

Evaluación de un sistema de e-Oftalmología para el seguimiento de la DMAE exudativa

J. Andonegui¹, L. Serrano², A. Egúzkiza², D. Aliseda¹, S. Led², M. Galarraga², M. Martínez de Espronceda², J.M. Cabasés², E. Sánchez Iriso², I. Gaminde³

1. Complejo Hospitalario de Navarra.
2. Universidad Pública de Navarra.
3. Servicio de Investigación, Innovación, y Formación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno de Navarra.

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la primera causa de ceguera en personas mayores de 65 años en los países desarrollados. Existen una forma atrófica o seca, que no tiene tratamiento y otra húmeda o exudativa, que se trata mediante la inyección intravítrea de sustancias antiangiogénicas. Para obtener los mejores resultados visuales es necesario revisar a estos pacientes una vez al mes para detectar de forma precoz los signos de reactivación del proceso y si fuese necesario repetir el tratamiento, lo cual supone una importante sobrecarga asistencial.

El seguimiento de los pacientes con DMAE exudativa que están siendo tratados con sustancias antiangiogénicas se realiza mediante consultas ordinarias de oftalmología. En este proyecto se propone evaluar un nuevo modelo de seguimiento de estos pacientes mediante sistemas de eOftalmología. Este modelo consiste en la evaluación a distancia por parte de especialistas en retina de los datos y las exploraciones realizadas para el seguimiento del proceso, que son la agudeza visual, la tomografía óptica de coherencia (OCT) y la fotografía digital de la retina. Estas exploraciones serían realizadas por enfermeras y almacenadas en un PACS (Picture Archive and Communications Systems), para ser consultadas posteriormente por el oftalmólogo responsable que, en función de los resultados obtenidos, indicaría la actitud a seguir en cada caso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio pacientes con DMAE exudativa tratados mediante al menos tres inyecciones intravítreas de ranibizumab.

Los criterios de exclusión fueron el tratamiento previo mediante terapia fotodinámica, láser macular o cirugía vítreoretiniana, la agudeza visual inferior a 0,05, la coexistencia de otras

alteraciones retinianas visualmente incapacitantes y aquellos pacientes en los que hubiesen transcurrido más de 24 meses entre la fecha de la primera inyección intravítrea y la de la revisión.

En los pacientes incluidos se realizaron las siguientes exploraciones:

- En una consulta ordinaria de oftalmología se midió la agudeza visual corregida, se examinó el fondo de ojo mediante biomicroscopía y lente de no contacto y se realizó una OCT macular. Con estos datos el oftalmólogo responsable decidió si era necesario o no repetir el tratamiento mediante ranibizumab intravítrea (decisión diagnóstica real).
- El mismo día de la consulta ordinaria de oftalmología, una enfermera realizó una retinografía digital de cada paciente. Esta retinografía, junto con los datos del paciente, la fecha, la agudeza visual, la OCT y los resultados de la decisión diagnóstica real se enviaron a un servidor PACS de Oftalmología. Especialistas en retina consultaron posteriormente los datos correspondientes a estas revisiones almacenados en el PACS y en función de los mismos indicaron si se debía repetir o no el tratamiento intravítrea (decisión diagnóstica remota). Las respuestas en la decisión diagnóstica remota se compararon con la decisión diagnóstica real para realizar el análisis estadístico.
- También se midió en cada caso el tiempo empleado en la consulta a distancia y se comparó con el invertido en una consulta ordinaria, que se considera de 10 minutos.

Tanto en la consulta ordinaria como en la consulta a distancia los criterios para indicar repetir el tratamiento fueron la pérdida de al menos una línea de agudeza visual asociada a la presencia de fluido macular indicativo de actividad detectado por la OCT, la persistencia de

fluido macular indicativo de actividad detectado mediante la OCT y la aparición de nueva hemorragia macular detectada mediante el examen de fondo de ojo o la retinografía digital del paciente.

En el mismo paciente, todas las revisiones posteriores a las tres inyecciones iniciales podrían ser incluidas dentro del estudio.

RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 142 pacientes, de los cuales 86 eran mujeres (61%) y 56 eran varones (39%). La media de edad fue de 82 años con un rango entre 66 y 94. La agudeza visual me-

dia en escala logarítmica fue de 0,6 con un rango entre 0,1 y 1,8.

Por lo que respecta a la evaluación a distancia, en 126 pacientes la decisión diagnóstica fue la misma que en la consulta real. De los 16 restantes, 13 correspondieron a falsos positivos, es decir, pacientes en los que en la consulta real se decidió no retratar mientras que en la evaluación a distancia se indicó retratamiento. Los otros 3 fueron falsos negativos, es decir, pacientes a los que en la consulta real se les indicó no repetir el tratamiento mientras que en la evaluación a distancia se decidió repetir la inyección intravítrea. Los datos se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. Tabla de contingencia con resultados comparativos entre la evaluación en consulta y a distancia

		Diagnóstico en consulta		Total
		No retratar	Retratar	
Diagnóstico a distancia	No retratar	78	3	81
	Retratar	13	48	61
Total		91	51	142

Con estos datos se obtuvo una sensibilidad del 94% IC_{95%} (84%-99%), una especificidad del 86% IC_{95%} (77%-92%), un valor predictivo positivo del 79% IC_{95%} (66%-88%) y un valor predictivo negativo del 96% IC_{95%} (90%-99%).

También se midió el tiempo empleado en la evaluación a distancia y se comparó con el tiempo empleado en una consulta de revisión en oftalmología, que es de 10 minutos. El tiempo medio en el examen a distancia fue de 1,64 minutos (1 minuto 38 segundos) IC_{95%} (1,55-1,74) con un rango entre 47 segundos (0,78 minutos) y 4 minutos 20 segundos (4,33 minutos). La comparación de dicho valor con el tiempo del examen en consulta arrojó diferencias estadísticamente significativas: Tobs= 34,98; 141 grados de libertad: p-valor <0,001.

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos indican que la evaluación a distancia de estos pacientes mediante sistemas de e-oftalmología puede resultar fiable para efectuar el seguimiento. La sensibilidad es muy alta (94%), indicando que mediante este modelo se van a detectar la gran mayoría de los pacientes que requieran repetir el tratamiento. La especificidad es algo más baja (86%), aunque

también se encontraría en valores aceptables. Esto indica que un pequeño porcentaje de pacientes podrían ser tratados innecesariamente. Esta circunstancia no debería tener importantes implicaciones clínicas puesto que la iatrogenia de este tratamiento es muy baja y además se ha demostrado en diversos estudios que los mejores resultados se obtienen cuando las inyecciones se realizan con periodicidad mensual. Las mayores consecuencias de esta situación serían de tipo económico, puesto que se estaría gastando en fármacos antiangiogénicos más dinero del estrictamente necesario.

