0,15	
CYP2C9	0,022	-	0,69	0,92	0,096	0,36	-	0,010	

Tabla 9.C	Tipo de toxicidad grado III/IV en reg. fluoropirimidinas (n=14)								
	Hematológica		Digestiva			Mucosas	Neurológica	Total (p)	
	Neutropenia (p)	Anemia (p)	Naúseas (p)	Vómitos (p)	Diarrea (p)	Mucositis (p)	Parestesias (p)	(12)	
APC	-	-	-	-	0,84	-	-	0,84	
MTHFR	-	-	-	-	0,58	-	-	0,58	
MTR	-	-	-	-	0,38	-	-	0,38	
FGF2	-	-	-	-	0,42	-	-	0,42	
TGFβR1	-	-	-	-	0,40	-	-	0,40	
MMP2	-	-	-	-	0,28	-	-	0,28	
CASP7	-	-	-	_	0,51	-	-	0,51	
GFI 1B	-	-	-	-	0,23	-	-	0,23	
CYP2C9	-	-	-	-	0,51	-	-	0,51	

Tablas 9. Asociación de los distintos polimorfismos genéticos en función del esquema de quimioterapia utilizado.

<sup>9.</sup>A regímenes basados en oxaliplatino,

<sup>9.</sup>B regímenes basados en irinotecán y 9.C regímenes basados en fluoropirimidinas en monoterapia.

En aquellos pacientes que reciben quimioterapia basada en oxaliplatino, de nuevo el gen FGF2 está implicado en el desarrollo de toxicidad hematológica (p=0,0001) y a nivel de mucosas (p=0,005) y el gen CASP7 interviene en la aparición de neurotoxicidad (p=0,003) en los pacientes de nuestra serie tratados con oxaliplatino.

En cambio, en los pacientes que reciben esquemas basados en irinotecán, los genes MTHFR y CYP 2C9 participan en la aparición de toxicidad hematológica con significación estadística, p=0,019 y 0,022 respectivamente.

Finalmente, no hemos encontrado asociaciones entre los polimorfismos genéticos estudiados y la aparición de toxicidad cuando se emplean fluoropirimidinas en monoterapia.

## 3.- Asociación de los polimorfismos con los intervalos libres de enfermedad.

En este apartado resumimos las distintas medianas del intervalo libre de enfermedad en pacientes intervenidos de CCR estadio II/III. Las variantes genéticas homocigóticas mutadas de los genes APC y TGFβR1 presentan unas medianas menores existiendo significación estadística (p=0,018 y 0,0001 respectivamente).

		Intervalo libre de enfermedad			
Genes SNP		Meses, [IC <sub>95%</sub> ]	р		
APC	GG GA AA	15 [9,86 – 20,13] 17 [10,35 – 23,64] 13 [8,30 – 17,69]	0,023		
MTHFR	GG GT TT	14 [7,29 – 20,71] 12 [7,78 – 16,21] 20 [14,86–25,13]	0,19		
MTR	CC CA AA	12 [7,86 - 16,13] 16 [13,47 - 18,53] 20 [8,67 - 31,32]	0,28		
FGF2	CC CT TT	16 [12,26 – 19,73] 12 [9,16 – 14,64]	0,47		
TGFβR1	GG GC CC	13 [9,30 – 16,69] 16 [10,66 – 21,33] 7 [4,85 – 9,14]	0,006		
MMP2	CC CA AA	20 [4,72 – 35,27] 13 [10,08 – 15,91] 12 [3,46 – 20,53]	0,09		
CASP7	CC CT TT	17 [10,55 – 23,44] 15 [10,0 – 19,99] 12 [9,22 – 14,78]	0,95		
GFI 1B	CC CG GG	12 [7,70 - 16,29] 15 [9,91 - 20,80] 13 [8,19 - 17,80]	0,89		
CYP 2C9	AA AG GG	12 [8,30 - 15,69] 15 [9,15 - 20,84] 16 [5,54 - 26,45]	0,74		

**Tabla 10.** Asociación de los distintos polimorfismos con el intervalo libre de enfermedad. \*Estadísticos no calculados por no existir pacientes en este grupo.

