

## Estudio del efecto de la luteína sobre el estrés oxidativo plasmático y la concentración del pigmento macular en pacientes diabéticos (RD) y con degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

A. García Layana

Dpto. de Oftalmología. Clínica Universitaria. Pamplona

### FUNDAMENTO

El papel que desempeña el estrés oxidativo en la patogenia de enfermedades oculares como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la diabetes ha sido ampliamente estudiado. También se ha propuesto que el pigmento macular presenta un papel protector frente a dicho daño oxidativo. Es por ello que proponemos realizar un estudio en pacientes susceptibles de dicho daño oxidativo retiniano, como son los pacientes con DMAE y diabéticos, en los que tras medir el estado oxidativo tanto a nivel plasmático como ocular, controlemos el desequilibrio oxidativo reduciendo los parámetros de estrés oxidativo y aumentando la concentración de pigmento macular tras la suplementación con un complejo multivitamínico antioxidante con luteína y glutatión, con el consiguiente beneficio para la prevención y/o desarrollo de dichas enfermedades. De esta manera se pretende contribuir al estudio de los factores que afectan al envejecimiento ocular y la posible prevención con terapias antioxidantes.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo la consecución de los objetivos planteados anteriormente, diseñamos un estudio multicéntrico, randomizado, a doble ciego y controlado por placebo. Para ello, se reclutaron 125 pacientes distribuidos en 5 grupos experimentales: grupo control (n=25), diabéticos tipo II suplementados con el complejo multivitamínico (n=25) o con el placebo (n=25) y pacientes con DMAE estadios II-III según clasificación del AREDS suplementados con el complejo multivitamínico (n=25) o con placebo (n=25). En todos los sujetos se determinaron parámetros oftalmológicos como la agudeza visual, sensibilidad al contraste, grosor macular y concentración del pigmento macular *in vivo*. Asimismo, se midió la concentración de colesterol total y triglicéridos en plasma, los niveles de 8-OHdG como índice de oxidación del DNA, la concentración de

isoprostanos como marcador de peroxidación lipídica y la concentración plasmática de luteína por medio de HPLC. Todos los parámetros se midieron antes y después del tratamiento, excepto en los controles que sólo se determinaron en una ocasión. Se administró un comprimido al día durante doce meses, tras los cuales se realizaron de nuevo las determinaciones.

### RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Los pacientes con diabetes y con DMAE presentaron menor agudeza visual, sensibilidad al contraste, grosor macular y densidad óptica del pigmento macular, asociados con un aumento del estrés oxidativo respecto a los individuos control. La suplementación de la dieta con un complejo multivitamínico con luteína es capaz de aumentar los niveles de dicho carotenoide a nivel plasmático. Sin embargo, no demuestra un efecto beneficioso claro en cuanto a la mejora de los parámetros de oxidación estudiados al menos en las dosis empleadas en este estudio.

En este estudio hemos comprobado que los pacientes diabéticos y con DMAE presentan un incremento en los parámetros indicadores de estrés oxidativo (peroxidación lipídica y oxidación del DNA) respecto a los individuos control. Otro hallazgo consistió en el incremento de los niveles de luteína en plasma después de la suplementación con el complejo multivitamínico, algo que no se observó en los individuos tratados con placebo. Sin embargo, no se observó mejora de los parámetros determinados como consecuencia de la suplementación de la dieta con el complejo multivitamínico empleado.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo nos indican que son necesarios más estudios epidemiológicos y multicéntricos para esclarecer los efectos a nivel ocular y sistémico de la suplementación dietética con carotenoides.

## Búsqueda de nuevas mutaciones en el gen del receptor de melanocortina 4 en población infantil obesa: análisis del fenotipo y del patrón hereditario

A. Martí del Moral

Dpto. de Nutrición. Universidad de Navarra

### FUNDAMENTO

El receptor 4 de melanocortina (codificado por el gen MC4R) regula la ingesta energética a través del equilibrio que mantiene con sus ligandos endógenos: la hormona alfa estimulante de melanocitos (alfa-MSH; agonista y supresor del apetito) y la proteína relacionada con agouti (AGRP) (antagonista y estimulador del apetito). En la obesidad humana, se ha señalado que entre el 0,5-6% de los obesos mórbidos podrían ser portadores de alteraciones de secuencia en MC4R que ejercerían un efecto importante sobre el Índice de Masa Corporal (diferencias entre 4,0-9,5 Kg/m<sup>2</sup> de IMC al comparar mutados con no-mutados). El objetivo de este trabajo fue analizar su relación con la obesidad en niños/as y adolescentes de Navarra.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 452 niños/as y adolescentes de Navarra (5-18 años) divididos en tres grupos: 160 obesos, 132 con sobrepeso y 160 controles. El análisis del genotipo se realizó mediante SSCP (análisis de polimorfismos conformacionales de hebra única) validada por secuenciación directa o por PCR seguido de digestión (RFLP).

### RESULTADOS

Una mutación no descrita anteriormente se encontró en un sujeto obeso (Thr162Arg). Además de tres mutaciones ya conocidas (Ser30Phe, Thr150Ile, Ala244Glu) y una mutación silenciosa de baja frecuencia (G501A) se encontraron en un total de siete sujetos portadores como se presenta en la tabla 1. Entre los niños/as y adolescentes navarros encontramos un portador del polimorfismo Val103Ile en el grupo control (0,5%) y otro en el obeso (0,4%). Los sujetos portadores del alelo 251Leu pertenecían: cuatro al grupo de obesos (1,6%) y siete al de controles (3,5%); ésta diferencia no era significativa. Sin embargo, los niños/as y adolescentes del grupo control mutados, es decir, portadores del alelo 251Leu tenían menor peso ( $p=0,038$ ) y talla ( $p=0,045$ ) que los no mutados.

### CONCLUSIÓN

Nuestros resultados muestran que las mutaciones en el gen del receptor de melanocortina 4 están presentes en la población infantil estudiada aunque no parecen tener un papel determinante en la obesidad.

Tabla 1. Mutaciones de MC4R encontradas en la población infanto-juvenil navarra

Cambio de aminoácidos	Cambio de nucleótidos	Obesos	Sobrepeso	Normopeso
Ser30Phe	C89T	2	0	0
Thr150Ile	C449T	0	2 (hermanos)	0
Thr162Arg	C485G	1	0	0
Gly167Gly	G501A	1	0	0
Ala244Glu	C731A	1	0	0
Val103Ile	G307A	1	1	0
Ile251Leu	A751C	4	1	6

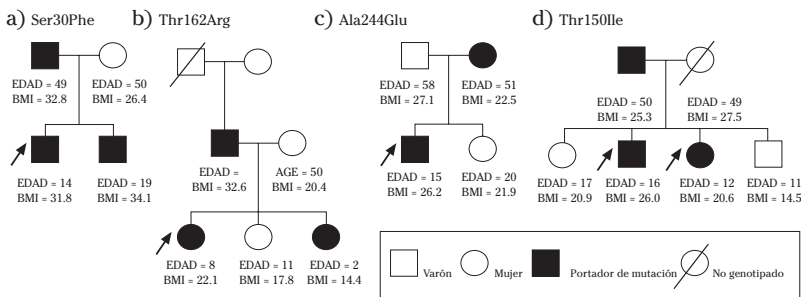


Figura 1. Árbol familiar de los sujetos portadores de mutaciones en el gen de la MC4R. Los probandos se indican con una flecha.

## Anticuerpos anti-EPCR como factor de riesgo de trombosis arterial y de complicaciones obstétricas por trombosis de la placenta

J. Hermida, V. Hurtado, E. Molina

Dpto. Hematología. Clínica Universitaria

### FUNDAMENTO

Se conocen numerosas situaciones que predisponen a padecer una trombosis, una de éstas es el denominado síndrome antifosfolípido que se caracteriza por trombosis tanto arterial como venosa y complicaciones del embarazo (muerte fetal, recién nacidos prematuros y abortos de repetición) asociado con la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Los anticuerpos antifosfolípido más comúnmente detectados son los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico. Existen otros anticuerpos antifosfolípido dirigidos frente a otros fosfolípidos o frente a proteínas que tienen afinidad por fosfolípidos como la b2-glicoproteína o la anexina V. En cualquier caso, los mecanismos moleculares que relacionan la presencia de anticuerpos antifosfolípido con la trombosis no se conocen y se suponen que existen otros autoanticuerpos en estos pacientes que son los verdaderos responsables de las manifestaciones clínicas.