El tiempo de examen mediante los sistemas de e-oftalmología es mucho menor que el empleado en las consultas ordinarias (1,64 frente a 10 minutos, p<0,001). Este ahorro en el tiempo empleado por paciente debería suponer una gran ventaja, aunque como se ha comentado, la especificidad del modelo de e-oftalmología evaluado en este proyecto ha resultado ser de un 86%, implicando que si se aplicase este sistema se podría estar tratando de forma innecesaria a un pequeño porcentaje de pacientes. Habría que analizar si este mayor gasto en fármacos antiangiogénicos se compensa económicamente por el ahorro en los tiempos de examen por parte de los oftalmólogos.

Análisis de expresión de 156 microRNAs y de los factores inmuno-histoquímicos VEGF y EGFR en relación con el pronóstico, respuesta, tiempo a progresión y toxicidad en cáncer de recto localmente avanzado tratado con quimio-radioterapia preoperatoria

Fernando Arias

Servicio de Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario de Navarra.

FUNDAMENTO

Los microRNAs (miRNA) son moléculas de RNA de pequeño tamaño, no codificantes, que actúan como reguladores post-transcripcionales de la expresión génica y que han mostrado un potencial diagnóstico y pronóstico en cáncer. En este estudio hemos realizado un perfil de expresión de miRNAs en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados con quimioradioterapia (QRT) en neoadyuvancia, con el fin de analizar si existe un perfil de expresión específico correlacionado con la respuesta patológica y el tiempo de supervivencia de dichos pacientes. Por otro lado, hemos analizado la expresión inmunohistoquímica (IHQ) de la proteína de membrana EGFR en relación a las características clinicopatológicas de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha analizado el perfil de expresión de miRNAs y la expresión IHQ de EGFR en tejido parafinado procedente de la biopsia prequirúrgica de 85 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados con quimio-radioterapia en neoadyuvancia (fracciones diarias: 45 Gy plus 5.4 Gy boost, 180-cGy y capecitabina concurrente), en relación a la respuesta patológica (Mandard, TRG: Tumor Regression Grade). El perfil de expresión ha consistido en el análisis de 667 miRNAs maduros, ampliando los 156 miRNA s propuestos en el proyecto, mediante el empleo del Panel de miRNAs o ensayos individuales, tras la normalización de las muestras empleando RNU48. Para realizar el estudio inicial de expresión global de microRNAs se seleccionaron 21

pacientes con fenotipos extremos de respuesta (11 pacientes con una respuesta nula a QRT TRG 4, y 10 pacientes que obtuvieron una respuesta máxima a QRT TRG-1). El siguiente paso fue validar si la expresión de estos microRNAs nos permitía predecir la respuesta al tratamiento de QRT pre-operatoria en la serie global de 85 pacientes.

RESULTADOS

Se ha detectado una mayor expresión de 6 microRNAs (let-7c, miR-99*, miR-490, miR-21*, miR-125b y miR-125b*) en aquellos pacientes que responden a la QRT (TRG-1-2) respecto a los que no responden a la misma (TRG-3-4). Además la expresión de let-7c, miR-99* y miR-490 correlaciona con el tiempo de supervivencia libre de enfermedad. Por el contrario una menor expresión de miR-21 y miR-125a-3p identifica aquellos pacientes que tienen una respuesta nula a la QRT (TRG-4) y en los cuales podría evitarse dicho tratamiento. Por otro lado, el 93% de pacientes poco respondedores presentan expresión elevada de EGFR (TRG-4) determinada mediante IHQ, confirmando el valor predictivo de escasa respuesta al tratamiento de dicho marcador en cáncer de recto.

CONCLUSIONES

La expresión diferencial de miRNAs y la expresión IHQ de EGFR pueden ser útiles para predecir el grado de respuesta patológica al tratamiento con QRT en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

Implantación en Navarra del primer “Major Trauma Registry” de base poblacional del país

T. Belzunegui Otano^{1,2}, M. Fortún Moral³, D. Reyero Díez⁴, A. Echarri Sucunza⁴, C. Jean Louis⁵, C. Beaumont Caminos¹, R. Teijeira Álvarez⁶

1. Servicio de Urgencias. Complejo Hospitalario de Navarra.
2. Dpto. de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra.
3. Servicio de Urgencias y UVI-Móvil. Hospital de Estella.
4. UVI-Móvil. Servicio Navarro de Salud.
5. Servicio de Urgencias Rurales. Servicio Navarro de Salud.
6. Instituto Navarro de Medicina Legal.

FUNDAMENTOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha advertido de que en los próximos 25 años los dos mayores problemas de salud de la humanidad en los países desarrollados serán los derivados de los lesionados por accidentes y las enfermedades crónicas.

Los registros históricos de trauma son una extraordinaria fuente de información para profundizar en los datos anatómicos y fisiológicos de las lesiones en un gran número de personas, así como para comparar los resultados ajustados a la severidad de la lesión y por lo tanto, un componente fundamental de control de calidad de los sistemas de emergencias. Las administraciones son responsables de establecer registros de heridos como estrategia para mejorar su atención.

En España no existe un registro estatal de asistencia de los pacientes politraumatizados que permita realizar estudios epidemiológicos y de calidad. Diferentes grupos han recogido datos de forma pionera en diferentes comunidades (País Vasco, Andalucía, Madrid y Toledo), siendo estudios muestrales de pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos y ninguna de ellas ha sido de base poblacional.

El objetivo de nuestro proyecto fue desarrollar un sistema de información permanente mediante una plataforma web que permitiera recoger datos clínicos y del proceso asistencial de todo paciente politraumatizado en Navarra a través de la conexión de las diferentes bases en las que dicho paciente es gestionado, para conocer sus características y establecer un sistema de vigilancia epidemiológica y análisis continuo de la calidad en la atención a dichos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tras diferentes reuniones del equipo investigador se procedió al desarrollo del software, verdadera piedra angular del proyecto. Para ello

se siguió la metodología RUP (Rational Unified Process), utilizando el lenguaje de modelado UML (Unified Modeling Language). En este proceso se siguieron diferentes etapas: análisis de requisitos, que incluyen múltiples reuniones y acuerdos con todas las partes que colaboran en la aplicación, investigación, documentación y diseño y por último implementación de la herramienta.

Para la estandarización del registro nos hemos basado en el estilo de variables Utstein. Un aspecto fundamental del proyecto ha sido conseguir que todos los profesionales implicados en el proceso de atención al politraumatizado alimentaran la base.