## 4.- Asociación de los polimorfismos con el intervalo libre de progresión.

A continuación resumimos las distintas medianas de supervivencia libre de progresión para las distintas variantes de los genes estudiados y según el régimen de quimioterapia empleado. Cuando analizamos la población general, las variantes homocigóticas mutadas de los genes TGFβR1 y de CYP 2C9 presentan un menor intervalo libre de progresión con significación estadística (p=0,008 y 0,014 respectivamente). Este hecho se repite en los

pacientes que reciben oxaliplatino, irinotecán o fluoropirimidinas, no obstante la significación estadística se alcanza en el grupo de pacientes que reciben un esquema de quimioterapia basado en irinotecán (tabla 11).

#### **DISCUSIÓN:**

Los microRNAs son pequeñas secuencias de RNA con una implicación importante en la etiopatogenia del CCR, consecuencia de una alteración en su expresión existe una alteración en la expresión de oncogenes y de genes supresores

		Palatinide haad	Reg. Oxaliplatino (n=67)	Reg. Irinotecán (n=58)	Fluoropirimidinas (n=14)
Genes	SNP	Meses, IC <sub>95%</sub> p	Meses, IC <sub>95%</sub>	Meses, IC <sub>95%</sub> p	Meses, IC <sub>95%</sub> p
APC	GG GA AA	12 **  " pa - 1079	12 ** 10 [7,57 – 12,52] 0,34 9 [3,58 – 14,41]	* * 0,79	* [4,70 – 11,20] 0,79 9 [0,00 – 18,96]
MTHFR	GG GT TT	10 [8,40 - 11,59] 9 [5,94 - 12,05] 0,65 4 [4,00 - 27,99]	10 [8,89 - 11,10] 12 [9,33 - 14,66] 0,67 6 [0,00 - 16,57]	11 [8,17 – 13,82] 9 [0,00 – 18,79] 0,53 16 [0,00 – 36,73]	8** 6 [3,82 - 8,17] 0,33 21**
MTR	CC CA AA	9 [7,01 – 10,98] 12 [9,99 – 14,00] 0,74 9 [5,11 – 12,88]	9 [4,80 – 13,19] 12 [10,43–13,56] 0,35	8 [6,76 - 9,23] 16 [8,50 - 23,49] 0,45 17 [8,31 - 25,69]	21 [0,00 – 47,51] 6 ** 0,78 9 [2,36 – 15,63]
FGF2	CC CT TT	10 [8,08 – 11,91] 11 [5,72 – 10,27] 0,74 4 **	10 [8,11 — 11,88] * 0,64	12 [6,26 – 17,37] 11 [1,84 – 20,15] 0,72	9 [4,70 - 13,29] 2 ** 0,20 *
Tier gehr	GG GC CC	12 [9,11 –14,88] 10 [7,88–12,11] 0,008 6 [2,65 – 9,34]	• • 0,82	14 [6,21 - 21,78] 16 [5,43 - 26,56] <b>0,046</b> 3 [0,00 - 5,99]	21 [2,46 - 29,53] 6** 0,21 4**
MMP2	CC CA AA	11 [3,54 - 18,45] 10 [8,03 - 11,96] 0,54 12 [6,18 - 17,81]	6 [0,00 - 12,45] 10 [8,91 - 11,08] 0,77 12 [9,23 - 14,77]	11 [5,24 - 16,75] 11 [5,51 - 16,48] 0,67 19 [2,17 - 35,82]	1 ** 8 [3,82 - 12,17] 0,050 6 [0,00 - 18,41]
CASP7	CC CT TT	11 [0,52 — 21,47] 11 [8,77 — 13,22] 0,68 10 [7,54 — 12,45]	11 ** 10 [4,64 - 15,35] 0,41 9 [6,63 - 11,37]	4**  11 [8,19 - 13,80] 0,92 14 [7,99 - 20,00]	* 6 [0,00 - 17,10] 0,63 8 [1,48 - 14,51]
GFI 1B	CC CG GG	12 [7,13 - 16, 86] 11 [7,05 - 14,94] 0,29 10 [5,80 - 14,19]	10 [4,12 - 15,88] 10 [6,16 - 17,83] 0,27 10 [2,62 - 17,37]	9 [0,39 - 17,60] 11 [7,97 - 14,02] 0,67 4 [1,83 - 22,16]	0,012
CYP 2C9	AA AG GG	9 [6,99 - 11,00] 16 [9,95 - 20,06] <b>0,014</b> 6 [2,20 - 9,80]	11 [7,55 - 14,45] 10 [8,03 - 19,97] 0,88	9 [6,64 - 11,35] 19 [11,7 - 26,24] <b>0,074</b>	6 [0,01 - 12,98] 21 [2,28 - 39,71] 0,10 6 **

**Tabla 11.** Asociación de los distintos polimorfismos con el intervalo libre de progresión y los distintos regímenes de quimioterapia empleados. \*Estadísticos no calculados por no existir pacientes en este grupo.