El sistema anticoagulante de la proteína C (PC) juega un papel crucial en la regulación del proceso de la coagulación. La trombina unida a la trombosmodulina sobre la superficie de la célula endotelial pierde sus propiedades procoagulantes y activa la PC que, con la proteína S como cofactor, degrada los factores V y VIII activados, y de este modo detiene la generación de trombina. El receptor endotelial de la PC/PC activada (EPCR) es una glicoproteína fuertemente unida a un fosfolípido que estabiliza su estructura, se expresa en la membrana de las células endoteliales y liga de manera específica y con alta afinidad la PC y la proteína C activada (PCA). La misión del EPCR es concentrar PC en la superficie endotelial y presentarla al complejo trombina-trombosmodulina favoreciendo de este modo una eficiente activación de la PC.

Pensamos que el EPCR es un buen candidato para ser el antígeno frente al que se generen autoanticuerpos responsables de complicaciones tromboticas arteriales y placentarias por varios motivos. Primero, el EPCR es un complejo proteína-fosfolípido. Segundo, tiene función anticoagulante y por lo tanto su inhibición favorecerá la trombosis. Tercero, se expresa en el endotelio de las arterias y por lo tanto su lesión originará patología arterial (infarto de miocardio, ictus, etc). Cuarto, se expresa en el sincitiotrofoblasto y por lo tanto su lesión originará patología placentaria (muerte fetal, retraso del crecimiento intrauterino, etc.). Nuestro grupo de investigación recibió una ayuda del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra (expediente 18/2002) para poner a punto un test tipo ELISA que permite determinar la presencia de anticuerpos anti-EPCR. El trabajo que aquí se presenta es continuación de aquel.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Determinación de autoanticuerpos anti-EPCR mediante un ELISA en muestras de suero de pacientes con historia de trombosis arterial, venosa o ambas.

Se incluyeron en el estudio 87 muestras de suero procedentes de mujeres con un primer episodio de muerte fetal idiopática y 87 muestras de suero de sus correspondientes controles con la misma edad, origen geográfico y un embarazo previo sin complicaciones. Así mismo se estudiaron 167 muestras plasmáticas de mujeres menores de cuarenta y cinco años y diagnosticadas de infarto agudo de miocardio y sus correspondientes controles de la misma edad y origen geográfico.

Métodos estadísticos: Para valorar la asociación entre los niveles altos de autoanticuerpos anti-EPCR y muerte fetal o infarto agudo de miocardio se utilizó un análisis de regresión logística condicional con las parejas de controles y pacientes apareadas. Las variables independientes principales fueron los niveles de autoanticuerpos anti-EPCR y se categorizaron según su distribución respecto al grupo control utilizando diferentes puntos de corte (percentiles calculados en el grupo control). Se llevaron a cabo análisis univariante y multivariante.

### RESULTADOS

#### Autoanticuerpos anti-EPCR en mujeres con muerte fetal

El riesgo de muerte fetal, estimado por la *odds ratio* (OR) pareada, asociado con anti-EPCR IgM por encima del percentil 95 fue 14,0 [intervalo de confianza al 95% (IC 95%): 1,8-106,4;  $p = 0,01$ ]. Cuando se consideraron valores moderadamente elevados (percentil 90) la OR se situaba en 5,2 (IC 95%: 1,8-15,3;  $p = 0,002$ ). La OR de muerte fetal en pacientes con anti-EPCR IgG por encima del percentil 95 fue de 4,3 (IC 95%: 1,2-15,2;  $p = 0,022$ ). Cuando se consideraron valores por encima del percentil 90 (80 UA), el valor de la OR fue de 2,3 (IC 95%: 0,9-5,6;  $p = 0,068$ ). Se realizó un análisis multivariante para evaluar con mayor precisión la influencia de los autoanticuerpos anti-EPCR sobre el riesgo de muerte fetal independientemente de otros factores de riesgo. La OR de la muerte fetal asociada con los niveles de anti-EPCR IgM por encima de los percentiles 95 y 90 fue 23,0 (IC 95%: 2,0-266,3;  $p = 0,012$ ) y 7,1 (IC 95%: 2,0-25,6;  $p = 0,003$ ) respectivamente. En el caso de los anti-EPCR IgG, la OR de muerte fetal asociada a niveles por encima del percentil 95 fue 6,8 (IC 95%: 1,2-38,4;  $p = 0,029$ ) y por encima del percentil 90 fue 3,5 (IC 95%: 2-11,8;  $p = 0,04$ ).

#### Autoanticuerpos anti-EPCR en mujeres con infarto agudo de miocardio

El riesgo de IAM asociado con anti-EPCR IgA por encima del percentil 90, estimado por la OR pareada,

fuera significativamente más alto: 2,8 (IC 95%:1,4-5,6;  $p = 0,003$ ) y el riesgo de IAM asociado con anti-EPCR IgM por encima del percentil 90, estimado por la OR pareada, no se incrementa significativamente: 1,7 (IC 95%: 0,9-3,5;  $p = 0,100$ ). En el caso del isotipo IgG, el incremento del riesgo de IAM asociado con anti-EPCR por encima del percentil 90, tampoco fue estadísticamente significativo: OR = 1,3 (IC 95%: 0,6-2,8;  $p = 0,450$ ). Para asegurarnos de que los autoanticuerpos anti-EPCR, particularmente los de isotipo IgA, constituían realmente un factor de riesgo de IAM independiente, se realizó un análisis multivariante ajustando por los factores clásicos de riesgo cardiovascular. El análisis multivariante reveló que los anti-EPCR IgA constituyen un factor de riesgo de IAM independiente en mujeres jóvenes: la OR ajustada fue 5,1 (IC 95%: 1,7-15,6;  $p=0,004$ ),

en cambio, no encontramos un aumento significativo en el riesgo de IAM asociado a la presencia de anti-EPCR IgM: OR = 2,0 (IC 95%: 0,4-9,7;  $p = 0,080$ ).

### CONCLUSIÓN

Las concentraciones elevadas de autoanticuerpos anti-EPCR de isotipo IgM constituyen un importante factor de riesgo independiente de experimentar un primer episodio de muerte fetal. Aunque en menor cuantía, también los anti-EPCR de isotipo IgG incrementan el riesgo de padecer una primera muerte fetal.

Las concentraciones elevadas de anti-EPCR de isotipo IgA constituyen un factor de riesgo independiente de experimentar un primer infarto agudo de miocardio en mujeres jóvenes.

---

## Potencial anticoagulante de células endoteliales diferenciadas a partir de células madre adultas de médula ósea

R. Montes, X. López, M. Barajas

Dpto. de Hematología. Clínica Universitaria. Pamplona

### FUNDAMENTO

Recientemente se ha demostrado que existen células madre tanto en la médula ósea como en sangre periférica capaces de contribuir a la formación de nuevos vasos. De entre las distintas subpoblaciones, las células AC133 así como las MAPC podrían contribuir a la vascularización de tejidos isquémicos o a la formación de vasos en tumores sólidos. No obstante, el hecho de que la mayoría de los marcadores son comunes a los precursores endoteliales y al endotelio diferenciado ha dificultado la valoración de la capacidad de diferenciación endotelial de estos tipos celulares. Mediante la determinación de marcadores específicos de endotelio y la valoración de algunas propiedades funcionales también características de este tejido, se pretende determinar el potencial de diferenciación endotelial *in vitro* e *in vivo* de las células AC133 y MAPCs humanas.

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### Obtención de ambos tipos de progenitores

La purificación de las células progenitoras AC133 a partir de cordón umbilical se realizó mediante selección magnética con un anticuerpo monoclonal. Para obtener las células MAPC, primero se realizó una depleción de células CD45+ y glicoforina+, para a continuación copurificar las MAPC. La verificación de la purificación de las MAPCs se realizó mediante citometría de flujo utilizando marcadores específicos.

#### Diferenciación endotelial a partir de células madre adultas

La diferenciación se realizó sobre una matriz de fibronectina. Para las MAPCs la diferenciación se realizó con VEGF a 100 ng/mL en ausencia de suero de ternera fetal (STF). El medio de diferenciación para las células AC133 incluía VEGF a 50 ng/mL y bFGF a 10 ng/mL, en presencia de STF al 20%. Para estudiar la diferenciación se analizó la expresión de marcadores endoteliales específicos mediante citometría de flujo, inmunofluorescencia y RT-PCR.