El sistema permite la gestión de una base de datos que ha sido diseñada para maximizar la concurrencia y la modularidad del sistema. La arquitectura orientada a objetos implementada también persigue estos objetivos básicos, incorporando patrones de diseño y sistemas de seguridad. El resultado es una clara separación entre los datos, la lógica de negocio y la interfaz web. Gracias a esta flexibilidad, una futura implementación de nuevos modelos de variables no supone una barrera, lo que ofrece importantes expectativas de ampliación.

Para el desarrollo de la interfaz de usuario hemos utilizado las tecnologías web JEE, AJAX y JavaScript, que permiten el acceso a través de un navegador web convencional. Estas tecnologías han permitido crear una interfaz amigable. En este sentido cabe destacar el uso de la calculadora ISS/NISS, en la que el usuario se limita a seleccionar de una lista, las lesiones AIS de cada región corporal. A continuación, el cálculo se realiza de manera automática.

Dado el carácter de los datos que el sistema maneja, ha debido tenerse especialmente en cuenta la Ley Orgánica de Protección de datos 15/1999, de 13 de diciembre y su posterior Reglamento de desarrollo RD 1720/2007, de 21 de diciembre. Además, la confidencialidad está garantizada gracias al uso de mecanismos de

encriptación SSL 3.0/TLS 1.0 en las comunicaciones. En cuanto a la autenticación, cada usuario ha recibido un token o fichero de firma (proporcionado por el administrador del sistema) que utiliza como medio para entrar en el sistema y garantizar su identidad.

RESULTADOS

En este momento tenemos operativo el primer "Major Trauma Registry" de nuestro país. Entre el 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2011 se han recogido 243 casos. En la tabla 1 se observan los resultados más relevantes.

Tabla 1. Distribución epidemiológica por sexo y gravedad de los pacientes

	Nº de pacientes	Varones	Mujeres	Significación
Casos	243 (100%)	176 (72%)	67 (28%)	
Edad media	51 años	58 años	48 años	p<0.05
Tipo de traumatismo				p=0.7
Contuso	202 (95%)	144 (95%)	58 (97%)	
Penetrante	10 (5%)	8 (5%)	2 (3%)	
Intencionalidad				p=0.4
Accidental	192 (91%)	137 (91 %)	55 (92%)	
Autoinflingido	10 (5%)	6 (4%)	4 (7%)	
Agresión	9 (4%)	8 (5%)	1 (2%)	
Fallecidos in situ	18 (7%)	12 (7%)	6 (9%)	p=0.6
Fallecidos tras ingreso	44 (27%)	27 (24%)	17 (33%)	p=0.3
Supervivientes	119 (73%)	85 (76%)	34 (67%)	
		Fallecidos	Supervivientes	
ISS medio	23	29	19	p<0.05
NISS medio	29	36	24	p<0.05
RTS medio	6	5	7	p<0.05
TAS	125	110	130	p<0.05
Glasgow total	11	6	12	p<0.05
Apertura ocular	3	2	3	p<0.05
Respuesta verbal	3	2	4	p<0.05
Respuesta motora	4	2	5	p<0.05
Edad media	51 años	61 años	51 años	p<0.05
Intubación	21 (14%)	14 (66%)	7 (33%)	p<0.05

CONSIDERACIONES FINALES

Conseguir que la base esté en fase de producción no ha sido fácil ya que los sistemas de información de los diferentes servicios tienen objetivos muy diferentes. Por ejemplo, SOS-Navarra precisa un sistema que fundamentalmente es de gestión de casos y telecomunicaciones, no recogiendo en campos específicos variables que pueden ser interesantes desde el punto de vista clínico. La historia clínica informatizada del hospital tiene un objetivo fundamentalmente clínico-asistencial y documental y al no recoger en campos obligatorios y específicos algunas variables, no permite exportarlas fácilmente, e incluso en algunas ocasiones no existen. Sirva como ejemplo la frecuente ausencia de variables fundamentales en el cálculo de diferentes índices como frecuencia respiratoria, tensión arterial, exceso de bases, etc... otras de carácter más gerencial como días de conexión al respirador o de ingreso que es necesario calcularlas "manualmente".

Un tema extraordinariamente importante ha sido la recogida automatizada de tiempos de res-

puesta extrahospitalarios en la movilización de recursos que periódicamente son incorporados a la base desde SOS-Navarra y que se ha conseguido.

Como conclusión podemos decir que los resultados preliminares obtenidos han demostrado que el diseño informático y la filosofía de funcionamiento implantada, de forma que todos los profesionales implicados en la asistencia al politraumatizado alimentan la base de datos, es correcta. Esto nos ha permitido tener operativa y en fase de producción el primer "Major Trauma Registry" a nivel nacional.

La plataforma web desarrollada supone tener operativo en Navarra un sistema de información permanente que permite recoger datos clínicos y del proceso asistencial de todo paciente politraumatizado, conocer sus características y establecer un sistema de vigilancia epidemiológica y análisis continuo de la calidad en la atención a dichos pacientes, accesible a los investigadores interesados en el tema en nuestra comunidad.

Evaluación de una intervención para la cesación tabáquica en enfermeras desde una perspectiva de género

N. Canga¹, A. Mujika¹, J. de Irala², I. Serrano¹, P. Gascó³

1. Facultad de Enfermería. Universidad de Navarra.

2. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

3. Centro de Salud de Iturrama. Atención Primaria. Servicio Navarro de Salud.

FUNDAMENTO

La prevalencia de tabaquismo en España, una de las más altas a nivel europeo, es un fenómeno que suscita preocupación y que debe ser abordado. Se espera que las enfermeras, como grupo de profesionales de la salud más numeroso, contribuyan a atacar esta epidemia. Sin embargo, una proporción elevada de las enfermeras españolas son fumadoras. Dadas las implicaciones que esto tiene, es vital identificar intervenciones que ayuden a las enfermeras a dejar de fumar. El desarrollo de tal intervención no está exenta de complejidades y debe además considerar los múltiples componentes que sustentan el hábito tabáquico. Este estudio tuvo como objetivo desarrollar y posteriormente evaluar la eficacia, aceptabilidad y factibilidad de una intervención de cesación tabáquica específicamente diseñada para las enfermeras, basada en los hallazgos de un estudio exploratorio previo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio tuvo lugar en la Clínica Universidad de Navarra (CUN). Los sujetos del estudio fueron las enfermeras que trabajaban en dicho centro. Se reclutaron 30 enfermeras fumadoras que fueron aleatorizadas al grupo intervención (n=15) o grupo control (n=15) tras obtener su consentimiento informado. La condición de intervención consistió en cuatro sesiones individuales basadas en entrevista motivacional. La condición de control consistió en consejo breve para dejar de fumar. Las variables de resultado consideradas fueron la cesación (bioquímicamente verificada), el número de cigarrillos consumidos, los estadios de cambio de Prochaska, la autoeficacia, la depresión y el nivel de satisfacción con la ayuda recibida. Además, la fidelidad con la que se desarrolló la entrevista motivacional fue validada.

