

## **Estudio de las alteraciones moleculares del gen PTEN y de la expresión de la correspondiente proteína en astrocitomas sobre DNA extraído de la microdissección de tejido inmunoteñido frente a la proteína PTEN. Valor pronóstico de estas alteraciones**

**M.A. Idoate Gastearena**

Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universidad de Navarra

### **FUNDAMENTO**

Los astrocitomas, en especial los glioblastomas, se caracterizan por una marcada heterogeneidad fenotípica y molecular. De los genes implicados en la malignización de los astrocitomas, el gen PTEN es un gen supresor relevante localizado en la región 10q23.3. Se postula que la pérdida alélica del cromosoma 10q23 parece desempeñar un papel clave en la oncogénesis de los astrocitomas. Existen además otros mecanismos importantes de inactivación del gen PTEN como son la hipermetilación del promotor del gen y la mutación.

La proteína PTEN se expresa normalmente en el tejido cerebral y en los astrocitomas de grado II. Sin embargo, en los astrocitomas de alto grado, la expresión tisular de esta proteína muestra una conducta caprichosa, apreciándose una expresión que puede ser homogéneamente positiva (frecuentemente muy intensa) o heterogénea (áreas positivas que alternan con áreas negativas). No se conoce el impacto de esta heterogeneidad tumoral, ya que los estudios moleculares en los astrocitomas se han realizado habitualmente sobre muestras congeladas al azar.

Para investigar el significado biológico y clínico de dicha heterogeneidad tumoral para PTEN, se ha diseñado un estudio comparativo molecular con correlación clínica de una serie de astrocitomas, en especial glioblastomas, en los que se compararon los resultados obtenidos con DNA extraído de muestras tumorales incluidas en parafina e inmunoteñidas frente a PTEN, que fueron microdisecadas, respecto a los obtenidos con DNA de muestras tumorales congeladas al azar de los mismos tumores.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio comparativo molecular y clínico en una serie de astrocitomas, en espe-

cial glioblastomas, tratados de una manera protocolizada y de cuyos pacientes se disponía de seguimiento clínico actualizado. Las muestras tumorales se incluyeron en parafina, se inmunoteñieron frente a PTEN y se microdisecaron manualmente seleccionando las áreas a microdisecar en función del comportamiento tisular frente a esta proteína. De los mismos tumores se dispuso también de muestras congeladas al azar. Se realizó extracción del DNA genómico de los tejidos microdisecado (dos áreas estudiadas) y congelado. Se estudió la LOH de la región 10q23.3 mediante 6 microsatélites, la metilación del promotor del gen PTEN mediante técnica de MSP y la mutación de dicho gen mediante secuenciación con ABI PRISM. Los hallazgos morfológicos y moleculares se correlacionaron con varios parámetros oncológicos relevantes. Se aplicaron los tests estadísticos apropiados en cada caso.

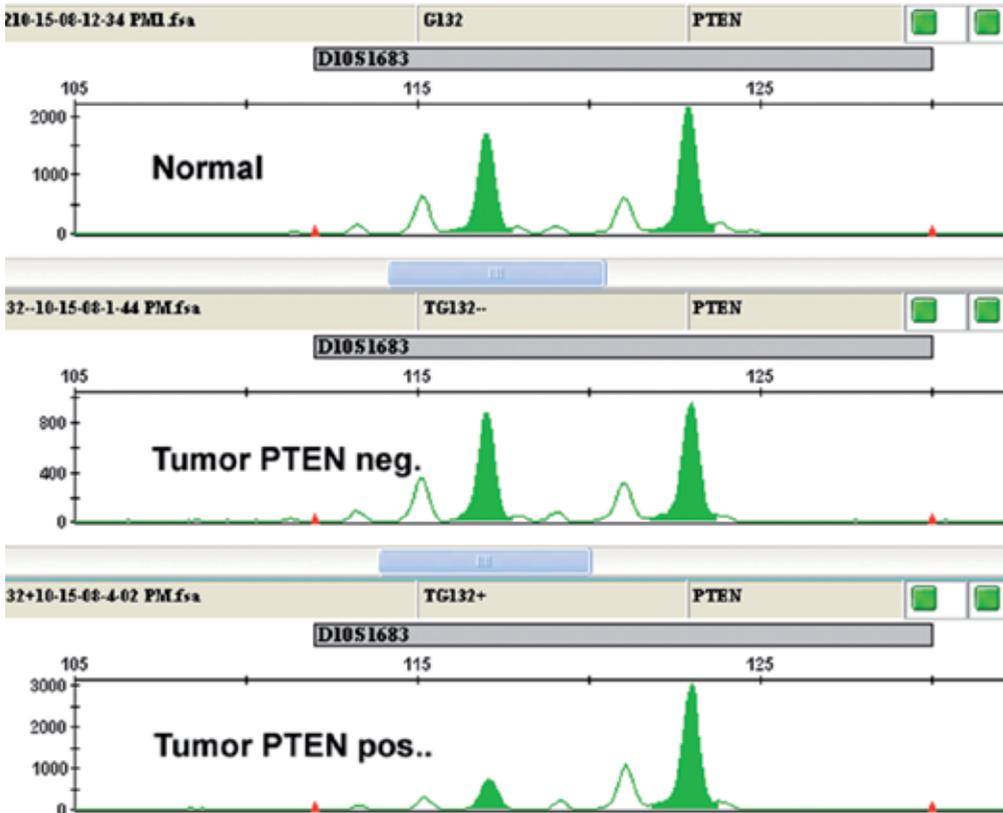
### **RESULTADOS**

En los glioblastomas congelados al azar, la media de supervivencia global después del diagnóstico fue significativa de acuerdo al número de loci delecionados (905 días para ningún loci delecionado respecto a 205 días para los pacientes con 3 loci delecionados). En el análisis de Cox multivariado, la edad se asoció fuertemente con la LOH de PTEN. Sin embargo, si la edad se considera de una manera estratificada, en los glioblastomas, la LOH es un factor independiente de supervivencia (Log Rank (Mantel-Cox) HR:3.859; p=0.049).