#### Estudios de funcionalidad *in vitro*

Se realizaron pruebas para valorar si las células diferenciadas presentaban características endoteliales no sólo desde un punto de vista estructural, sino también desde un punto de vista funcional:

#### Captación de LDL acetilada

Se incubaron las células durante dos horas en una solución libre de suero con LDL acetilado (acLDL) marcado con DiI. El análisis de la captación se realizó mediante inmunofluorescencia.

#### Formación de redes vasculares sobre matrigel

Sobre una superficie de matrigel de 1 mm de grosor se incubaron células diferenciadas durante 14 días.

Tras 24-48 horas, se estudió la formación de redes a modo de vasos.

### **Capacidad de diferenciación *in vivo***

Se introdujeron  $2 \times 10^5$  células en matrigel, que a su vez se inyectó en el hombro de ratones nude. La diferenciación se valoró mediante inmunohistoquímica empleando los marcadores endoteliales CD31 y UEA.

## **RESULTADOS**

### **Determinación de la capacidad de diferenciación de las células AC133**

Se realizó el seguimiento (en cuanto a expresión de marcadores y pruebas funcionales) antes de la estimulación y a los 7, 14 y 21 días del comienzo de ésta. A partir del día 14 la diferenciación a endotelio inducida por el VEGF y el bFGF era prácticamente total, como se demuestra por la pérdida progresiva de marcadores como AC133 y CD34 a la que acompaña la aparición de receptores endoteliales como CD36 o avb3 (Fig. 1a), así como por las pruebas funcionales que revelaron que las células eran capaces de captar AcLDL (Fig. 1c) y de formar redes sobre matrigel (Fig. 1e). Otros experimentos estudiando la expresión de VEGFR-1, Tie-1 o Tie-2 mediante inmunofluorescencia o la expresión de factor von Willebrand o VE-Cadherin mediante RT-PCR (no mostrados) confirmaron estos hallazgos. Además, las células AC133 fueron capaces de diferenciarse a endotelio en un modelo *in vivo* en ratones nude (Fig. 1g).

### **Determinación de la capacidad de diferenciación de las células MAPC**

El seguimiento a los 7, 14 y 21 días en este caso también se realizó combinando citometría de flujo, inmunofluorescencia, pruebas de funcionalidad y Q-RT-PCR. Análogamente a lo visto con las células AC133,

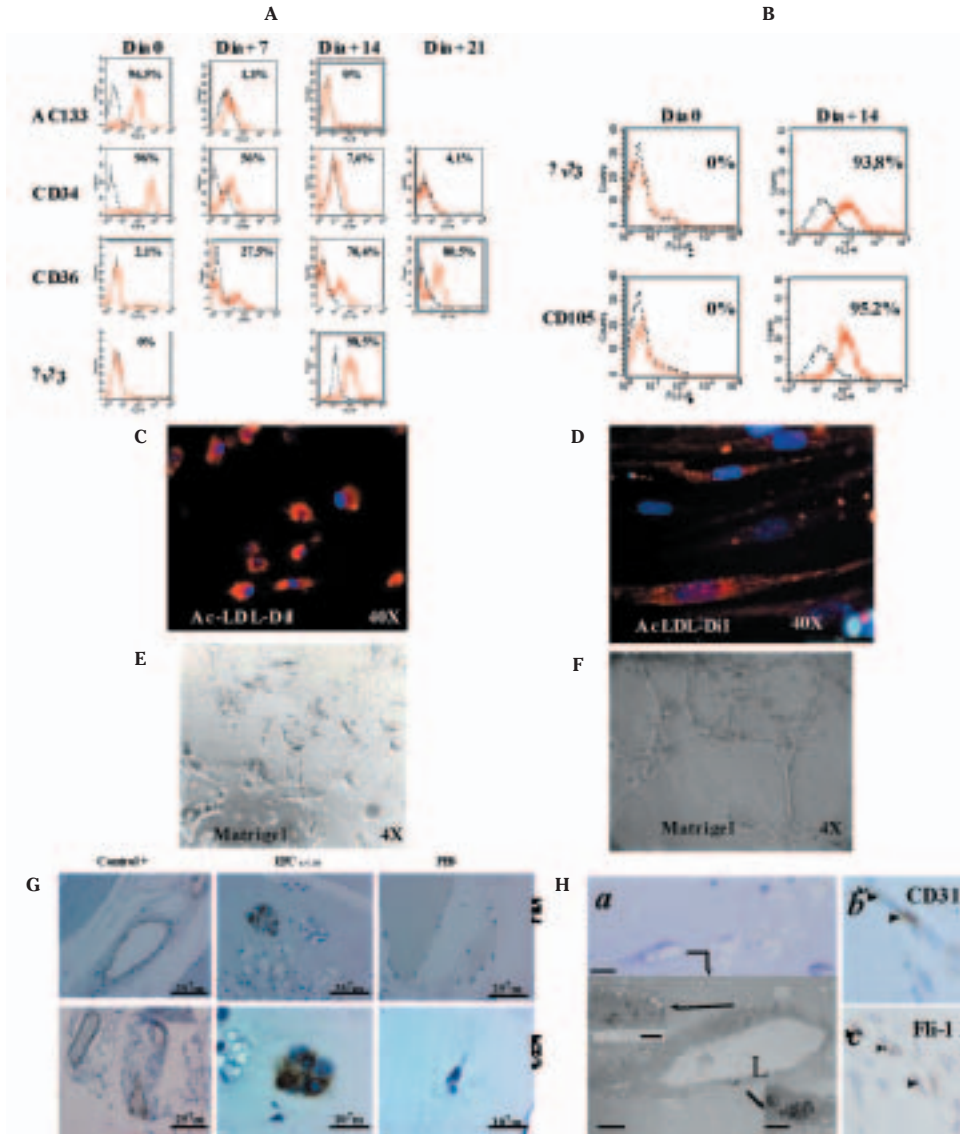
el VEGF indujo diferenciación a endotelio, como muestra la expresión de receptores endoteliales como CD105 y avb3 a los 14 días (Fig. 1b). El estudio de la expresión de marcadores específicos por inmunofluorescencia y RT-PCR confirmó estas observaciones (no mostrado). Las células endoteliales obtenidas lo eran también desde el punto de vista funcional, como muestra su capacidad de captar AcLDL (Fig. 1d) y de formar estructuras sobre matrigel (Fig. 1f). Asimismo, también se demostró que estas células eran capaces de diferenciarse *in vivo* en un modelo de matrigel subcutáneo en ratones nude. En este caso se confirmó además la diferenciación mediante el marcaje de las células con Resovist y visualización con microscopía electrónica (Fig. 1h). Se pudo comprobar cómo las células, en este entorno, generaban las estructuras tubulares propias de los vasos *in vivo*, algo que no se observa *in vitro*, probablemente porque el flujo sanguíneo aporta alguna señal extra necesaria para que se adopten las citadas formas.

## **CONCLUSIÓN**

La expresión de receptores específicos endoteliales observada tras la estimulación de los progenitores AC133 y MAPC con VEGF confirma que ambas poblaciones celulares son capaces de diferenciarse a endotelio *in vitro*.

La captación de AcLDL y la formación de estructuras vasculares en matrigel confirman que las células originadas tras la diferenciación de AC133 y de MAPC no sólo son endoteliales desde un punto de vista estructural, sino que lo son también desde un punto de vista funcional.

El hecho de que ambos progenitores sean capaces de diferenciarse a endotelio *in vivo* generando las estructuras tubulares características confirma la utilidad de estas poblaciones celulares para situaciones que requieran reendotelización.



**Figura 1.** AC133 y MAPC son capaces de diferenciarse a endotelio en presencia de VEGF más bFGF (AC133) o VEGF (MAPC). Por citometría de flujo se comprobó que a lo largo del proceso de diferenciación las células comenzaban a expresar receptores específicos dejando de expresar otros no endoteliales (panel a, AC133; panel b, MAPC). Ambos tipos celulares eran capaces, a los 14 días del comienzo de la diferenciación, de captar AcLDL (panel c, AC133; panel d, MAPC) y de formar estructuras en matrigel (panel e, AC133; panel f, MAPC). Ambos progenitores también lograron diferenciarse a endotelio in vivo, en un matrigel subcutáneo inyectado en ratones nude: panel g, AC133, se observa marcaje con anticuerpos dirigidos frente a UEA (a) y CD31 (b), dos marcadores específicos endoteliales, usándose como control positivo músculo liso; panel h, MAPC, las células marcadas con Resovist formaban estructuras tubulares propias de los vasos sanguíneos (a), confirmándose la diferenciación mediante inmunohistoquímica con anticuerpos frente a CD31 y Fli-1 (b y c).