RESULTADOS

A los tres meses de seguimiento (tiempo 3), en el grupo intervención habían dejado de fumar más enfermeras que en el grupo control (6 enfermeras vs 1 enfermera; $p=0,04$) (Figura 1). La cesación fue casi 10 veces más frecuentemente en el grupo intervención que en el grupo control (OR=9,33; IC 95% 0,96-90,94). Entre las enfermeras que no habían dejado de fumar, no

se encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto al cambio en la media de cigarrillos fumados. Sin embargo, las enfermeras del grupo intervención mostraron un mayor avance en los estadios de cambio de Prochaska, que las enfermeras del grupo control (Tabla 1). La intervención fue aceptada entre las enfermeras, ya que mostraron un alto nivel de satisfacción con ella. Además, la intervención resultó factible.

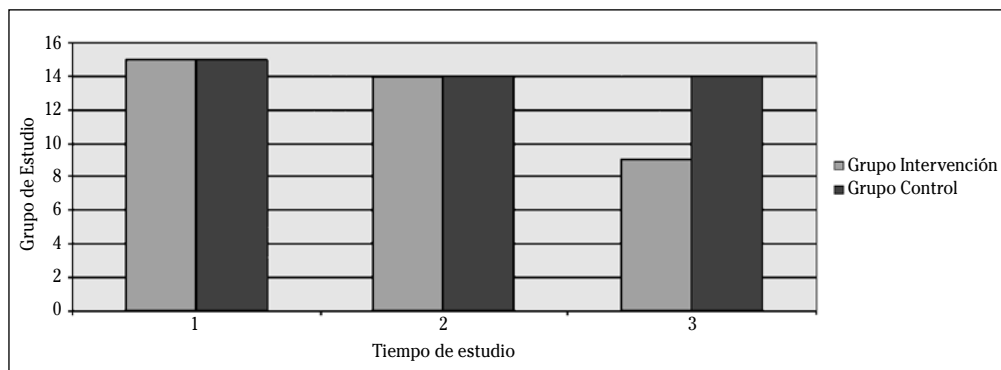


Figura 1. Número de fumadores en grupos intervención y control en tiempos 1, 2 y 3

Tabla 1. Comparación de los Estadios de Cambio (Prochaska) entre grupos intervención y control en las tres recogidas de datos

	Tiempo 1			Tiempo 2			Tiempo 3		
	Intervención (n=15)	Control (n=15)	Valor p	Intervención (n=15)	Control (n=15)	Valor p	Intervención (n=15)	Control (n=15)	Valor p
Precontemplación	n (%) 5 (33,3)	n (%) 9 (60,0)	Fisher exact test $p = 0,24$	n (%) 3 (20,0)	n (%) 8 (53,3)	Fisher exact test $p = 0,01$	n (%) 1 (6,7)	n (%) 7 (46,6)	Fisher exact test $p = 0,01$
Contemplación	6 (40,0)	5 (33,3)		4 (26,7)	6 (40,0)		5 (33,3)	7 (46,6)	
Preparación	4 (26,7)	1 (6,7)		7 (46,6)	0		3 (20,0)	0	
Acción	0	0		1 (6,7)	1 (6,7)		6 (40,0)	1 (6,7)	

DISCUSIÓN

Este estudio dio continuidad a un estudio anterior que investigó el hábito tabáquico de las enfermeras en profundidad. Tomando los resultados del primer estudio como punto de partida se desarrolló una intervención de cesación tabáquica específica para las enfermeras. Siguiendo el marco para intervenciones complejas propuesto por el Medical Research Council del Reino Unido el presente estudio evaluó la eficacia, aceptabilidad y factibilidad

de la intervención diseñada. La intervención mostró eficacia en comparación con el consejo breve. Además, los niveles de satisfacción entre las enfermeras fueron altos. Aunque el desarrollo de las sesiones de entrevista motivacional demandó un tiempo considerable el desarrollo de la intervención fue factible. Finalmente, se identificaron algunos aspectos a tener en cuenta para optimizar la intervención antes de que ésta sea evaluada en un ensayo clínico a mayor escala.

Anticuerpos anti-EPCR y complicaciones vasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

N. Díez Goñi

Universidad de Navarra

FUNDAMENTO

La diabetes tipo 1 (DT1) afecta a 10-20 millones de personas en todo el mundo y es la causa más frecuente de muerte prematura por enfermedad cardiovascular en la población general. Las complicaciones vasculares de la DT1 pueden ser macroangiopáticas: enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, y microangiopáticas: retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Estudios previos realizados en nuestro laboratorio demuestran una asociación entre autoanticuerpos anti-EPCR (relacionados con fenómenos trombóticos) y riesgo vascular.

Además, está descrita en la literatura la relación entre niveles elevados de metaloproteasas (MMP-2 y MMP-9) y complicaciones vasculares en pacientes con DT1. Las metaloproteasas (MMPs) están implicadas en la degradación y remodelación de la matriz extracelular. La MMP-10, además está relacionada con procesos de angiogénesis e inflamación.

La hipótesis principal del estudio es que los pacientes con DT1 que desarrollan complicaciones vasculares presentan niveles más altos de autoanticuerpos anti-EPCR y de MMP-10, y éstos pueden estar involucrados en las complicaciones vasculares. Hemos estudiado los anticuerpos y la MMP-10 en pacientes con DT1, y la MMP-10 en un modelo experimental de ratones, deficiente en MMP-10.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes con DT1

Los pacientes, han sido reclutados en el servicio de Endocrinología del Complejo hospitalario de Navarra. Se han recogido datos clínicos y analíticos, factores de riesgo cardiovascular, así como la presencia o no de complicaciones vasculares.

Anticuerpos anti-EPCR se determinaron mediante ELISA.

Se han determinado los niveles de MMP-10 y TIMP-1, mediante ELISA.

Estudio de la DT1 en un modelo experimental en ratones wild type y knock out en mmp-10

Se utilizó la cepa C57BL/6 *wild type* y *Knock out en MMP-10*. Se distribuyeron en 2 grupos control y 2 grupos con DT1: 12 ratones C57BL/6 *wild type* sin DT1, 12 ratones C57BL/6 *wild type* con DT1, 12 ratones C57BL/6 *Knock out en MMP-10* sin DM1, 12 ratones C57BL/6 *Knock out en MMP-10 con DM1*. Se indujo la DT1 con streptozotocina. Tras 16 semanas de DT1 se procedió al sacrificio de los animales.