En el estudio de microdissección de los glioblastomas inmunoteñidos frente a PTEN, la expresión de la proteína PTEN estuvo presente de forma heterogénea en 42 casos (glioblastomas PTEN heterogéneos) y de forma homogénea en 18 casos (glioblastomas PTEN homogéneos). En el estudio de la LOH de la región PTEN, los

42 glioblastomas heterogéneos mostraron una mayor frecuencia, estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), de LOH en las áreas PTEN positivas (34 casos) que en las áreas PTEN negativas (18

casos). En los 18 glioblastomas PTEN homogéneos, observamos LOH en 12 de ellos (66,7%), con resultados coincidentes en las dos áreas estudiadas.



**Figura 1.** Resultado representativo de la heterogeneidad en la pérdida de heterocigosidad para el gen PTEN en un glioblastoma PTEN heterogéneo. En el estudio se observa, con el marcador D10S1683, que hay una clara pérdida de heterocigosidad para el gen PTEN en el DNA obtenido de la microdissección del área tumoral PTEN positiva por inmunohistoquímica, con un cociente de 3,12. Por el contrario, en el DNA microdisecado del área tumoral PTEN negativa del mismo tumor, el cociente fue de 0,87, lo que indica que no existe pérdida de heterocigosidad

Cuando comparamos los resultados de las áreas PTEN positivas de los glioblastomas heterogéneos con muestras de los mismos tumores congelados al azar también observamos diferencias significativas ( $p < 0,001$ ). Por el contrario, cuando se compararon las áreas PTEN negativas de los glioblastomas heterogéneos con muestras de los mismos tumores congelados al azar, no observamos diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,109$ ).

En los estudios del estado de metilación del promotor del gen PTEN en los glioblastomas heterogéneos sólo se encontraron 2 casos me-

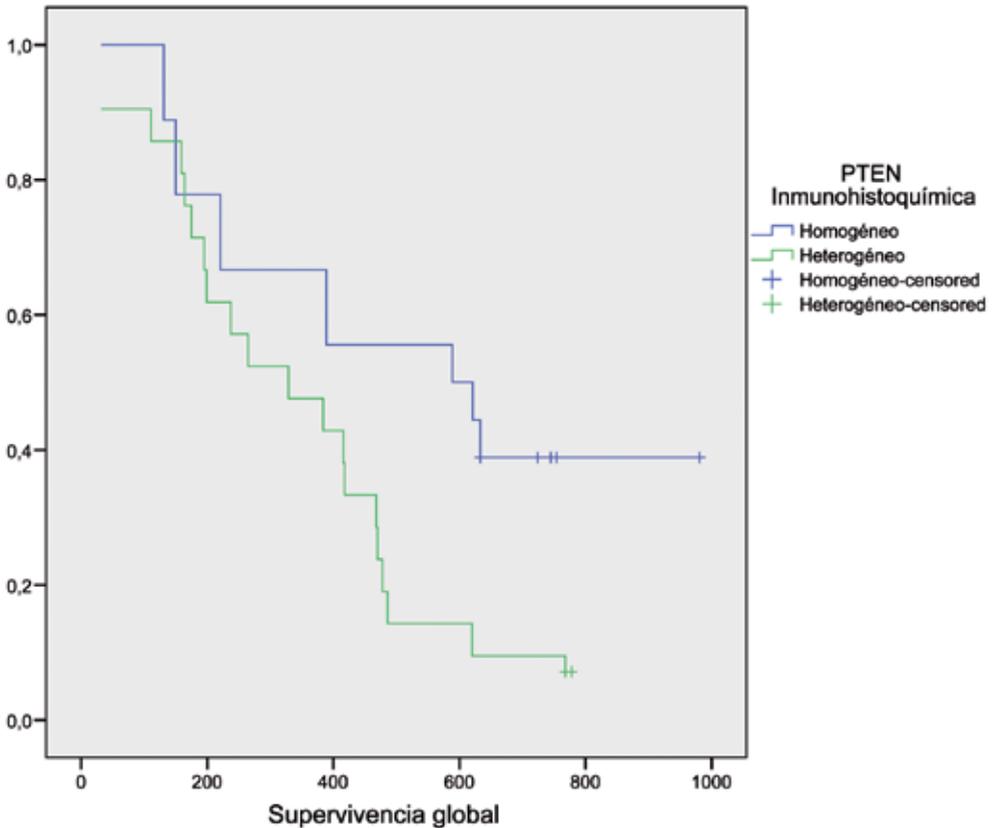
tilados, con resultados concordantes entre las áreas PTEN positivas y las PTEN negativas. Este evento génico ha sido tan poco frecuente en esta serie que no ha permitido comparar los resultados del tejido tumoral microdisecado respecto al control.

El estudio de secuenciación del gen PTEN mostró que las mutaciones se concentraron en los exones 5 a 7, en un total de 11 tumores (18,33%). Las mutaciones encontradas fueron S170I, R130G, C124S, G129E, Q171H y V255A, siendo las dos primeras las más frecuentes. En todos los casos, la mutaciones se encontraron

tanto en el tejido tumoral congelado como en las áreas microdisecadas de los mismos tumores incluidos en parafina, sin diferencias entre las áreas inmunonegativas e inmunopositivas en los glioblastomas PTEN heterogéneos.

En los estudios de correlación clínica, en el estudio de supervivencia global de los pacientes diagnosticados de glioblastomas microdisecados, observamos una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa entre los glioblas-

tomas PTEN homogéneos y los glioblastomas PTEN heterogéneos, con una mediana de supervivencia de 589 días para los homogéneos y de 320 días para los heterogéneos (Log Rank (Mantel-Cox) HR:612;  $p=0.013$ ). Igualmente se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad entre estos grupos, con una mediana de supervivencia de 453 días para los homogéneos y de 176 días para los heterogéneos (Log Rank (Mantel-Cox) HR:8,83;  $p=0.003$ ).