## Factores asociados a hemostasia en la progresión del cáncer colorrectal

I. Gil-Bazo<sup>1</sup>, V. Catalán<sup>2</sup>, A. Alonso<sup>3</sup>, J.A. Páramo<sup>2,3</sup>, J.J. Sola<sup>5</sup>, J.L. Hernández-Lizoáin<sup>6</sup>, J. García-Foncillas<sup>1,2</sup>

1. Departamento de Oncología, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona.
2. Laboratorio de Biotecnología, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona.
3. Servicio de Hematología, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona.
4. Departamento de Epidemiología y Salud Pública, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona.
5. Departamento de Patología, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona.
6. Departamento de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona.

### FUNDAMENTO

El cáncer colorrectal (CCR) constituye un gran problema de salud pública y representará la segunda causa más frecuente de muerte por enfermedad neoplásica en 2006. El CCR localizado es tratado mediante cirugía mientras que en los tumores localmente avanzados es necesaria la quimioterapia (QMT) adyuvante. El subgrupo de pacientes con CCR en estadio II que se podría beneficiar de la QMT complementaria y de los nuevos agentes biológicos está todavía por definir. En los pacientes con enfermedad metastásica las probabilidades de curación son todavía escasas y el papel de la QMT es principalmente paliativo. En los tumores localizados es fundamental disponer de factores predictivos y pronósticos que ayuden a decidir la indicación de tratamiento adyuvante y el esquema más eficaz. En los metastásicos, la búsqueda de marcadores fiables y precisos de la evolución de la enfermedad durante el tratamiento es una prioridad en investigación translacional. Los pacientes con cáncer presentan alteraciones del equilibrio entre los sistemas de la coagulación y la fibrinólisis que pueden condicionar un estado protrombótico. Factores de estos sistemas como el factor von Willebrand (vWf), el fibrinógeno, el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI) de tipo 1, el dímero D (DD) y el VEGF han ganado valor como posibles predictores de respuesta al tratamiento oncológico y pronósticos de supervivencia en pacientes con carcinoma colorrectal. Sin embargo, pocos estudios han esclarecido el papel predictivo de progresión y pronóstico de supervivencia de estos factores antes y durante el tratamiento de QMT en pacientes con CCR metastático. Los objetivos del presente estudio son explorar la relación entre los niveles preoperatorios de VEGF, vWf, fibrinógeno, PAI-1, CEA y CA 19.9 y los hallazgos pronósticos anatomopatológicos e inmunohistoquímicos en la pieza quirúrgica, en los enfermos con CCR en estadios I a III. En pacientes con enfermedad diseminada nos hemos propuesto estudiar la relación existente entre las concentraciones de VEGF, vWf, DD, fibrinógeno, PAI-1, CEA y CA 19.9 (antes y después del tratamiento), comparando su capacidad de predecir el riesgo de progresión a la QMT y el riesgo de muerte por la enfermedad.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Tanto los pacientes como los voluntarios sanos recibieron información de los objetivos del estudio y fir-

maron un consentimiento informado elaborado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité de Ética de la Clínica Universitaria de Navarra. En el grupo 1 (32 voluntarios sanos) se obtuvo la muestra de sangre a la inclusión de los sujetos en el estudio, en el grupo 2 (32 pacientes en estadios I a III), antes de la cirugía de resección tumoral y en el grupo 3 (32 enfermos en estadio IV) antes y después de una mediana de 3 ciclos de QMT (rango de 3 a 6) basada en fluoropirimidinas. En los pacientes del grupo 2, el material tumoral resecado durante la cirugía fue procesado para su análisis posterior. Las variables se determinaron en suero y plasma según procedimientos estándar previamente descritos. Además se utilizaron anticuerpos primarios monoclonales frente a p53, ki-67, p21 y c-myc en el estudio inmunohistoquímico tumoral. Se empleó la media y la desviación estándar para variables cuantitativas, y proporciones para variables categóricas. Para CEA y CA-19-9 se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico (percentiles 25 y 75). Los 3 grupos se compararon mediante el ANOVA de una vía, con la corrección de Bonferroni y la prueba de ji-cuadrado de Pearson. La asociación entre los niveles prequirúrgicos y otras variables se estudiaron con el test de Kruskal-Wallis. En el grupo 3, se crearon terciles de cada variable estudiada y se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox. Además se calcularon hazard ratios (HR) y sus intervalos de confianza del 95%.

### RESULTADOS

Hubo diferencias significativas entre los tres grupos del estudio en edad, sexo y estado funcional según el ECOG (Tabla 1). Por esta razón, se ajustó estadísticamente por las tres variables. Los niveles de fibrinógeno y PAI-1 fueron mayores en los enfermos que en los controles, ( $p < 0,001$ ). En el caso del DD, vWf, CEA y CA19.9, los niveles fueron más elevados en los pacientes con enfermedad metastásica que en el resto, de forma significativa. En el grupo 2 los niveles preoperatorios de VEGF fueron mayores a medida que el estadio de la enfermedad fue también mayor ( $p = 0,04$ ). Paralelamente se apreció una tendencia similar tanto en los niveles de fibrinógeno ( $p = 0,05$ ), como en el recuento de plaquetas ( $p = 0,02$ ) y en los niveles de PAI-1, que también mostraron una tendencia a ser mayores a mayor estadio ( $p = 0,04$ ). Posteriormente, se apreció que los pacientes que expresa-

**Tabla 1.** Comparación entre grupos de las características generales de los pacientes. \*ANOVA para variables cuantitativas y test de la Ji-cuadrado de Pearson para variables categóricas; \*\* valores p de comparación entre grupos corregidos por el método de Bonferroni.

Variable Grupo (N)	1 (32)	2 (32)	3 (32)	p*	1-2**	1-3**	2-3**
Edad (media DE)	49,5 (14,8)	61,8 (11,5)	56,0 (14,5)	0,002	0,001	0,17	0,28
Sexo (% mujeres)	75,0	40,6	46,9	0,01	<0,05	>0,05	>0,05
ECOG				<0,001	>0,05	<0,05	<0,05
0 [(%)]	32 (100)	31 (96,9)	23 (71,9)	-	-	-	-
1 [n (%)]	0 (0)	1 (3,1)	9 (28,1)	-	-	-	-

ban p21 en el tumor por inmunohistoquímica, tenían niveles preoperatorios medios de vWf más elevados (93%), con respecto a los que no presentaron expresión (58%), ( $p=0,03$ ). Además, los pacientes con expresión de c-myc en la pieza tumoral, tenían niveles preoperatorios de DD menores que aquellos que no presentaron expresión ( $p=0,004$ ). El riesgo de progresión (RP) de los pacientes con enfermedad metastásica al comienzo del tratamiento de QMT fue superior en todos aquellos que presentaron concentraciones séricas más elevadas de VEGF y PAI-1. Sin embargo, sólo niveles de CA 19.9 superiores a 60 U/mL se hallaron asociados de forma significativa a un mayor RP (3,5 veces). Por su parte, valores de VEGF y CA 19.9 elevados se asociaron a riesgos de muerte (RM) superiores de forma significativa. También concentraciones plasmáticas de fibrinógeno superiores conllevaron mayor RM en los enfermos con CCR metastático. Niveles tras la QMT de VEGF, PAI-1, CA 19.9, CEA y vWf por encima de 540 pg/mL, 48 ng/mL, 27 U/mL, 44 ng/mL y 189% respectivamente, se asociaron de forma significativa con RP tumoral más elevados. Sin embargo, tan sólo los niveles post-QMT de VEGF superiores a 341 pg/mL, fibrinógeno por encima de 414 mg/dL y DD superiores a 352 ng/mL presentaron asociaciones estadísticamente significativas con una mayor RM.