Se determinó la función renal: albúmina y creatinina en orina de 24 horas, mediante ELISA.

Estudio histológico:

En riñones: expansión de la matriz mesangial mediante el índice mesangial. Pendiente de resultado: Tinción con Rojo sirio (fibrosis), F4/80 (inflamación), y CD31 y VEGF (angiogénesis).

En retinas se ha realizado: medida del grosor de las distintas capas, recuento de células ganglionares e inmunofluorescencia de Caspasa-3 para valorar apoptosis.

El paquete estadístico es el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 15.0 para Windows.

RESULTADOS

Determinación de anticuerpos anti-EPCR

El análisis de la determinación de dichos anticuerpos en las muestras recogidas no mostró diferencias significativas, por lo que hemos introducido modificaciones a la metodología del proyecto.

Niveles de MMP-10 en pacientes con DT1

Hemos determinado los niveles de MMP-10 en el plasma de 269 pacientes con DT1 y hemos estudiado su asociación con cada una de las complicaciones vasculares. Los datos más significativos se observaron en la nefropatía y retinopatía proliferativa.

Los modelos se ajustaron por sexo, control glucémico y tiempo de evolución de la diabetes hasta que aparece la complicación o hasta el momento de la recogida de la muestra en el caso de que no la presente. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. OR (95% CI) para retinopatía proliferativa y nefropatía según terciles de MMP-10

	Terciles of MMP10			P
	T1	T2	T3	
Retinopatía diabética proliferativa				
Modelo crudo	1 (ref.)	1,73 (0,60-4,98)	4,75 (1,83-12,3)	<0,001
Modelo multivariable ajustado 1	1 (ref.)	2,87 (0,83-9,88)	4,80 (1,49-15,48)	0,01
Modelo multivariable ajustado 2	1 (ref.)	2,75 (0,78-9,65)	5,16 (1,53-17,41)	0,01
Modelo multivariable ajustado 3	1 (ref.)	3,03 (0,84-10,96)	4,54 (1,31-15,78)	0,02
Nefropatía diabética				
Modelo crudo	1 (ref.)	1,07 (0,48-2,37)	3,57 (1,76-7,26)	<0,001
Modelo multivariable ajustado 1	1 (ref.)	1,19 (0,49-2,84)	3,36 (1,51-7,48)	0,001
Modelo multivariable ajustado 3	1 (ref.)	1,43 (0,55-3,69)	3,05 (1,21-7,69)	0,01

Modelo multivariable ajustado 1: ajustado por sexo, tiempo de evolución desde inicio de DT1 y score del control glucémico.
 Modelo multivariable ajustado 2: ajustado adicionalmente por tabaco.
 Modelo multivariable ajustado 3: ajustado adicionalmente por hipertensión.

Estudio de la DT1 en modelo experimental en ratones wild type y knock out en mmp-10

Nefropatía

Los datos de función renal medidos como cociente entre albúmina y creatinina no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de animales con DT1, *wild type* y *knock out* en MMP-10 (p=0,247).

Se objetivaron diferencias significativas entre el grupo de animales con DT1 *wild type* y *knock out* en MMP-10. La expansión mesangial

fue menor en el grupo de animales *knock out*, corroborando la hipótesis (p=0,032).

Retinopatía

El número de células ganglionares fue mayor en el grupo de animales con DT1 *knock out* vs *wild type* (p=0,043).

En la figura 1 se puede observar las diferencias en la expresión de caspasa-3 entre ambos grupos con DT1, *wild type* y *knock out* en MMP-10, objetivándose más fluorescencia en el primer grupo.

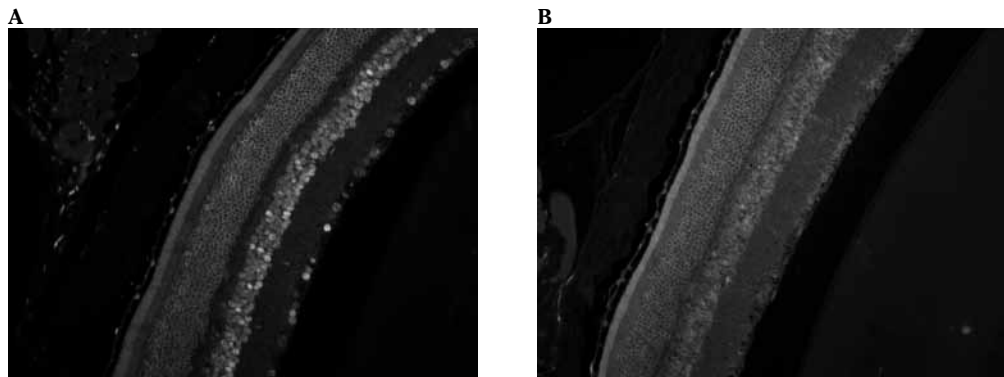


Figura 1. Inmunofluorescencia con caspasa-3. A: Retina de ratón con DT1 *wild type*, B: Retina de ratón con DT1 *knock out* en MMP-10.

DISCUSIÓN

Hasta la actualidad no se ha realizado ningún estudio sobre los niveles de MMP-10 sistémicos y la DT1, por lo que los resultados obtenidos en este estudio son pioneros. Nosotros hemos objetivado que los niveles elevados de MMP-10 en pacientes con DT1 se asocian con mayor prevalencia de algunas complicaciones vasculares como son la nefropatía y retinopatía proliferativa.

En el modelo experimental de DT1 en ratones *wild type* y *knock out* en MMP-10, los datos preliminares corroboran los resultados en humanos. Sobre la nefropatía, la expansión mesangial, que se observa en este modelo de DT1 es menos acusada en los ratones deficientes en MMP-10 que en los *wild type*. En relación a la

retinopatía, el recuento de células ganglionares en la retina de los ratones con DT1 demuestra, de acuerdo con otros estudios, disminución de las mismas en este estadio. Sin embargo, encontramos diferencias significativas entre los dos grupos, teniendo menor pérdida de células los animales *knock out* en MMP-10. La inmunofluorescencia con caspasa-3, que nos indica el grado de apoptosis, lo corrobora.

Podemos concluir de momento que, niveles elevados de MMP-10 en pacientes con DT1 se asocian con mayor prevalencia de nefropatía y retinopatía diabética proliferativa, y que en un modelo experimental de DT1, los animales *knock out* en MMP-10 presentan menor gravedad en las complicaciones vasculares: nefropatía y retinopatía diabéticas.