<sup>\*\*</sup>Límites no calculados debido a que sólo hay un paciente.

de tumores. Los polimorfismos tipo SNP localizados en las regiones diana 3' UTR de los microRNAs justifican en parte la alteración en la función de los microRNAs en los tumores. Teniendo en cuenta el carácter retrospectivo de nuestro estudio, hemos observado que los polimorfismos localizados en la región 3' UTR de genes implicados en la etiopatogenia del CCR se comportan como noveles biomarcadores, relacionándose con el tiempo a la progresión (objetivo primario) y con la respuesta, duración de la respuesta y toxicidad desarrollada al tratamiento citostático (objetivo secundario).

Si tenemos en cuenta la fisiología del microRNA cuando se une a la región 3' UTR del mRNA controlando su expresión (degradándolo si la unión es perfecta o silenciando su traducción en el ribosoma si la unión es parcial), estos SNPs localizados en dicha región 3'UTR del mRNA pueden alterar la función reguladora del miRNA suponiendo una alteración en la regulación génica a nivel pos-trascripcional.

#### **CONCLUSIONES:**

Teniendo en cuenta nuestros resultados, podemos concluir que los SNPs localizados en las regiones 3' UTR del mRNA, diana del miRNA, de genes relacionados con la etiopatogenia del CCR en nuestra serie:

- Se comportan como biomarcadores confiriendo un papel pronóstico o predictivo de respuesta y toxicidad al tratamiento antineoplásico.
- Los SNPs de los genes TGFβR1, FGF2 y CYP 2C9 presentan un papel pronóstico explicando diferencias en el intervalo libre de enfermedad (APC y TGFβR1), en el intervalo libre de progresión (TGFβR1 y CYP 2C9).

- El SNP del gen APC es factor predictivo de respuesta y los SNPs MMP2 y CPY2C9 de duración de respuesta a la quimioterapia.
- Los SNPs de los genes MTHFR, MTR, FGF2 y CASP 7 son factores predictivos de toxicidad a la quimioterapia.
- Son necesarios estudios prospectivos que confirmen los resultados obtenidos en este trabajo así como el papel de estos SNPs en cáncer de colon localmente avanzado y metastásico.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- Karapetis CS, S Khambata -Ford, DJ Jonker et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008; 359 (17): 1757-1765
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004; 116 (2): 281-97
- Carleton M, Cleary MA, Linsley PS. MicroRNAs and cell cycle regulation. Cell Cycle 2007; 6 (17): 2127-32.
- Chen K, Rajewsky N. Natural selection on human microRNA binding sites inferred from SNP data. Nat Genet 2006; 38 (12): 1452-6.
- Saunders MA, Liang H, and Li WH. Human polymorphism at microRNAs and microRNA target sites. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104 (9): 3300-5.
- 6.Yu Z, Li Z, Jolicoeur N, Zhang L et al. Aberrant allele frequencies of the SNPs located in microRNA target sites are potentially associated with human cancers. Nucleic Acids Res 2007; 35 (13): 4535-41.
- 7. Landi D, Gemignani F, Naccarati A et al. Polymorphisms within micro-RNA-binding sites and risk of sporadic colorectal cancer. Carcinogenesis 2008; 29 (3): 579-84.
- 8. Greene F, Page D, Fleming I et al. AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer-Verlag; 2002.

#### MEDICINA Y EVOLUCIÓN. LA ENFERMEDAD DESDE EL PUNTO DE VISTA DARWINIANO.

Adrián Galiana Rodríguez-Barbero.

Unidad de Investigación Traslacional (UIT)

#### Autor para Correspondencia:

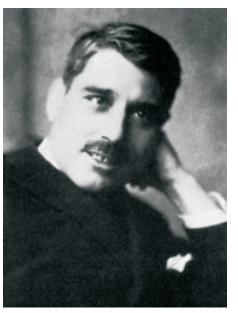
Adrián Galiana
Unidad de Investigación Traslacional
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.
Telf: 926 27 80 00 (Ext. 79112)
e.mail: agaliana@sescam.jccm.es

PALABRAS CLAVE: Biología Evolutiva, Medicina Darwiniana

La Biología Evolutiva es una disciplina que trata de comprender las causas del origen y diferenciación de las especies desde la idea de que el material genético, las células y los organismos suponen sistemas evolutivos que pueden ser estudiados como lo son los grupos de individuos emparentados<sup>1</sup>. Por tanto, son unidades de selección que pueden mostrar la capacidad de adaptación.