## DISCUSIÓN

Al comparar los niveles pre-QMT (Fig. 1) de DD, vWf, CEA y CA19.9, se apreciaron de forma significativa niveles superiores en los pacientes con enfermedad

metastásica con respecto al resto de individuos, confirmando los resultados de estudios previos. Las concentraciones de PAI-1 de los pacientes fueron mayores que las de los controles, independientemente del estadio, hecho observado previamente para los pacientes con enfermedad localizada o localmente avanzada, pero no estudiado en enfermos con diseminación tumoral a distancia. También se observaron VEGF y PAI-1 significativamente más elevados a medida que los pacientes presentaron estadios del CCR más avanzados, reforzando observaciones previas. Así mismo se apreció una correlación significativa entre el estadio tumoral y los niveles de fibrinógeno y el recuento basal de plaquetas. En nuestro estudio, en contraposición a otras publicaciones recientes, no se apreciaron niveles crecientes de vWf en estadios más avanzados ni diferencias significativas entre los tres estadios para los niveles de DD. En CCR localizado la expresión tumoral de p21 se correlacionó con niveles de vWf un 35% superiores, factor considerado recientemente como de mal pronóstico. Por otra parte, la expresión de c-myc en el tejido neoplásico de nuestros pacientes, se asoció con niveles de DD más de un 50% inferiores, en probable relación con un peor pronóstico tras la cirugía según una publicación reciente. En el grupo 3 confirmamos lo observado en otros estudios con respecto al peor pronóstico y un mayor RM que confieren niveles pre y post-QMT de VEGF más elevados. Novedosamente sin embargo, encontramos un mayor RP para PAI-1 y RM para niveles de DD, fibrinógeno y vWf más elevados, respectivamente.



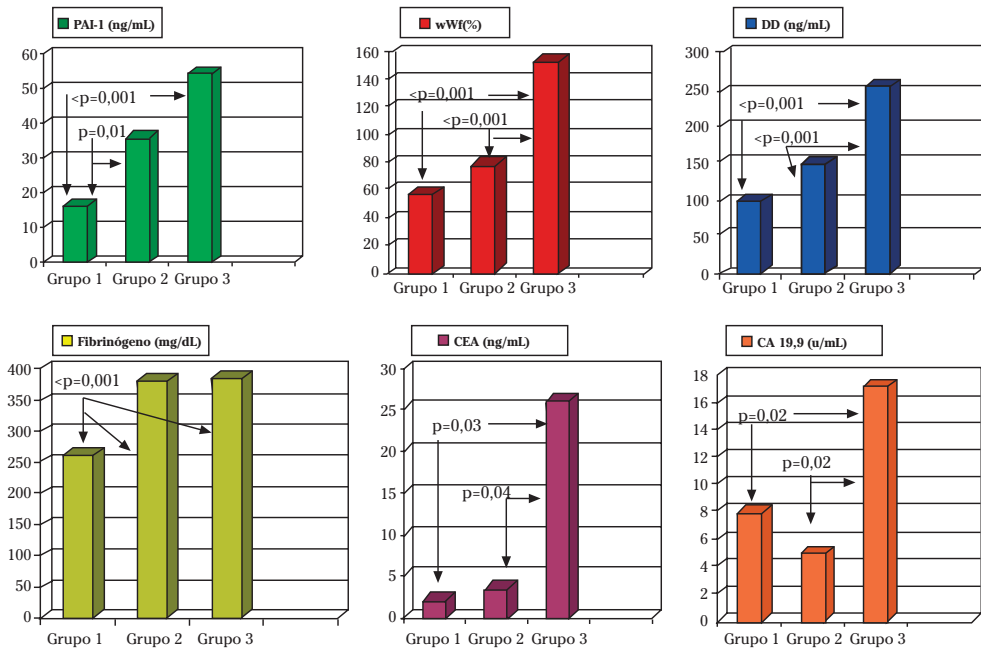


Figura 1. Comparación de niveles por grupos al inicio del estudio. Anova con corrección de Bonferroni.

## Rehabilitación social en una unidad de hospitalización de enfermería: un estudio de investigación en la acción con enfermeras, pacientes neurológicos y sus familiares cuidadores (2003-2005)

M. Saracibar, C. Portillo, S. Cowley, P. Anduela, N. Bravo, M.C. Martínez Cosgaya, E. Martínez-Vila, O. Prat, J.M. Senosiain

Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Navarra.

### FUNDAMENTO

El proceso de envejecimiento de la sociedad actual se asocia con un aumento de la morbilidad. Esto se aprecia en la mayor incidencia y prevalencia de enfermedades neurológicas como el ictus, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple. A su vez, estos procesos están contribuyendo a un aumento de la incapacidad física y psicosocial de las personas. Es por esto que los profesionales de la salud deberían desarrollar programas de rehabilitación que vayan dirigidos a mejorar la calidad de vida y el bienestar psicosocial de los pacientes y sus familiares.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Este proyecto consistió en una investigación en acción que tuvo lugar en dos unidades de hospitalización neurológica de la Clínica Universitaria de Navarra para intentar mejorar la vida social de pacientes neurológicos y familiares a través del desarrollo, implantación y evaluación de un programa educativo de rehabilitación social dirigido por enfermeras. Al diseño del estudio se aplicaron las tipologías "experimental y profesional" de Hart y Bond (1995) y los ciclos Lewinianos (1946). Participaron todos los profesionales de enfermería de dichas unidades que cumplían los criterios de

inclusión (n=37), y un grupo inicial de 22 pacientes neurológicos y 22 cuidadores, y un Grupo intervención de 18 pacientes neurológicos y 18 cuidadores.

Se completaron un total de tres ciclos. En el estudio se desarrollaron diferentes etapas: pre-acceso, valoración, planificación, acción, evaluación y emancipación. Se triangularon todos los datos obtenidos de los diferentes instrumentos y fuentes empleadas: hojas de datos socio-demográficos y experiencia laboral, escalas de vida social y de actividades de la vida diaria, entrevistas semi-estructuradas, observaciones y notas de campo.

## RESULTADOS

Los hallazgos obtenidos en una valoración inicial (dos ciclos que se realizaron a lo largo de 14 meses) mostraron que en las unidades de hospitalización las enfermeras no desarrollaban el cuidado social (se centraban más en los aspectos físicos), y que los pacientes y familiares tenían necesidades sociales. Ya que este tema no parecía ser un objetivo prioritario en la atención de enfermería se vio necesario empezar el cambio, estudiando y trabajando sobre las actitudes de las enfermeras hacia el cuidado social. La planificación, implantación y la evaluación del cambio constituyeron el tercer ciclo que duró 16 meses. En todas las etapas se involucró activamente a las enfermeras.

Las etapas de planificación y de intervención consistieron en: 1. Dos sesiones de planificación para mostrar a las enfermeras los resultados obtenidos durante la valoración, cambiar sus actitudes, y planificar las intervenciones educativas de enfermería que tendrían lugar con los pacientes y sus familiares del Grupo intervención; 2. Dos sesiones educativas para aumentar el conocimiento de enfermería sobre las valoraciones

sociales, trabajo social y educación; y 3. Desarrollo de actividades educativas con los pacientes y sus familiares. La evaluación de la efectividad del Programa de rehabilitación social se llevó a cabo en la Unidad valorando la actividad de las enfermeras, y a los pacientes y sus cuidadores (grupos de valoración inicial e intervención) se les evaluó seis meses después del alta en sus hogares.

Las enfermeras mejoraron el cuidado social después de recibir el programa educativo. Esto se reflejó en varios instrumentos aplicados a las enfermeras, los pacientes y sus familiares. Comparando ambos grupos de pacientes y familiares (Grupo inicial y Grupo intervención), había diferencias positivas para el Grupo intervención en cuanto a la información y cuidado social recibidos antes del alta, y a la vida social que desarrollaron después del alta.

## DISCUSIÓN

Parece que el diseño de Investigación en Acción fue efectivo para el desarrollo del cuidado social y perfilar más el significado de "Rehabilitación Social". Los profesionales de la enfermería tienen un papel muy importante en la detección temprana de los problemas psicosociales y en el asesoramiento social antes del alta. Este rol es beneficioso para la disciplina de la enfermería, para otras disciplinas a las que hay que transmitir el trabajado realizado, y principalmente para los pacientes y sus familiares que mejoraron su vida social con los cuidados de enfermería que recibieron. Este proyecto ha supuesto el comienzo de una línea de trabajo que está en auge por su relevancia. En el futuro, sería interesante implantar este programa con una muestra mucho mayor de pacientes y familiares a través de un ensayo multicéntrico.