**Figura 2.** Supervivencia global comparativa de la serie de pacientes diagnosticados de glioblastomas PTEN heterogéneos (verde) y glioblastomas PTEN homogéneos (azul)

**DISCUSIÓN**

En nuestro estudio queda demostrado que de los mecanismos de inactivación del gen PTEN estudiados, sólo la LOH del gen PTEN tiene un significado pronóstico en los astrocitomas de alto grado, especialmente en los glioblastomas. Este impacto clínico es aún mayor si considera-

mos el número de loci delecionados de la región PTEN. Para nuestro conocimiento, es la primera vez que se describe una asociación entre supervivencia y número de loci delecionados de la región PTEN. Esta significación clínica de dicha alteración podría entenderse como un reflejo de la agresividad tumoral en forma de intensidad de daño génico. Esto nos lleva a considerar a la

deleción de la región del gen PTEN como una valiosa herramienta para la evaluación pronóstica de los astrocitomas de alto grado.

En este trabajo también se ha demostrado que los glioblastomas PTEN heterogéneos presentan una mayor frecuencia de LOH del gen PTEN que los glioblastomas PTEN homogéneos, confirmando de esta manera la hipótesis. La LOH del gen PTEN es también más frecuente en los glioblastomas heterogéneos que en los mismos glioblastomas congelados al azar, con diferencias claramente significativas. Esta alteración génica no se correlaciona con la pérdida de la proteína. La hipermetilación del promotor tampoco parece explicar la pérdida de la proteína dada su baja incidencia. Respecto a la mutación del gen PTEN, ésta parece tener poca significación, dada su baja incidencia en los glioblastomas –con una frecuencia similar en el tumor congelado y en el microdisecado– y dado el hecho de que no se asocia a la LOH de la región 10q23 ni parece explicar la pérdida de la proteína observada en los glioblastomas heterogéneos. En consecuencia, de lo dicho se puede concluir que debe existir algún otro mecanismo molecular de pérdida de la proteína PTEN diferente a los estudiados; por ejemplo, relativo a la transcripción o traducción de la proteína.

Esto quiere decir que en la evaluación de los resultados del gen PTEN en los glioblastomas, al menos en lo que se refiere a la LOH del gen PTEN, los resultados obtenidos del tumor congelado al azar pueden no ser válidos, dado que se descono-

ce si es o no heterogéneo. Para evitar este posible error, sería necesario por tanto verificar inmunohistoquímicamente qué área del tumor es la que se ha congelado, lo que se convierte en la práctica en una tarea bastante difícil. Por ello, el estudio del gen PTEN sobre tumor incluido en parafina inmunoteñido y microdisecado sería una alternativa válida para resolver este problema.

La heterogeneidad tumoral también parece tener un significado clínico, ya que los pacientes afectos de glioblastomas PTEN heterogéneos tienen una supervivencia global y libre de enfermedad significativamente menor que la de los glioblastomas homogéneos. Esto muestra claramente la importancia que tiene la identificación de la heterogeneidad tumoral frente a la expresión proteica de PTEN en los glioblastomas y permite postular una relación estrecha entre la pérdida de esta proteína detectada inmunohistoquímicamente y la agresividad biológica tumoral.

En conclusión, los astrocitomas de alto grado, y en especial los glioblastomas, presentan una heterogeneidad tumoral marcada para la expresión tisular de la proteína PTEN, que también se refleja en las alteraciones del gen. Esta heterogeneidad tumoral tiene un significado biológico y clínico, ya que los pacientes afectos de glioblastomas PTEN heterogéneos presentan un peor pronóstico que los glioblastomas PTEN homogéneos. Esta heterogeneidad tumoral para el gen PTEN debería ser considerada en los estudios moleculares de los glioblastomas.

---

## Estudio prospectivo de factores moleculares y genéticos mediadores de resistencia a citostáticos en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón. Diseño *in vitro* de estrategias para revertir la resistencia

### I. Gil Bazo

Departamento de Oncología. Clínica Universidad de Navarra

#### FUNDAMENTO

El cáncer de pulmón constituye la causa de muerte por cáncer más importante en nuestro medio. Aunque existen diversos tratamientos disponibles para pacientes con cáncer no microcítico de pulmón estadio IV, con frecuencia los tumores se muestran resistentes a la quimioterapia y la radioterapia. En este estudio nos propusimos investigar de forma prospectiva los patrones de expresión proteica de TGF $\beta$ 1, ERCC1 e Id1, factores que han demostrado en estudios

previos su implicación en resistencia a los tratamientos.