Incidencia y morbi-mortalidad de la diabetes tipo 1 en Navarra

Lluís Forga Llenas

Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario de Navarra

INTRODUCCIÓN

La incidencia de Diabetes tipo 1 (DM 1) en niños ≤ 14 años de edad, oscila entre 0,1 de China y 40,9 de Finlandia/100.000 habitantes/año. En España, varía entre la mínima de Asturias (11,5) y la máxima de Andalucía (Almería: 26,1/100000h/año) y en Navarra, los últimos datos son del año 2007, con una incidencia de 22,7/100.000 h/año. A pesar de disponer de estos datos, desconocemos las causas que desencadenan la aparición de DM 1 y que ocasionan variaciones en su presentación.

Por otra parte, la predicción de la incidencia de DM 1 es importante ya que permite planificar la distribución de recursos para hacer frente a la enfermedad. En este sentido, la incidencia en < 15 años está aumentando. El incremento anual promedio es del 2,8 a 3,9%, sobretodo entre 0 y 4 años de edad. El grupo EURODIAB predice para 2020 un número de nuevos casos en Europa de 24.400, con desplazamiento hacia los menores de 5 años. Por el contrario, la incidencia de diabetes tipo 1 entre los 15 y los 40 años se conoce peor y se cree que está estable o va disminuyendo.

Las enfermedades autoinmunes asociadas a la DM1 con más frecuencia son el hipotiroidismo y la celiaquía aunque últimamente se ha incorporado la gastritis crónica con cifras de preva-

lencia incluso mayores, aunque los datos publicados hasta ahora son discordantes. Además, en este mismo campo, la influencia de la intensidad de la agresión autoinmune a la célula beta sobre la evolución de la diabetes es controvertida.

El elemento más importante que define el control metabólico es el tratamiento, pero hay otras circunstancias posiblemente implicadas que no conocemos bien.

Por último, el principal responsable de las complicaciones de la Diabetes es la hiperglucemia, pero hay factores de riesgo adicionales cuya influencia es objeto de debate, como también lo es la eficacia de su tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y descriptivo, con un componente prospectivo y otro retrospectivo.

En el prospectivo, se incluyeron todos los casos diagnosticados de DM1 en Navarra en el periodo comprendido entre 1/1/2009 y 31/XII/2011, excluyendo los casos con un tiempo de residencia en la comunidad < 6 meses. Constituyen fuentes primarias de información todos los hospitales públicos y privados de la Comunidad y fuentes secundarias: Atención Primaria, a través de

la Historia Clínica Informatizada, y la Asociación de Diabéticos. La exhaustividad del registro se evaluó mediante el método de captura y recaptura. Se han considerado criterios diagnósticos de DM1 la positividad de anticuerpos anti GAD y/o antiIA2 o, si los anticuerpos eran negativos, un nivel de Péptido C < 300 pmol/l y la persistente necesidad de tratamiento insulínico iniciado en un plazo <6 meses tras el diagnóstico.

En el retrospectivo, la cohorte está formada por los pacientes diagnosticados de DM 1 en el Servicio de Endocrinología y en la Sección de Endocrinología Pediátrica del Complejo Hospitalario de Navarra desde 01/01/1990 hasta el 31/12/2008. Hemos llevado a cabo un seguimiento de los pacientes hasta el 31/12/2010, y se ha registrado anualmente las siguientes variables: fecha de visita, enfermedades autoinmunes asociadas: hábito tabáquico; complicaciones agudas y crónicas; datos de exploración física, datos de análisis: Perfil lipídico; HbA1c (%); Creatinina (mg/dl); cociente alb/creat en orina (mg/g); Proteinuria (mg/24 h); tratamiento: Insulina y tipos, hipolipemiantes y tipos, hipotensores y tipos, antiagregantes y exitus (en su caso); fecha y causa

Análisis de los datos

Se ha calculado la tasa estandarizada de incidencia tanto global como por sexo y por año de diagnóstico mediante el método directo y los intervalos de confianza se han estimado al 95% asumiendo una distribución subyacente de Poisson, método que también se ha usado para obtener los IC para la incidencia específica por grupos de edad. La comparación de la incidencia entre los diferentes grupos de género, edad y estación en la presentación se ha realizado estimando la razón de incidencia a partir de métodos de regresión de Poisson. La variabilidad geográfica se ha evaluado mediante el cálculo por el método indirecto de las razones estandarizadas de incidencia (SIR) en las áreas sanitarias de Navarra, y se ha utilizado el método exacto de Poisson para obtener los intervalos de confianza.

Para evaluar el efecto tanto de la intensidad en la positividad de los anticuerpos marcadores como de las distintas pautas de tratamiento sobre el riesgo de aparición de complicaciones crónicas, se ha modelizado el tiempo desde el diagnóstico hasta la aparición de la complicación mediante métodos de supervivencia.

Aspectos éticos: Confidencialidad de los datos: De acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, se han adoptado las medidas oportunas para el

respeto a la confidencialidad de los datos. Información: Se ha informado a los pacientes sobre la existencia del Registro, de sus características y objetivos y sobre las medidas adoptadas para mantener la confidencialidad de los datos, según lo expuesto en la Orden Foral 10/2010 del Gobierno de Navarra

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

- La incidencia de Diabetes tipo 1 en Navarra durante el período 2009-2011, fue de 8,75 casos por cada 100.000 habitantes y año. La incidencia en menores de 15 años: 20,28 fue significativamente mayor que la incidencia en adultos: 6,67. El grupo de edad con mayor incidencia fue el de 10 a 14 años. No obstante en el año 2011, ya se desplazó al grupo de 5 a 9 años y no hemos hallado diferencias en la incidencia entre hombres y mujeres en ninguno de los comparativos analizados. En cuanto a la distribución geográfica, la incidencia en el Área de Tudela es mayor que en las otras Áreas y no hemos observado variación estacional ni en el debut de diabetes tipo 1 ni en la estación de nacimiento de los pacientes afectados.
- En menores de 15 años, la incidencia en los últimos 40 años ha aumentado de forma significativa, aunque en la última década está estabilizada.
- A pesar de las campañas informativas realizadas, la cuarta parte de los DM 1 siguen debutando en cetoacidosis. El grupo de edad que debuta con peor control glucémico es el de 10 a 14 años y en adultos, los hombres debutan con peor control que las mujeres.
- La sexta parte de los DM 1 presentan alguna enfermedad autoinmune asociada. El hipotiroidismo sigue siendo la más frecuente. No se observa asociación entre los niveles de anticuerpos antiGAD y antiIA2 y el control glucémico al debut, aunque aquellos pacientes que presentan anticuerpos antiIA2 fuertemente positivos al diagnóstico, muestran un peor control glucémico los primeros 5 años de seguimiento.
- Con los criterios actuales, el 13% de los DM 1 son hipertensos y el 36% hiperlipémicos tras el diagnóstico. Casi la tercera parte son fumadores en el momento del diagnóstico y el hábito de fumar se asocia a un peor control glucémico, medido por la HbA1c global, a lo largo de 15 años de seguimiento.