## Efecto oxidativo de la administración de hierro intravenoso (i.v.) en hemodialisis: respuesta celular y disfunción endotelial secundarias. Eficacia de la administración profiláctica de n-acetilcisteína (NAC)

**N. García**

Departamento de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

### FUNDAMENTO

Los suplementos de Fe i.v. en los pacientes en hemodiálisis (HD) son necesarios como tratamiento coadyuvante de la eritropoyetina (EPO) para alcanzar el nivel de hemoglobina (Hb) recomendado puesto que el Fe oral es mal tolerado y la absorción es limitada.

Aunque en principio el Fe i.v. administrado es incorporado en un primer paso a la transferrina, determinados factores dependientes de la dosis y capacidad transportadora de cada paciente pueden favorecer la presencia de fracciones de Fe libre y a través de éstas promover un estado oxidativo. Algunos estudios han mostrado con la administración de Fe i.v. durante HD, aumentos en peróxidos lipídicos y otros marcadores de oxidación, descenso de antioxidantes (glutathion -GSH- y catalasa) y disminución de esos efectos con la administración previa de antioxidantes como la melatonina o la vitamina E.

Por otro lado, se ha descrito que peróxidos lipídicos y LDL oxidadas pueden determinar daño endotelial, mecanismo inicial en el desarrollo de arteriosclerosis, por la capacidad para promover: activación monocitaria con liberación de citoquinas (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-8), aumento en la expresión de moléculas de adhesión (Mac-1 e ICAM-1) y activación del sistema NAD(P)H oxidasa de membrana. Además el estrés oxidativo junto al estado inflamatorio crónico, asociado a la uremia y a la propia HD se consideran factores implicados en la patogenia de la aterosclerosis acelerada que constituye la causa de la alta mortalidad cardiovascular en estos pacientes.

Por lo tanto, planteamos que la administración de Fe i.v. durante la HD, a través de su potencial oxidante, puede incrementar el estrés oxidativo asociado a la uremia, determinar activación de células implicadas en la inflamación (monocitos y neutrófilos) y directa o indirectamente afectar a la función endotelial con alteración en los niveles de marcadores reconocidos de daño vascular. Además proponemos que estos efectos puedan ser modulados con la administración de dosis de Fe menores por cada sesión de HD y/o con la infusión i.v. previa de N-acetilcisteína (NAC), antioxidante conocido.

### OBJETIVOS

Analizar, como situación control el comportamiento, durante una sesión de HD sin administración de Fe i.v., de determinados marcadores de actividad inflamatoria (activación de monocitos y neutrófilos y cuantificación de citoquinas), estrés oxidativo y daño endotelial. Estudiar el efecto agudo sobre esos parámetros de la administración de Fe i.v. durante la HD comparando dosis de 100 y 50 mg e investigar si la administración

de NAC i.v. sola (durante una sesión de hemodiálisis) y previa a la infusión de Fe i.v. en los mismos pacientes, determina algún cambio en los efectos encontrados respecto a dichos parámetros.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 40 pacientes (V:18 y M:22; Edad media: 60 (12 DS)) en programa regular de HD, hematocrito >30%, ferritina <800  $\mu$ g/mL, saturación de transferrina <40% y con Fe i.v. el último mes de 100 mg cada 15 días. Se excluyeron pacientes con proceso inflamatorio intercurrente, aquellos que hubieran recibido transfusión de hematíes en los dos meses precedentes o medicaciones que contuvieran NAC en el último mes. No se excluyeron pacientes con historia cardiovascular previa.

Se asignaron de forma no randomizada en cuatro grupos definidos por el orden de aplicación de los cuatro tratamientos a estudio (I, II, III y IV). Los tratamientos se administraron quincenalmente (Fe 100 ó 50 mg de Fe sacarosa (FeSa) y con o sin infusión de NAC previa, la 2ª hora de HD y en sesión de mitad de semana. El estudio con placebo (suero fisiológico) y NAC se realizó en semanas independientes. Se determinó basal (prediálisis), y a los 60 y 240 min de iniciar la dosis de Fe i.v. correspondiente (2ª h HD): expresión de CD11b/CD18 (Mac-1) en monocitos y neutrófilos (por citometría de flujo), citoquinas intracelulares monocitarias (TNF- $\alpha$  e IL-8) y Actividad Respiratoria Oxidativa en neutrófilos (por citometría de flujo), citoquinas plasmáticas (TNF- $\alpha$  e IL-8), molécula de adhesión Intercelular soluble tipo 1 (ICAM-1s) y factor von Willebrand (FvW) (mediante ELISA), malondialdehído (MDA) y capacidad total antioxidante (CTA) del plasma (por colorimetría) y glutathion plasmático (método enzimático).

Estadística mediante ANOVA multivariante con factores fijos (tratamiento y tiempo) y factores aleatorios (grupo y pacientes). Analiza si existe o no: interacción tiempo\*tratamiento, diferencias entre tratamientos y efecto del factor tiempo (basal, 60 y 240 min). Al detectarse diferencias para los factores tiempo y tratamiento se aplicaba "a posteriori" el test de comparaciones múltiples Student-Newman-Keuls (SNK). En variables en las que se observó gran variabilidad basal se realizó un ANCOVA para confirmar la existencia o no de las diferencias significativas observadas.  $p < 0,05$ . Programa: SPSS v11.0

### RESULTADOS

Incluidos en Tabla 1 expresados como media y error estándar de la media (X y EE) con las p interacción tiempo\*tratamiento, tratamiento y tiempo.

**Tabla 1.** Resultados parámetros relacionados con inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial señalando los significativos.

CD11b/CD18 monocitos (IMF)	Tiempo de diálisis		
	Basal	60 minutos	240 minutos
Placebo	311,64 (65,43)	339,41 (72,20)	438,79 (111,44)
Fe 50	297,36 (68,39)	327,99 (60,26)	406,44 (120,95)
Fe 50 + NAC	287,05 (72,80)	413,29 (121,65)	438,02 (131,69)
Fe 100	246,03 (43,10)	343,01 (81,97)	359,41 (76,58)
Fe 100 + NAC	340,06 (119,75)	338,45 (64,66)	408,06 (103,29)
NAC	288,68 (74,07)	400,47 (94,77)	398,61 (101,54)

*p* interacción tiempo\*tratamiento = 0,516; *p* tratamiento = 0,071 *p* tiempo <0,0001 (SNK: basal < 60 min < 240 min)

CD11b/CD18 neutrófilos (IMF)	Tiempo de diálisis		
	Basal	60 minutos	240 minutos
Placebo	294,47 (31,86)	263,03 (24,67)	272,71 (24,15)
Fe 50	323,71 (41,73)	304,01 (35,52)	265,78 (36,30)
Fe 50 + NAC	256,61 (31,51)	244,70 (28)	287,12 (35,36)
Fe 100	262,87 (39,84)	247,20 (26,32)	249,68 (33)
Fe 100 + NAC	287,83 (35,25)	281,03 (41,60)	254,06 (42,33)
NAC	262,60 (34,32)	238,91 (31,72)	276,58 (44,23)

*p* interacción tiempo\*tratamiento = 0,633 *p* tratamiento = 0,073 *p* tiempo = 0,310

TNF- $\alpha$ intracelular (IMF)	Tiempo de diálisis		
	Basal	60 minutos	240 minutos
Placebo	56,65 (3,91)	53,99 (4,68)	58,37 (5,52)
Fe 50	71,61 (6,73)	68,35 (5,90)	74,25 (6,16)
Fe 50 + NAC	81,8 (7,77)	73,91 (6,62)	72,18 (6,25)
Fe 100	71,78 (5,65)	66,04 (6,64)	68,87 (6,69)
Fe 100 + NAC	67,23 (6,14)	63,11 (6,25)	63,85 (6,28)
NAC	62,46 (5,49)	59,11 (5,38)	66,44 (6,63)

*p* interacción tiempo\*tratamiento = 0,988 *p* tratamiento = 0,053 *p* tiempo = 0,284

IL-8 intracelular (IMF)	Tiempo de diálisis		
	Basal	60 minutos	240 minutos
Placebo	37,44 (1,77)	32,98 (1,65)	34,79 (2,01)
Fe 50	43,05 (3,81)	42,98 (2,98)	41,69 (3,13)
Fe 50 + NAC	43,01 (3,41)	43,40 (3,37)	42,22 (3,30)
Fe 100	40,76 (2,99)	40,83 (2,49)	38,94 (2,49)
Fe 100 + NAC	37,29 (2,25)	39,46 (3,07)	40,31 (3,27)
NAC	37,46 (1,72)	37,82 (1,65)	36,54 (1,85)

*p* interacción tiempo\**t*to = 0,922 *p* tratamiento=0,053;EANOVA *p* *t*to 60min =0,016 (ttos con Fe >ttos sin Fe) *p* tiempo = 0,806.