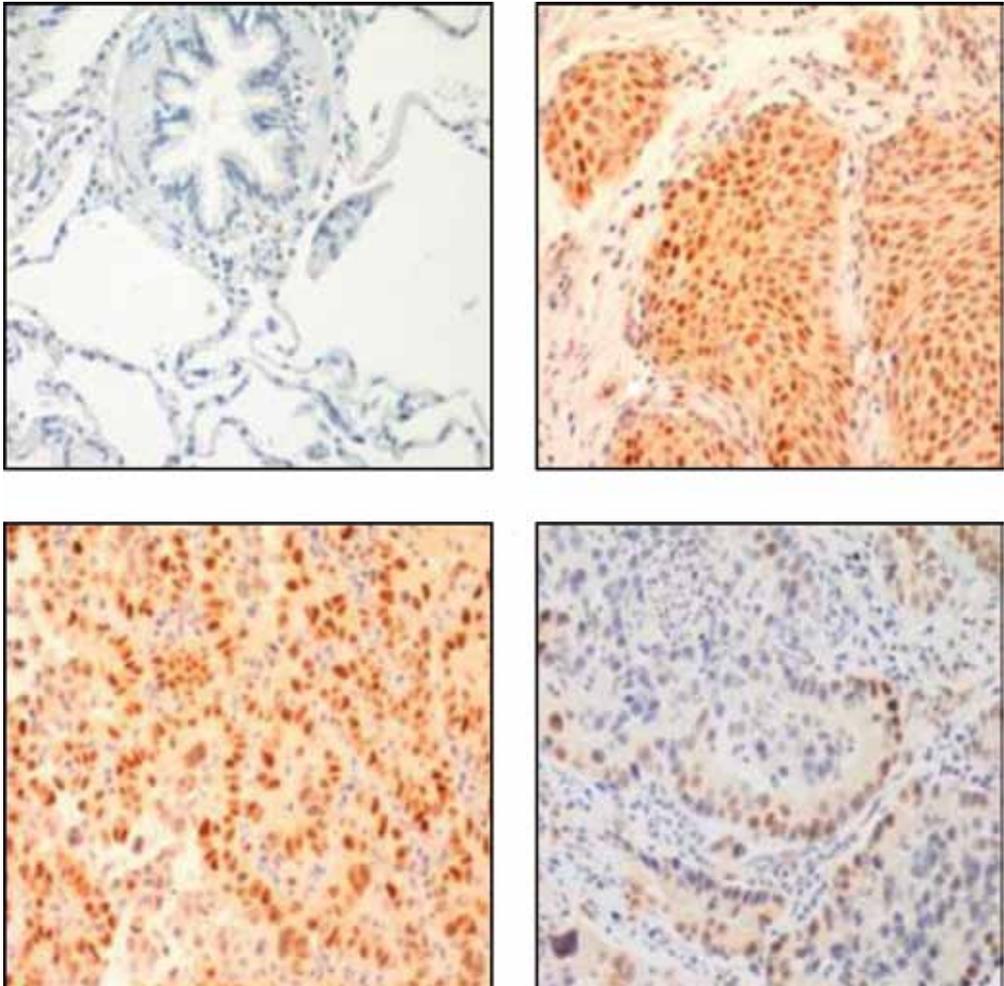
Además se evaluó la presencia de mutaciones de EGFR y Kras así como de sus cofactores, en muestras tumorales de una población de 30 pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) metastático que comienzan tratamiento citostático y su correlación con la resistencia o sensibilidad observada a los fármacos administrados. Otro objetivo era evaluar si los rasgos moleculares y genéticos implicados en la resistencia a los citostáticos *in vivo* son reprodu-

cibles en estudios *in vitro* empleando células tumorales obtenidas de derrames pleurales malignos de algunos de los pacientes del estudio. Por último, se planteó realizar estudios *in vitro* de posibles mecanismos para revertir la resistencia a los fármacos citostáticos empleando las mismas líneas celulares aisladas de esos pacientes.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se reclutaron 30 pacientes durante el tiempo de ejecución del estudio, según lo previsto. En todos ellos se obtuvo el consentimiento informado y se procedió a la obtención de material tumoral por biopsia o citología que permitiera su caracterización histológica y molecular. De esos 30 pacientes, en 12 se pudo realizar una toracocentesis

del líquido pleural maligno que presentaban que permitió el aislamiento de células tumorales para su cultivo y análisis *in vitro*. Se obtuvo además una serie más grande de muestras de pacientes gracias a una colaboración establecida con el MD Anderson Cancer Center de Houston, Texas, que se empleó como serie de validación. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica para los factores de estudio en las muestras tumorales obtenidas por broncoscopia de los 30 pacientes. Además, tras estudio de expresión proteica por Western Blot y secuenciación para la detección de mutaciones en EGFR y estudio de microarrays de expresión se realizaron estudios *in vitro* de proliferación celular con las células tumorales aisladas así como ensayos de quimioresistencia y resistencia a radioterapia.