La medicina darwiniana o evolucionista es una nueva rama de la medicina que pretende abordar la enfermedad desde un punto de vista distinto al habitual: estudia todos los aspectos relacionados con la enfermedad en el contexto de la evolución biológica<sup>1</sup>, siempre de manera complementaria y no sustitutiva de la medicina académicamente establecida.

En la historia de la medicina evolucionista también aparece un español. El catedrático de Patología General, Roberto Novoa Santos,



aunque muy criticable por sus polémicas teorías psicoanalistas sobre la mujer (hoy día felizmente superadas), fue pionero en el uso de la teoría de la evolución aplicada a la enfermedad. En su libro Manual de Patología General 3, publicado en 1916, Novoa define la enfermedad como "un fenómeno evolutivo de adaptación o desadaptación al medio [...] La enfermedad es un proceso que traduce la falta de adaptación del organismo a los

Fig 1. Roberto Novoa Santos, Médico (1885-1933)

más variados estímulos morbosos -excitantes patógenos-, y las reacciones que sobrevienen en este estado, deben conceptuarse como expresión de la tendencia del cuerpo vivo a adaptarse a las nuevas condiciones a que se encuentra accidentalmente sometido"

Resulta conveniente señalar que el objetivo de la medicina evolucionista no es sustituir a la actual, contrastada y en la gran mayoría de casos, efectiva forma de encarar la enfermedad. Pretende discutir, pensar, criticar e investigar más allá de lo que actualmente se conoce y aplica, desde el contexto de la evolución.

Teniendo presente lo anterior, para comprender cómo trabaja este moderno enfoque se plantean algunos casos a continuación. Éstos suponen nuevas maneras de entender algunas enfermedades o procesos relacionados con ellas:

#### **RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS**

La habilidad de los patógenos por adquirir resistencia a los antibióticos no nos sorprende hoy día. Supone un mecanismo de selección de aquellos mutantes mejor adaptados contra el fármaco.

El conocimiento sobre cómo evolucionan los agentes patogénicos para adquirir la resistencia y sobrevivir, ayudará sin duda a estar un paso por delante del mecanismo de adaptación y plantear estrategias más efectivas<sup>4</sup>.

#### CÁNCER

¿Por qué es más frecuente el cáncer en personas mayores? ¿Por qué algunas personas

son más propensas a padecerlo? Se sabe que los malos hábitos y una carga genética concreta son factores determinantes.

La epidemiología, la bioquímica y la genética han aumentado enormemente el conocimiento de la patología del cáncer y sus mecanismos moleculares pero no explican satisfactoriamente la elevada prevalencia en algunos tipos de especies o por qué, en concreto, los humanos somos tan particularmente vulnerables<sup>5</sup>. Para darle sentido, desde la perspectiva evolucionista se maneja la teoría de la "incompatibilidad" del diseño actual de nuestra genética respecto al ambiente, que ha cambiado a marchas forzadas, casi de manera súbita; algo que nunca en la historia de nuestra especie se había producido antes.

#### **OBESIDAD**

El origen y el por qué de la obesidad están siendo tratados con algunos buenos argumentos desde la medicina evolucionista. Dado que la obesidad es resultado de un desequilibrio calórico donde se consume más energía de la que se necesita, se puede decir que está favorecida en gran medida por el entorno actual: abundancia en alimentos y sedentarismo.

No siempre ha sido así; echemos un pequeño vistazo atrás en el tiempo y comparemos el entorno que predominaba y cómo era el diseño de nuestros antepasados para sobrevivir en él. Hace 4'5 millones de años aproximadamente, el hábitat del *Ardipithecus ramidus* era la selva tropical africana (actual Etiopía), donde la alimentación tuvo que ser fundamentalmente

vegetariana y muy abundante. La comparación de sus restos fósiles con el de animales actuales similares permite averiguar dos cosas fundamentales: que su aparato digestivo era muy voluminoso y por tanto compatible con su entorno, y además, como los grandes herbívoros, su sensibilidad a insulina era elevada, fruto de una dieta rica en hidratos de carbono de absorción lenta. Hace 3'5 millones de años aproximadamente, el entorno del *Australopithecus afarensis* era distinto de su antepasado como consecuencia de los cambios climáticos acaecidos:

La densa selva dejó paso a la sabana, y con ello aparecieron los primeros periodos de hambruna, lo que obligó al *Afarensis* a adaptarse ampliando su dieta.