- Los factores que influyen en la aparición de nefropatía diabética son: el control glucémico, la edad al diagnóstico, la TAS, el sexo femenino, el nivel de triglicéridos plasmáticos y el tipo de insulina rápida empleada.
- El control glucémico medido por la HbA1c es mejor en pacientes tratados con pauta

intensificada (por lo menos 3 inyecciones al día) que con pauta convencional, pero no hay diferencias entre emplear una insulina humana (NPH) o un análogo de acción lenta.

- Sólo 3 pacientes diagnosticados a partir de 1990 han fallecido durante el seguimiento.

Análisis de variables clínicas, anatomopatológicas y moleculares en los subtipos de expresión de cáncer de mama

D. Guerrero

Centro Investigación Biomédica-CIB. Servicio Navarro de Salud

RESUMEN

En el presente proyecto se ha realizado la clasificación de 750 pacientes con cáncer de mama intervenidas y diagnosticadas en el Complejo Hospitalario de Navarra durante el período de tiempo 1996-2010. Para ello se emplearon dos sistemas de clasificación según los marcadores inmunohistoquímicos receptor de estrógeno, progesterona, HER-2, y Ki-67, valorados mediante "visu" por el patólogo o mediante analizador automático, en tissue microarrays (TMAs). En este estudio se ha empleado la técnica CISH para el análisis de la amplificación génica del gen *c-erbB2*, que permite detectar los casos con amplificación con una sensibilidad prácticamente idéntica a la obtenida con técnicas como el FISH, con las ventajas correspondientes sobre ésta última.

Se ha observado la hipermetilación preferente de los genes *RASSF1A* y *RASSF2A* en los tumores del subtipo luminal, así como la expresión más frecuente en tumores no luminales de proteínas como vimentina, p53 y E-caderherina, entre otras. Desde el punto de vista clínico se han observado diferencias entre los subtipos de expresión con respecto a los marcadores moleculares para un período de seguimiento medio de nuestros pacientes de 12 años, y la inclusión del marcador ki-67 para la división de los subtipos luminal A, luminal B y luminal-HER2 es importante desde el punto de vista clínico para detectar pacientes con distinto pronóstico. En conclusión, los tumores de los distintos subtipos difieren desde el punto de vista clínico y molecular, y estas diferencias permiten detectar casos con un peor pronóstico.

Estudio del valor predictivo de alteraciones moleculares en la respuesta al tratamiento oncológico de tumores cerebrales de alto grado

E. Martínez López

Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario de Navarra

En este proyecto se han estudiado las alteraciones epigenéticas del promotor de diversos genes (*MGMT*, *DAL-1*, *TSP-1*, *PLA2G4C*, *ADAMTS*, *NOL7*, *ICMT*, *SLC25A33* y *RASSF2A*), de la expresión de los marcadores p53 y ki-67 y de la codelección 1p/19q en tumores cerebrales, en relación a las características patológicas y clínicas de los

pacientes. La población de estudio ha consistido en 137 pacientes con diagnóstico de tumor glial u oligodendrogial, intervenidos y diagnosticados en el Complejo Hospitalario de Navarra durante el periodo de tiempo 1990-2010. Se ha demostrado que la hipermetilación del promotor del gen *MGMT* se asocia con periodos libres

de progresión más prolongados en pacientes tratados con temozolomida como terapia adyuvante, y con la expresión inmunohistoquímica aberrante de la proteína p53 (categorías 2+ y 3+).). La codeleción 1p/19q en tumores oligodendrogiales se asocia con periodos libres de progresión más prolongados. Los genes NOL7, ICMT, SLC25A33, y RPL18 no presentan mutación;

se describe por primera vez la hipermetilación de los genes DAL-1, PLA2G4C y RASSF2A en tumores cerebrales. Por otro lado, los periodos de supervivencia son más prolongados para los pacientes con hipermetilación del promotor del gen DAL-1, y la hipermetilación del gen TSP-1 se asocia con periodos de supervivencia más prolongados de los pacientes.

Proyecto docente y auditado del tratamiento del cáncer de recto mediante escisión del mesorrecto

H. Ortiz¹, S. Biondo², A. Codina³, E. Espin⁴, S. Lledo⁵, A. Parajó⁶, A. Reina⁷, J.V. Roig⁸, G. Valero⁹, V. Viciano¹⁰

1. Complejo Hospitalario de Navarra.
2. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.
3. Hospital Universitario Josep Trueta. Girona.
4. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.
5. Hospital Clínico Universitario. Valencia.
6. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense.
7. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.
8. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.
9. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.
10. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva. Valencia.

ANTECEDENTES

El cáncer colorrectal es el más frecuente en nuestro país, considerando ambos géneros. La escisión del mesorrecto es la técnica de elección para el tratamiento del cáncer de recto, desde que estudios de ámbito nacional realizados en Noruega han confirmado los resultados obtenidos en series institucionales. En este país, se introdujo un programa docente de índole nacional para constituir grupos multidisciplinares, y un sistema de registro prospectivo, que aportaba información a los hospitales sobre su situación en el conjunto.

En España los resultados de una encuesta realizada por la Sección de Gestión de la Calidad de la Asociación Española de Cirujanos (AEC) en el año 2012 puso de manifiesto que esta técnica no se empleaba en el 23,5% de los hospitales españoles, y que la calidad de los estudios de patología era inadecuada teniendo en cuenta los estándares exigidos por la International Union Against Cancer. El objetivo de este estudio ha sido valorar si es posible conseguir en nuestro país unos resultados similares a los de los países que han establecido estos programas siguiendo su misma metodología.

MÉTODOS

Diseño: Estudio multicéntrico, observacional, prospectivo, de sección transversal.

Ámbito: 69 hospitales españoles.

Sujetos de estudio: pacientes tratados por un cáncer de recto. El recto fue definido por resonancia magnética como la parte del tubo digestivo situado por debajo de una línea que une el promontorio sacro con el borde superior del pubis en una imagen lateral y, o por rectoscopia rígida realizada en decúbito lateral izquierdo, en la que el recto se definió como el espacio de 15 centímetros medidos desde el margen anal, entendido éste como el surco interfesfinteriano.

Variables de estudio: demográficas, altura del tumor en el recto, TNM, calidad del espécimen quirúrgico, distancia del tumor al margen de resección circular, tratamiento neoadyuvante, operabilidad, resecabilidad, intervención quirúrgica y fecha, conservación esfinteriana, efectos adversos, recidiva local y fecha, enfermedad metastásica y fecha, y exitus y fecha.