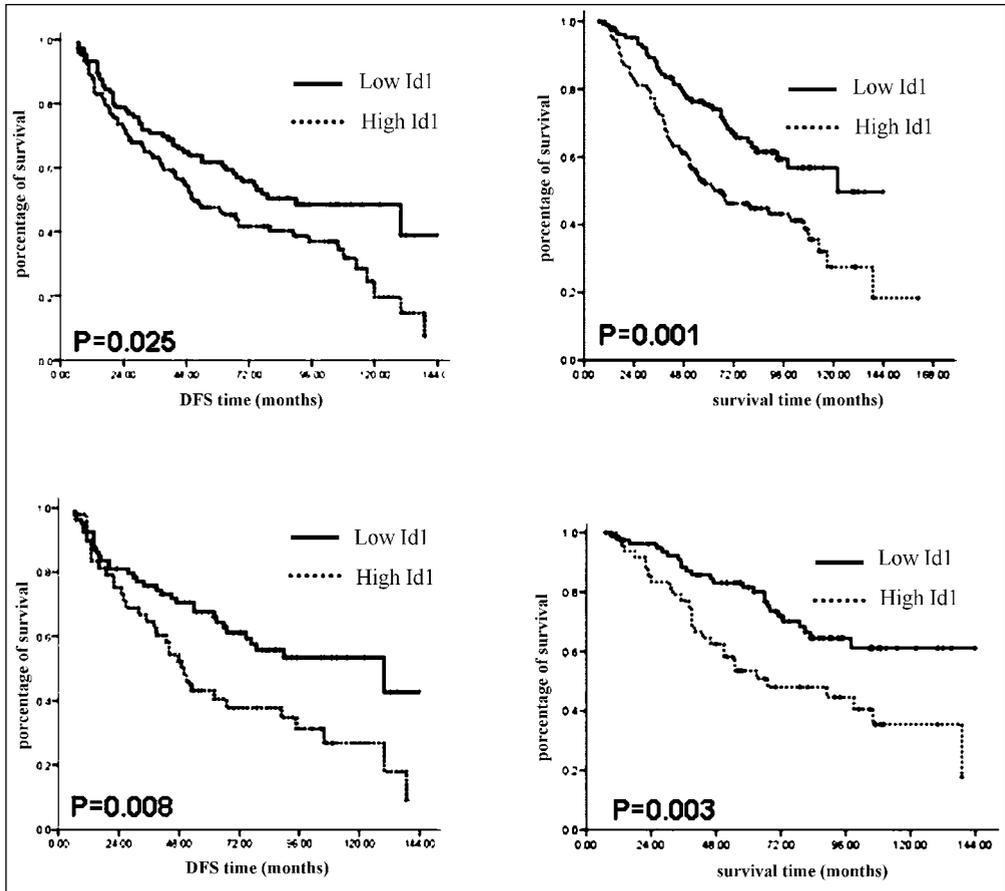


**Figura 1A.** Estudio inmunohistoquímico de Id1 según histología

**RESULTADOS**

Los resultados más llamativos obtenidos hasta la fecha muestran que algunos de los factores estudiados podrían constituir una herramienta pronóstica y predictiva de gran valor en pacientes con CNMP metastático. En concreto, tanto Id1 como TGF $\beta$ i, factores poco conocidos en relación a sus implicaciones pronósticas y predictivas de respuesta o resistencia a los tratamientos oncológicos. En el caso de Id1, tras estudiar 4 series de pacientes con más de 400 pacientes evaluados, se encontró que el nivel de expresión proteica por inmunohistoquímica y de mRNA por análisis *in silico*, era capaz de predecir el pronóstico de los pacientes en términos de supervivencia global. Este aspecto además era independiente del estadio tumoral

de los enfermos (estadios I a IV). En los experimentos *in vitro* llevados a cabo con las células tumorales obtenidas de los derrames pleurales de nuestros pacientes demostramos además que la inhibición de los niveles de expresión de Id1 permitía revertir la resistencia de las células a los tratamientos de quimioterapia (carboplatino) y de radioterapia (resultados incluidos en artículo enviado para su publicación a la revista Clinical Cancer Research. En lo referente a TGF $\beta$ i también pudimos comprobar que si bien no constituía un factor pronóstico independiente, sí resulta de gran relevancia como factor predictivo de resistencia a los tratamientos de quimioterapia. También en este caso los resultados se validaron tanto en líneas celulares como en muestras tumorales de pacientes incluidos en el estudio.



**Figura 1B.** Gráficas de supervivencia según el nivel de expresión de Id1

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos resultan de importancia por lo novedoso de las observaciones y por la posible aplicación clínica de los descubrimientos. En concreto, los resultados observados en la proteína Id1 son los primeros en demostrar el papel pronóstico de este factor en pacientes con CNMP. Nunca antes se había logrado observar una correlación pronóstica con los niveles de expresión de Id1 por determinación proteica y de mRNA. La aplicación clínica directa de este hallazgo podría ser la clasificación de los pacientes según sus niveles de Id1 en el tumor que permitiera la selección de los tratamientos adyuvantes tras cirugía o que ayudara a la decisión terapéutica en los pacientes con enfermedad metastásica. Por último, la posibilidad de diseñar una estrategia terapéutica que inhiba la

acción de Id1 en las células tumorales podría repercutir en un bloqueo de parte de los mecanismos implicados en la resistencia de los tumores a los tratamientos oncológicos de quimioterapia y radioterapia.

En lo referente a los hallazgos de TGFB $\beta$ , consideramos que también la novedad que implican los hace interesantes y además la determinación de los niveles de expresión de esta proteína podría permitir la selección de los agentes de quimioterapia que deben emplearse en el tratamiento de los pacientes con CNMP estadio IV que reciben quimioterapia, de acuerdo al perfil de resistencias previstas.

Ambos factores requieren de una validación mayor antes de ser empleados de forma rutinaria en la práctica clínica de los pacientes con CNMP.

---

## Factores asociados a la disfunción muscular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

M. Antón<sup>1</sup>, F. Zambom<sup>1</sup>, M. Hernández<sup>2</sup>, J. Cascante<sup>2</sup>, E. Gorostiaga<sup>3</sup>, J. Ibañez<sup>3</sup>, J. Hueto<sup>2</sup>, L. Rezusta<sup>4</sup>, L. Val<sup>4</sup>, M. Izquierdo<sup>3</sup>, P. Cebollero<sup>2</sup>

1. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra
2. Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Navarra
3. Centro de Estudios, Investigación y Medicina del Deporte. Instituto Navarro del Deporte
4. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Complejo Hospitalario de Navarra

## FUNDAMENTO

La disfunción muscular periférica es uno de los efectos sistémicos extrapulmonares de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), limitando la capacidad funcional, la calidad de vida, la fuerza muscular de los músculos periféricos y, además, incrementando el riesgo de mortalidad. Esta disfunción muscular periférica ha sido asociada en parte a un descondicionamiento físico. Por ello, las principales sociedades científicas y clínicas de neumología y rehabilitación europea y norteamericanas recomiendan la inclusión del ejercicio físico como componente esencial dentro de los programas de rehabilitación respiratoria.