Actividad respiratoria oxidativa neutrófilos (IMF)	Tiempo de diálisis		
	Basal	60 minutos	240 minutos
Placebo	456,13 (46,11)	505,29 (40,67)	458,53 (44,69)
Fe 50	498,21 (52,25)	608,55 (54,41)	577,17 (51,94)
Fe 50 + NAC	483,58 (49,41)	577,04 (53,90)	505,61 (39,72)
Fe 100	463,38 (51,11)	589,59 (52,17)	523,09 (42,19)
Fe 100 + NAC	472,85 (46,10)	531,63 (45,17)	488,14 (40,10)
NAC	413,34 (37,33)	468,12 (39,68)	433,96 (37,03)

*p* interacción tiempo\*tratamiento= 0,971 *p* tratamiento= 0,128 *p* tiempo <0,001 (Test de SNK: 60 min > basal = 240 min).

TNF- $\alpha$ plasmático (pg/mL)	Tiempo de diálisis		
	Basal	60 minutos	240 minutos
Placebo	15,07 (1,23)	15,68 (1,10)	16,23 (1,23)
Fe 50	17,17 (1,16)	19,05 (1,44)	18,86 (1,21)
Fe 50 + NAC	17,13 (1,17)	17,72 (1,29)	17,94 (1,38)
Fe 100	15,67 (1,13)	16,96 (1,16)	18,24 (1,35)
Fe 100 + NAC	15,78 (1,20)	15,88 (1,21)	17,04 (1,47)
NAC	18,01 (1,59)	19,66 (1,61)	18,58 (1,45)

*p* interacción tiempo\*tratamiento = 0,985 *p* tratamiento = 0,070 *p* tiempo = 0,060

IL-8 plasmática (pg/mL)	Tiempo de diálisis		
	Basal	60 minutos	240 minutos
Placebo	20,38 (2,01)	19,66 (2,11)	25,60 (2,91)
Fe 50	21,91 (1,86)	23,06 (1,99)	26,29 (2,57)
Fe 50 + NAC	23,32 (2,39)	24,18 (2,65)	24,63 (2,82)
Fe 100	18,59 (1,95)	21,33 (2,25)	24,36 (2,48)
Fe 100 + NAC	19,13 (1,98)	20,41 (2,07)	21,02 (2,21)
NAC	23,74 (2,16)	24,11 (2,43)	27,90 (2,92)

*p* interacción tiempo\*tratamiento = 0,749 *p* tratamiento = 0,003 *p* tiempo <0,001 (Test SNK: 240 min > basal = 60 min)

CTA (mM)	Tiempo de diálisis		
	Basal	60 minutos	240 minutos
Placebo	1,30 (0,04)	1,05 (0,05)	1,00 (0,04)
Fe 50	1,36 (0,06)	1,11 (0,07)	1,06 (0,06)
Fe 50 + NAC	1,53 (0,06)	1,23 (0,07)	1,18 (0,05)
Fe 100	1,42 (0,07)	1,03 (0,05)	1,06 (0,05)
Fe 100 + NAC	1,47 (0,06)	1,22 (0,06)	1,23 (0,05)
NAC	1,39 (0,07)	1,32 (0,07)	1,38 (0,06)

*p* interacción tiempo\*tratamiento = 0,091 *p* tratamiento <0,001 (Test SNK: ttos con NAC> sin NAC)  
*p* tiempo <0,001 (SNK: basal >60 min=240 min)

MDA (μM)	Tiempo de diálisis		
	Basal	60 minutos	240 minutos
Placebo	8,37 (0,59)	8,19 (0,62)	9,33 (0,71)
Fe 50	7,73 (0,63)	8,54 (0,72)	9,22 (0,75)
Fe 50 + NAC	7,65 (0,73)	7,74 (0,96)	7,17 (0,60)
Fe 100	6,79 (0,58)	8,90 (0,78)	8,46 (0,76)
Fe 100 + NAC	7,89 (0,62)	9,57 (0,68)	8,92 (0,72)
NAC	7,70 (0,67)	8,00 (0,70)	7,94 (0,66)

*p* interacción tiempo\*tratamiento = 0,512 *p* tratamiento = 0,057;E ANCOVA *p* tto 60min =0,041 (Fe50, Fe100+NAC y Fe100 > NAC, Fe50+NAC y placebo); *p* tto 240min =0,040 (placebo, Fe 50, Fe 100+NAC y Fe100 > NAC y Fe50+NAC)  
*p* tiempo = 0,028 (Test SNK: (240 min ≈ 60 min) > basal)

Glutation (N= 17) (μM)	Tiempo de diálisis		
	Basal	60 minutos	240 minutos
Placebo	6,90 (0,54)	6,86 (0,54)	7,35 (0,74)
Fe 50	7,43 (0,60)	7,90 (0,77)	7,97 (0,59)
Fe 50 + NAC	9,18 (0,81)	9,45 (0,95)	9,99 (1,67)
Fe 100	8,36 (1,03)	9,39 (0,94)	10,18 (0,89)
Fe 100 + NAC	8,39 (0,70)	10,52 (1,21)	9,06 (0,78)
NAC	9,04 (0,65)	8,70 (0,84)	8,40 (0,94)

*p* interacción tiempo\*tratamiento = 0,997 *p* tratamiento = 0,351 *p* tiempo = 0,672

ICAM-1s (ng/mL)	Tiempo de diálisis		
	Basal	60 minutos	240 minutos
Placebo	327,71 (16,91)	327,88 (16,85)	332,85 (16,82)
Fe 50	346,62 (15,24)	339,87 (13,71)	365,41 (14,07)
Fe 50 + NAC	344,10 (14,38)	343,80 (14,72)	365,13 (16,31)
Fe 100	344,51 (14,74)	356,49 (16,42)	370,25 (17,53)
Fe 100 + NAC	327,91 (15,5)	342,62 (18,60)	369,07 (20,44)
NAC	359,79 (18,77)	344,53 (19,00)	364,18 (15,95)

*p* interacción tiempo\*tratamiento = 0,875 *p* tratamiento = 0,034 *p* tiempo <0,001 (Test de SNK: 240 min > (basal = 60 min))

FvW (UI/mL)	Tiempo de diálisis		
	Basal	60 minutos	240 minutos
Placebo	1,84 (0,12)	1,81 (0,13)	2,13 (0,18)
Fe 50	1,80 (0,17)	1,97 (0,15)	2,06 (0,15)
Fe 50 + NAC	1,89 (0,14)	1,90 (0,13)	2,08 (0,14)
Fe 100	1,88 (0,14)	1,92 (0,13)	2,29 (0,17)
Fe 100 + NAC	1,89 (0,14)	1,97 (0,14)	2,15 (0,13)
NAC	1,88 (0,12)	1,93 (0,13)	2,05 (0,13)

*p* interacción tiempo\*tratamiento = 0,928 *p* tratamiento = 0,684 *p* tiempo <0,001 (Test de SNK: 240 min > (basal = 60 min))

**DISCUSIÓN**

Con la hemodiálisis (HD) se observó un aumento en la expresión monocitaria de CD11b/CD18 y en los niveles de IL-8 soluble. Hay descritos aumentos post-diálisis de CD11b/CD18 en monocitos con membranas de cuprofan y polisulfona. En nuestro caso el aumento se observó ya en la 2ª hora de HD y en paralelo con el descenso en nº de monocitos (secuestro monocitario). Se ha descrito disminución de IL-8 soluble en HD atribuida a su eliminación por las características de la molécula (peso molecular y conformación globular) y dependiente de la concentración inicial. En este estudio el aumento observado, no descarta que haya habido eliminación (no se determinó) pero plantea que hubo producción que superó la eliminación, y una fuente potencial pudo ser el monocito. Respecto a parámetros de estrés oxidativo y en concordancia con estudios previos, encontramos un aumento en la actividad respiratoria oxidativa en neutrófilos, una disminución de la CTA posiblemente por la eliminación de ácido úrico durante la HD y un aumento en los niveles de MDA. En cuanto al aumento de MDA aunque estudios previos han descrito también descensos, el aumento se ha relacionado como en nuestro caso con membranas porosas como la polisulfona, que podría eliminar cofactores importantes para enzimas antioxidantes. Al final de la HD se apreció un aumento en marcadores de activación endotelial (ICAM-1s y FvW). En cuanto al ICAM-1s, los resultados previos son pocos y heterogéneos, pero podría relacionarse su aumento con mediadores como la IL-8 y su efecto sobre el endotelio e incluso monocito. La fuente potencial del FvW podría ser el endotelio teniendo como estímulo factores como los ROS generados durante la HD y/o el potencial papel de la heparina de bajo peso molecular utilizada en HD sobre las plaquetas.