El diseño se adecuó mediante la aparición de lo que hoy día se ha denominado "genotipo ahorrador", que confiere a su portador una capacidad aumentada de retención calórica en forma de grasa; una estrategia fundamental para sobrevivir en periodos de hambruna.

Además, se estima que fue el momento en el que se seleccionaron genotipos leptinorresistentes, de manera que la capacidad saciante de esta especie era menor, lo que favoreció la ingesta de alimento cuando éste estaba presente (circunstancia que no se daba con frecuencia). Hace alrededor de 1'6 millones de años, la evolución del hombre llevó a la aparición del Homo ergaster, cuyo entorno empeoró: aparecieron las grandes sequías y se redujeron los recursos vegetales, con lo que se adquirió una dieta fundamentalmente carnívora.

El diseño que se seleccionó para sobrevivir a estas condiciones fue el de insulinorresistencia y leptinorresistencia (genotipo ahorrador), y además, se estima, como es común a los carnívoros puros, que aumentó la longitud del intestino delgado y disminuyó la del colon, con lo que se ganó capacidad para asimilar carne y se perdió la de fermentar vegetales.

#### **MILLONES DE AÑOS**

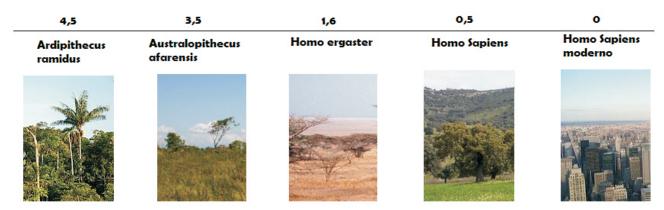


Fig 2. Variación del entorno a lo largo de la evolución de la especie humana.

El *Homo Sapiens*, que hace su aparición hace unos 500.000 años, heredó de la evolución de sus antepasados la dieta omnívora y el genotipo ahorrador.

Un acontecimiento único en la historia del ser humano abrió una brecha en la especie: La aparición de tecnología, con el consecuente desarrollo de sociedades agrícolas (con abundancia de alimentos y dieta variada) por un lado y la de cazadores y recolectores (con menos disponibilidad de alimentos y menos variada) por otro, favoreció la disminución de la presión selectiva por el genotipo ahorrador en el primer caso y la aumentó en el segundo<sup>6</sup>.

En el entorno actual de alta disponibilidad de alimentos y baja tasa de ejercicio físico, la medicina evolucionista explicaría por qué algunas personas son más propensas a desarrollar obesidad que otras: Aquellas que hayan recibido en herencia el genotipo ahorrador son, hasta un 60% más vulnerable que aquellas que no lo han heredado, cuya vulnerabilidad se estima en un 20%<sup>6</sup>.

#### CONCLUSIÓN

La medicina evolucionista supone una nueva herramienta para aquellos profesionales interesados en el estudio de la etiología de las enfermedades donde el componente evolutivo es determinante.

El estudio de cómo ha evolucionado la especie y por qué se han seleccionado unas estrategias de supervivencia frente a otras, ayuda a comprender el diseño del ser humano actual y sus limitaciones.

Así, la medicina evolucionista interpreta que muchas enfermedades actuales son consecuencia de la incompatibilidad del diseño, fruto de miles de años de evolución, con el entorno al que nos enfrentamos en nuestros días, singular en la historia de la humanidad, caracterizado por el estrés, la contaminación, el sedentarismo y las dietas hipercalóricas entre otros factores.

#### **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.http://www.sesbe.org. Página web oficial de la Sociedad Española de Biología Evolutiva. [Consultado el 22 de Junio 2012].
- 2.Novoa Santos R. La indigencia espiritual del sexo femenino. Valencia; Sempere; 1908.
- 3. Novoa Santos R. Manual de Patología General. Santiago de Compostela; El Eco; 1916.
- 4.Nesse RM. Evolution: medicine's most basic science. Lancet 2008; 372: s21-27.
- 5. Greaves M. Darwinian Medicine: A case for cancer. Nature Reviews. Cancer. March 2007; 7: 213-221
- 6. Campillo Álvarez JE. El mono obeso. Barcelona; Editorial Crítica; 2004.



# HOSPITAL GENERAL DE CIUDAD REAL C/ Obispo Rafael Torija S/N 13005 CIUDAD REAL Tlfno: 926 27 80 00