Tradicionalmente, el entrenamiento aeróbico ha sido el componente fundamental en los programas de ejercicio físico para EPOC con el objetivo de mejorar la resistencia aeróbica, la fatiga y la disnea durante las actividades de la vida diaria. Recientemente, se ha observado la importancia de los programas de fuerza muscu-

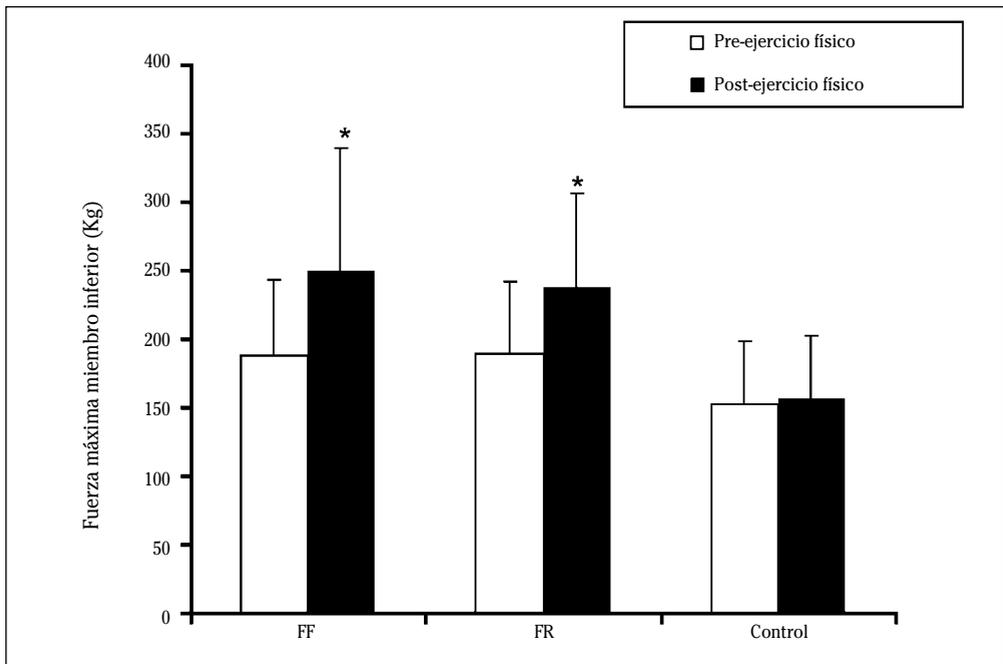
lar como estrategia fundamental para prevenir la disfunción muscular periférica, aumentando la fuerza máxima dinámica, la masa muscular y, reduciendo la fatiga muscular. En los últimos años, se ha empezado a recomendar la inclusión de ambos tipos de entrenamiento en los programas de rehabilitación respiratoria. Hasta la fecha, los grupos que realizaban el entrenamiento combinado de fuerza muscular y resistencia aeróbica realizaban el entrenamiento de resistencia aeróbica (2-3 sesiones semanales) y, además, 2-3 sesiones semanales de entrenamiento de fuerza muscular. Sin embargo, no se conoce cuál es la combinación (intensidad, frecuencia y duración) de entrenamiento de fuerza muscular y de resistencia aeróbica óptima dentro de los programas de rehabilitación respiratoria.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue comparar los efectos de realizar 12 semanas de entrenamiento combinado de fuerza máxima y resistencia aeróbica de bajo volumen (una sesión de fuerza y una sesión de resistencia por

semana) con los de un programa de entrenamiento de fuerza máxima de bajo volumen (2 sesiones por semana) en la capacidad pulmonar, en el índice BODE, en la calidad de vida, en el test de 6 minutos marcha, en la fuerza muscular, en la potencia muscular y, en la resistencia aeróbica en pacientes con EPOC grado moderado-severo. Las hipótesis de este estudio fueron: 1) un programa de una sesión a la semana de fuerza máxima y otra sesión a la semana de resistencia aeróbica se acompaña de un aumento de la producción de fuerza y potencia muscular inferior al observado en el grupo que realiza un entrenamiento exclusivo de fuerza máxima y, 2) un programa de bajo volumen de dos sesiones a la semana de entrenamiento de fuerza máxima mejora significativamente la fuerza máxima, la potencia muscular y, la calidad de vida en pacientes con EPOC grado moderado-severo.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se incluyeron 36 pacientes EPOC con grado moderado y severo (GOLD), disnea 2-3 (MMRC). Se valoró la función pulmonar, el test de 6 minutos marcha, el BODE (predicción de mortalidad), la potencia aeróbica máxima ( $W_{max}$ ), la fuerza máxima dinámica del miembro inferior ( $IRM_{MI}$ ) y superior ( $IRM_{MS}$ ), la potencia del miembro inferior al 70% 1RM ( $POT70_{MI}$ ) y, la calidad de vida (CRQ), antes y después de 12 semanas de programa de ejercicio físico. Se asignaron aleatoriamente los sujetos en tres grupos: grupo Fuerza-Fuerza (FF, n=14, 50-70% 1RM, 2 días a la semana), grupo fuerza y resistencia aeróbica (FR, n=14, 65-90% frecuencia cardiaca máxima, 1 día a la semana y 50-70% 1RM, 1 día a la semana) y grupo control (CO, n=8, que no realizó ningún tipo de programa). Se utilizó estadística estándar y análisis de varianza con medidas repetidas. El valor de  $p \leq 0,05$  fue el criterio utilizado para establecer diferencias significativas.



**Figura 1:** Valores medios ( $\pm$ DE) en kg, de fuerza máxima dinámica del miembro inferior en el grupo FF (n=14), en el grupo FR (n=14) y en el grupo CO (n=8) durante las 12 semanas de entrenamiento (semanas 0 a 12). Efecto grupo x tiempo ( $P < 0,01$ ). Significación intragrupo: entre las semanas 0 y 12 ( $P < 0,001$ ).