Análisis estadístico: La tasa de recidiva local y supervivencia libre de enfermedad fueron analizados mediante el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Entre el 1 de marzo de 2006 y el 31 de mayo de 2010, 4.995 pacientes fueron diagnosticados de un cáncer de recto. En 216 (4,3%) pacientes, por el estadio del tumor o por las condiciones del paciente, la intervención quirúrgica no fue posible. De las 4.779 operaciones practicadas, en 142 (2,9%) pacientes sólo fue posible una operación no exéretica, en 147 (3,1%) se realizó una resección local, en 56 (1,2%) una proctocolectomía, en 25 (0,5%) una exenteración pélvica, en 449 (9,4%) una intervención de Hartmann, en 1.001 (20,9%) una amputación abdominoperineal (APE) y en 2.959 una resección anterior (RA).

Para los análisis de recidiva local y de supervivencia sólo se incluyeron en el estudio los pacientes tratados con una APE o una RA. La intervención de Hartmann se excluyó del análisis porque las tasas de recidiva local y supervivencia comparadas con la APE y la RA fueron estadísticamente diferentes ($p < 0,001$) para todas las comparaciones, lo cual indica que se trata de una operación que se aplica en situaciones

clínicas diferentes a las anteriores, con intención paliativa o en pacientes de mayor edad o con comorbilidades. También se excluyeron del análisis los pacientes con operaciones R2.

Efectos adversos. De los 3.961 pacientes tratados con una APE y RA, se produjo exitus operatorio en 93 casos (2,3%), 1.693 (42,8%) pacientes presentaron complicaciones, en 354 (8,9%) fue necesaria una reintervención para resolverlas. La dehiscencia de la anastomosis ocurrió en 274 (9,3%) pacientes.

Con una mediana de seguimiento de 24 (rango 12-58) meses se pudo observar que la tasa global de RL fue de 7%, y la de supervivencia de 77,1. La tasa de recidiva de ambas operaciones fue diferente y peor en la APE [RA 6,2% vs. APE 9,4 ($p < 0,001$)], al igual que las tasas de supervivencia que también fueron diferentes [RA 80,7% vs. APE 65,6% ($p < 0,001$)] (Figuras 1 y 2).

Los resultados observados en este estudio, tanto para los efectos adversos, como oncológicos generales y por tipo de intervenciones son similares a los publicados por los registros poblacionales de Noruega y Suecia.

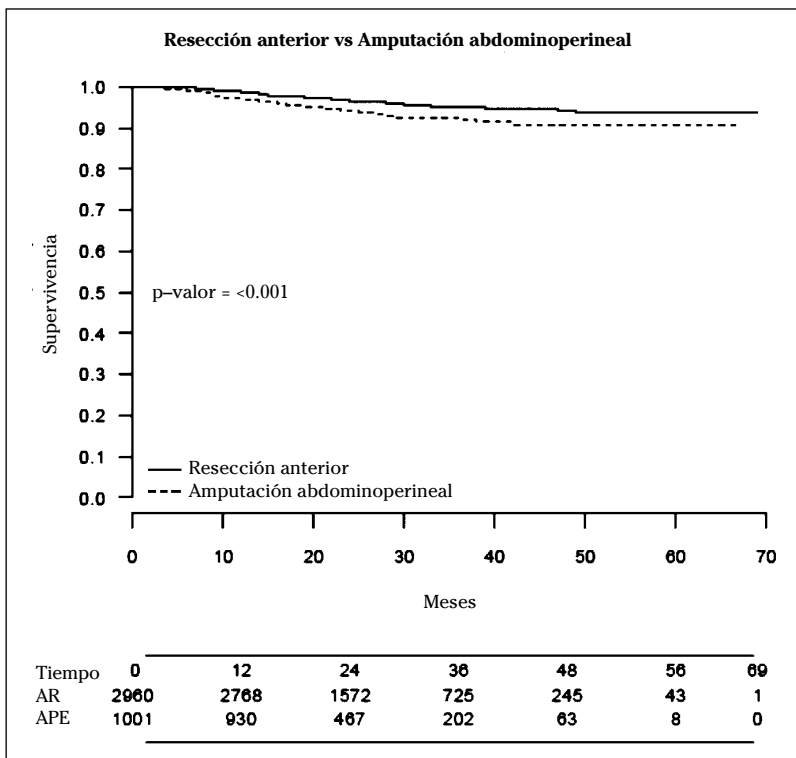


Figura 1. Tasas actuariales de recidiva local

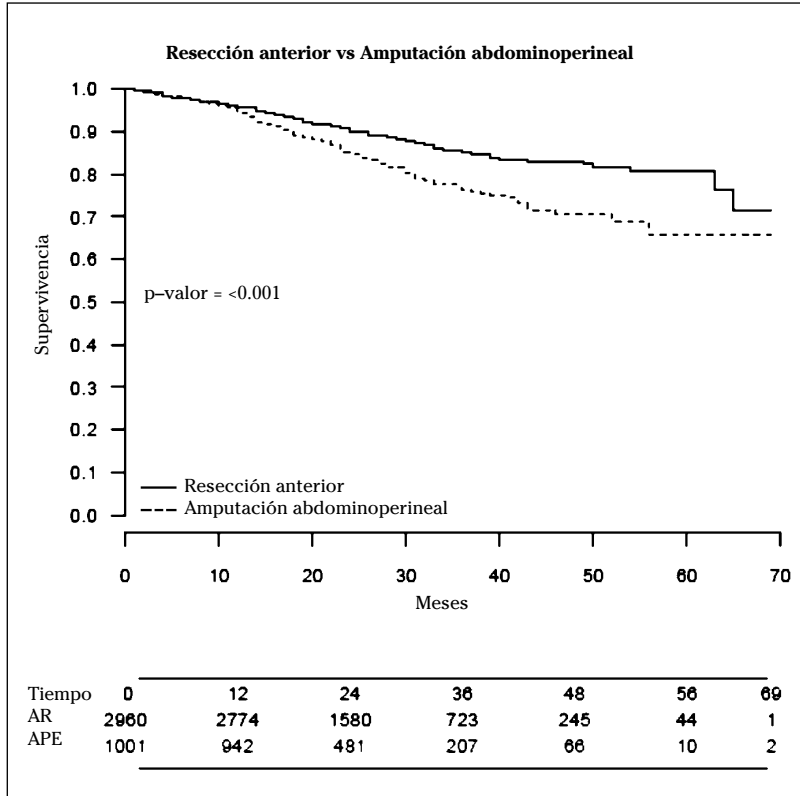


Figura 2. Tasas actuariales de supervivencia

CONCLUSIÓN

Este estudio ha demostrado que aplicando los métodos adecuados se pueden obtener en

nuestro país los mismos resultados que en los países de referencia.