**Tabla 1.** Valores medios (media±DE) de las características antropométricas y la función pulmonar en la semana 0, y en la semana 12 de entrenamiento en el grupo FR, grupo FF y en el grupo CO. \*P<0.01

	Grupo FR (n=14)	Grupo FF (n=14)	Grupo CO (n=8)
<b>Edad (años)</b>	68±7	68±7	69±5
<b>Peso (kg)</b>			
Semana 0	82.4±22.5	81.9±10.2	70.8±17.3
Semana 12	82.8±22.9	81.9±9.1	70.3±18.0
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Semana 0	29.3±6.4	28.5±4	25.7±4.6
Semana 12	29.4±6.6	28.5±4	25.6±4.9
<b>FEV<sub>1</sub> (% ref.)</b>			
Semana 0	44.3±11.9	47.8±11.7	38.7±5.01
Semana 12	45.4±13.4	48.9±13.3	43.9±13.0
<b>FVC (% ref.)</b>			
Semana 0	73.6±18.8	74.4±15.2	72.7±8.0
Semana 12	75.9±19.0	76.9±17.1	73.1±8.5
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>			
Semana 0	44.5±10.3	45.9±7.0	39.2±6.4
Semana 12	43.9±11.4	45.8±7.7	41±10.1
<b>CPT (% ref.)</b>			
Semana 0	122.3±23.4	114.4±16.7	121.3±15.6
Semana 12	121.3±26.4	111.4±20.0	114.4±17.2
<b>CI/CPT(%)</b>			
Semana 0	0.28±0.1	0.33±0.1	0.28±0.2
Semana 12	0.27±0.1	0.29±0.1	0.23±0.1
<b>PI<sub>max</sub> (cmH<sub>2</sub>O)</b>			
Semana 0	79.6±27.3	88.9±28.9	78.4±22.9
Semana 12	76±27.9	92.2±21.6	73.6±19.7
<b>PE<sub>max</sub> (cmH<sub>2</sub>O)</b>			
Semana 0	101±34.6	109.5±34.7	80.4±20.5
Semana 12	94.6±40.8	112±36.6	67.9±14.4
<b>T6MM (m)</b>			
Semana 0	475.9±129.1	492.1±99.5	459.9±93.2
Semana 12	512.2±128.8*	528.1±101.1*	460±90.66
<b>CRQ (Δ)</b>			
Disnea	0.9±0.9	1±0.8	0.1±0.8
Fatiga	0.8±0.8	0.8±0.8	-0.03±0.2
Función emocional	0.6±0.6	0.6±0.8	0.11±0.6
Control enfermedad	0.5±0.8	0.8±1.1	-0.06±0.5

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; FEV<sub>1</sub>, volumen espirado forzado en el primer segundo; FVC, capacidad vital forzada; CPT, capacidad pulmonar total; CI/CPT, ratio capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total; PI<sub>max</sub>, presión inspiratoria máxima; PE<sub>max</sub>, presión espiratoria máxima; T6MM, test de 6 minutos marcha; CRQ, cuestionario de calidad de vida: <0,05, cambio menor que la diferencia mínima importante, 0,5-0,75: cambio de pequeña magnitud, 0,75-1,25: cambio de moderada magnitud, 1,50: cambio de gran magnitud. \*P<0.01: significación intragrupo entre la Semana 0 y la Semana 12.

**RESULTADOS**

No hubo diferencias significativas en las variables medidas al inicio del estudio entre los tres grupos. En la tabla 1 se observa que no hay cambios significativos en el peso corporal, IMC y,

en ninguna de las variables pulmonares después del periodo de intervención. La distancia en el test de 6 minutos marcha incrementó 36±37 metros (P<0.01) en FR y 36±30 metros (P<0.01) en FF (Tabla 1). Se observó un efecto grupo x tiempo (P<0.05). El incremento absoluto fue significati-

vamente superior ( $P<0.05$ ) en FF y FR que en CO. En FR, se observó un cambio de moderada magnitud en la disnea, fatiga y, un cambio de pequeña magnitud en la función emocional y control de la enfermedad. En FF, se observó un cambio de moderada magnitud en la disnea, fatiga y control de la enfermedad y, un cambio de pequeña magnitud en la función emocional (Tabla 1).

La  $1RM_{MI}$  (Fig. 1) incrementó un 25.8% (de  $189.6\pm 52.8$  a  $238.4\pm 68.2$  kg;  $P<0.001$ ) en FR, un 33.1% (de  $187.7\pm 55.1$  a  $250.3\pm 89.3$  kg;  $P<0.001$ ) en FF. Se observó un efecto grupo x tiempo ( $P<0.01$ ). La magnitud de mejora en ambos grupos fue significativamente superior ( $P<0.05$ ) que en CO. La  $1RM_{MS}$  incrementó un 31.3% (de  $50.4\pm 12.2$  a  $66.3\pm 18.1$  kg;  $P<0.001$ ) en FR, 35.8% (de  $51.4\pm 17.8$  a  $67.5\pm 17.4$  kg;  $P<0.001$ ) en FF. Se observó un efecto grupo x tiempo ( $P<0.001$ ). La magnitud de mejora en ambos grupos fue significativamente superior ( $P<0.001$ ) que en CO. No existieron diferencias en la magnitud de mejora de la fuerza máxima entre FR y FF. La  $POT_{70_{MI}}$  incrementó un 49.84% (de  $557.47\pm 290.48$  a  $725.5\pm 258.4$  W;  $P<0.001$ ) en FR, un 32.68% (de  $609.87\pm 171.19$  a  $797.29\pm 212.43$  W;  $P<0.001$ ) en FF. Se observó un efecto grupo x tiempo ( $P<0.01$ ). El  $W_{max}$  incrementó un 13.58% en FR (de  $83.64\pm 37.33$  a  $91.63\pm 33.27$  W;  $P<0.05$ ) y un 2.33% en FF (de  $81.53\pm 25.71$  a  $81.89\pm 23.52$  W; N.S.).

El índice BODE disminuyó un 35.89% (de  $3.5\pm 1.8$  a  $2.6\pm 2.2$  puntos,  $P<0.001$ ) en FR y un 44.87% (de  $3.0\pm 1.2$  a  $1.69\pm 0.9$  puntos,  $P<0.001$ ) en FF. La magnitud observada fue significativamente superior ( $P<0.01$ ) en FF y FR que en CO, siendo similar entre FR y FF.

## CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio muestran que un programa de ejercicio físico de 12 semanas de bajo volumen (2 días a la semana) es estímulo suficiente para mejorar la disnea, la fatiga, la distancia mínima clínicamente significativa en el test de 6 minutos marcha, la fuerza máxima del miembro superior e inferior y la potencia del miembro inferior. Igualmente, un día a la semana es estímulo suficiente para mejorar la fuerza máxima del miembro superior e inferior y la potencia del miembro inferior y, además, se obtienen las mismas mejoras que realizando dos días a la semana de entrenamiento de fuerza. El programa fuerza y resistencia parece ser más efectivo que el programa de entrenamiento de fuerza porque la mejora de la potencia aeróbica máxima fue superior que en el programa de fuerza muscular.

---

## Afectividad, amor y sexualidad. Lo que piensan y opinan los jóvenes

J. de Irala Estévez

Dpto. de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Navarra

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un problema importante de salud pública actualmente, tanto por la magnitud que alcanzan a nivel internacional como por su grado de morbi-mortalidad. La situación descrita, que afecta a los adolescentes de manera desproporcionada, sitúa a las ITS (incluido el VIH) como una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en la gente joven, llegando incluso a representar el mayor riesgo para la salud en adolescentes sexualmente activos. El inicio precoz de la actividad sexual está propiciando un cambio en las pautas de comportamiento sexual durante la adolescencia que ponen a los jóvenes en situación de especial vulnerabilidad frente a las ITS. Los adolescentes que se inician a edades muy tempranas refieren con mayor

frecuencia tener una ITS y, a su vez, otras conductas sexuales de riesgo para la salud sexual como son la multiplicidad de parejas sexuales, un menor uso del preservativo y haber tenido parejas sexuales de alto riesgo (personas bisexuales, usuarios de drogas por vía parenteral y personas que son VIH positivo). Se hace necesario un estudio detallado de los estilos de vida y las opiniones de los jóvenes sobre afectividad, amor y sexualidad que permita valorar la calidad de la educación sexual que reciben los jóvenes y plantear recomendaciones dirigidas a mejorarla.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Para conseguir los objetivos anteriormente planteados, se realizó un estudio descriptivo transversal. El cuestionario del estudio fue uti-

lizado en dos estudios de similares características y subvencionados por dos entidades diferentes. Por un lado, se implementó en una muestra representativa de jóvenes españoles de 16-20 años (estudio subvencionado por el Instituto de Ciencias para la Familia de la Universidad de Navarra), y por otro, en una muestra de jóvenes navarros del mismo rango de edad (estudio subvencionado por el Gobierno de Navarra).

## RESULTADOS

Las actividades de ocio más realizadas por los jóvenes habitualmente son «usar internet o jugar con videojuegos» y «ver la TV, escuchar música o leer revistas juveniles», «hacer voluntariado», «asistir a actividades formativas o culturales» y «realizar actividades artísticas» son las actividades de ocio menos practicadas. Más de dos tercios de los jóvenes españoles refieren que nunca han hecho voluntariado social y más de la mitad no han realizado actividades de tipo artístico. Asimismo, cinco de cada diez jóvenes nunca realiza actividades culturales o formativas y dos de cada diez nunca practica deporte. Casi dos de diez jóvenes nunca lee libros o periódicos.

Sólo dos de cada diez jóvenes de la muestra indican correctamente que la multiplicidad de parejas sexuales aumenta el riesgo de adquirir una ITS en comparación con tener una única pareja sexual en la vida y suponiendo que se utiliza siempre un preservativo. Por otra parte, cuatro de cada diez jóvenes ignoran que el uso del preservativo, aunque reduce el riesgo de VIH, no lo elimina totalmente.

Casi seis de cada diez jóvenes españoles de 16-20 años refieren haber tenido relaciones sexuales alguna vez en su vida. Las variables que se han asociado significativamente con haber referido actividad sexual juvenil son: ser mujer, tener una edad mayor, no asistir semanalmente a la iglesia, que los padres estén separados o divorciados, que los padres no sepan dónde va o qué hace en su tiempo libre, practicar un ocio menos saludable, gastar más de 20 euros a la semana, tener alguna opinión sobre sexualidad que no fomenta el autocontrol y acudir habitual-

mente a los medios (internet y revistas juveniles) para obtener información sobre sexualidad.

Una quinta parte de los jóvenes preferirían no haber tenido su primera relación sexual. Las variables que se asocian significativamente con preferir no haber tenido su primera relación sexual son: una edad de iniciación sexual más precoz, haber tenido alguna relación sexual con su pareja sin haber sido consentida por él/ella, haber tenido su primera relación sexual por presión o falta de autocontrol, no haberla tenido por amor a la otra persona, tener algún(os) rasgo(s) de carácter impulsivo y realizar semanalmente actividades formativas y/o culturales.

Tres de cada cuatro jóvenes opinan que están a favor del aborto. Las variables que se han asociado significativamente con estar de acuerdo con que una mujer pueda abortar son: ser varón, no asistir semanalmente a la iglesia, haber tenido relaciones sexuales, no creer que la vida comienza en la fecundación, tener alguna(s) opinión(es) sobre sexualidad que no fomentan el autocontrol, no dar bastante/mucha importancia a la opinión de los padres en los temas de amor y sexualidad, dar importancia a la opinión de los amigos en estos temas, que una o más personas de su entorno cercano le transmita(n) que «está bien tener relaciones sexuales sólo por diversión» y que ninguna persona de su entorno cercano esté de acuerdo con que «es mejor esperar a casarse para tener relaciones sexuales».

## CONCLUSIONES

Estos resultados justifican la necesidad de dar información rigurosa a los jóvenes sobre los factores de riesgo de ITS en los mensajes de salud pública. Además, las recomendaciones a los jóvenes deben incluir las medidas más eficaces frente a las ITS: la abstinencia, el retraso del inicio de las relaciones sexuales y la reducción del número de parejas sexuales. La educación sexual debe hacer un mayor énfasis en la formación de la afectividad de los jóvenes, convirtiéndose en una educación para el amor y el compromiso. Los padres deben ser ayudados en su tarea educadora por las instituciones públicas y sociales.