Respecto al efecto agudo del Fe sacarosa i.v. hemos encontrado que conlleva un aumento en la producción de IL-8 intracelular monocitaria tras estimulación. Este efecto no ha sido descrito hasta el momento y su confirmación permitiría disponer de un nuevo marcador biológico de efectos asociados al tratamien-

to con FeIV. Además el Fe sacarosa i.v. determina un aumento en los niveles de MDA que es adicional al de la HD, a los 60 min de iniciarlo y equiparable al de ésta a los 240 min. Este efecto del FeIV ya había sido descrito, no depende de la dosis administrada y se puede neutralizar con NAC (2g) en las dosis de Fe50. Posiblemente con dosis mayores de NAC se podrá compensar la dosis de Fe100. La administración exclusiva de NAC fue capaz de compensar tanto el descenso en la CTA como el aumento del MDA de la HD.

**CONCLUSIONES**

La HD conlleva cambios en células (monocitos y neutrófilos) implicados en procesos inflamatorios. Estas alteraciones, de carácter fundamentalmente fenotípico en monocitos, por aumento de la expresión de la integrina  $\beta 2$  CD11b/CD18, y funcional en neutrófilos, con incremento de la actividad respiratoria oxidativa, pueden considerarse marcadores de activación celular. Además la HD determina un incremento en el estado oxidativo, con descenso de la CTA y aumento de MDA, (producto de peroxidación lipídica) y un aumento de factores reconocidos como marcadores de disfunción endotelial (ICAM-1s y FvW). El incremento de IL-8 con la HD, de acuerdo con nuestros resultados podría corresponder al monocito puesto que hemos objetivado signos de activación celular. Respecto a un posible origen endotelial sólo podría inferirse indirectamente.

La administración de FeSalV en HD induce, de forma diferenciable, respecto al tratamiento de HD, un aumento en la producción de IL-8 monocitaria intracelular tras estimulación y un efecto oxidativo adicional, no dependiente de la dosis de Fe administrada, y transitorio, puesto que al final de la sesión éste era semejante al debido a la HD.

El tratamiento con NAC IV (2 g) previo al Fe neutralizó el efecto oxidativo (incremento de la concentración de MDA) asociado a dosis menores de Fe (50 mg) y con independencia de la administración o no de Fe, compensó el incremento en el estado oxidativo asociado a HD.

## Experiencias de los pacientes, familiares y enfermeras sobre la recidiva del cáncer

N. Canga<sup>1</sup>, C. García Vivar<sup>1</sup>, I. Serrano<sup>1</sup>, R. Vera<sup>2</sup>, P. Tina<sup>2</sup>, R.M. León<sup>3</sup>

1. Departamento de Enfermería Comunitaria y Materno-Infantil. Universidad de Navarra.

2. Servicio de Oncología. Hospital de Navarra.

3. Unidad de Hospitalización. Clínica Universitaria.

### FUNDAMENTO

La supervivencia del cáncer está aumentando por lo que las personas que han padecido la enfermedad viven más, situación que conlleva paralelamente a que los supervivientes de cáncer puedan sufrir una recidiva de la enfermedad. La recidiva del cáncer ha sido descrita como una de las fases más estresantes del proceso oncológico, incluso más estresante que el diagnóstico inicial de cáncer. A pesar de la situación angustiosa del paciente y su familia, existe escaso conocimiento sobre el fenómeno de recidiva desde una perspectiva psicosocial. El avance en la investigación oncológica está permitiendo que se conozcan aspectos relevantes para el manejo físico de la recidiva del cáncer. Sin embargo, existe insuficiente conocimiento sobre el manejo psicológico, social y espiritual de la recidiva. El hecho de que exista mayor probabilidad de padecer una recidiva debido a las altas tasas de supervivencia del cáncer pone de manifiesto la necesidad de que los profesionales de enfermería, que generalmente son los que comparten más de cerca las emociones del enfermo y su familia, conozcan cuál es el impacto emocional de la recidiva en las familias que se enfrentan al cáncer. Más allá de los aspectos biomédicos de la recidiva, que no cabe duda son de gran relevancia, los cuidados centrados en la persona y sus emociones tiene por objeto comprender cómo se interpreta la situación de enfermedad, identificar los mecanismos de afrontamiento a la enfermedad, y finalmente utilizar los recursos de apoyo necesarios para ayudar al paciente y la familia a adaptarse a esa situación angustiosa. El propósito de esta investigación es conocer las vivencias de las familias ante una recidiva del cáncer y las experiencias de las enfermeras que cuidan de estas familias. Pensamos que una completa información sobre los aspectos psicosociales que el paciente y su familia vivencia en la fase de recidiva así como un conocimiento sobre las propias emociones y reacciones que esta situación genera a las enfermeras, podrán ayudar a mejorar el cuidado de enfermería, y por consiguiente mejorar la asistencia sanitaria en los servicios de oncología.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio cualitativo transversal basado en la metodología de grounded theory. El estudio se llevó a cabo en tres unidades oncológicas de la Clínica Universitaria de Navarra y en el Hospital de Día del Hospital de Navarra. La entrevista fue el método principal de recogida de datos. La muestra se compuso de 15 pacientes con un diagnóstico de recidiva del cáncer, 13 de sus familiares y 14 enfermeras de ambas instituciones. La recogida y el análisis de datos se basaron en

el método comparativo constante de Glaser y Strauss (1967). Para ayudar con el análisis de datos, se utilizó NUD\*IST, un software para la organización y exploración de datos cualitativos.

### Resultados

El diagnóstico de recidiva representa una nueva crisis para el paciente y sus familiares. Las familias interpretan la recidiva como un suceso angustioso y de gran trascendencia, principalmente porque pone nuevamente un límite a la supervivencia de la vida del paciente. Este estudio además evidencia el profundo impacto que tiene la recidiva sobre todos los miembros de la familia, observando que algunos esposos vivencian un sufrimiento mayor que el expresado por los propios pacientes. En este contexto, las enfermeras se contagian de las emociones de las familias, situación que suele conllevar un sentimiento de impotencia y el reto de apoyar emocionalmente a las familias. Por otro lado, el análisis de datos revela la importancia del concepto de desmoralización en la experiencia de recidiva. A diferencia de la literatura, se propone que la desmoralización tras una recidiva no se asocia tanto con morbilidad psiquiátrica sino con una reacción emocional basada en una combinación de miedos pasados, sufrimiento presente e incertidumbre futura. La mayoría de las familias expresan la tensa espera que sufrieron durante la fase de supervivencia debido al miedo a una posible recaída. Cuando se produce la recidiva, se confirman los peores temores. Las emociones del pasado se vuelven más intensas y brotan emociones de agotamiento físico y emocional, temor a lo desconocido y desconfianza en la efectividad de los tratamientos, además de miedo a una posible muerte cercana. Con respecto al cuidado de enfermería, los sentimientos de desmoralización de las familias junto con la falta de tiempo y conocimientos escasos en psico-oncología conllevan a que las enfermeras identifiquen el cuidado en esta fase como un gran reto. Finalmente, la situación de recidiva estimula respuestas de afrontamiento en las familias. Las familias tratan de adaptarse a la nueva situación utilizando recursos tanto individuales, incluyendo la búsqueda personal de significado, como sociales, incluyendo la red natural de apoyo que es la familia y el sistema terapéutico de enfermería.

### DISCUSIÓN

El reto de la enfermería en la práctica clínica es explorar la realidad emocional de los pacientes y familiares que se enfrentan a una recidiva del cáncer e identificar la naturaleza del sufrimiento de la familia. A la fase de lucha en un intento de adaptación a la recaída

## NOTAS INFORMATIVAS

de la enfermedad, se combina otra de desmoralización. Cabe recordar que el objetivo de la enfermería es el cuidado de la persona y su familia y no el curar y la enfermedad. Por lo tanto, un cuidado holístico, que incluya al paciente y su familia, es necesario en la fase de recidiva. Este estudio propone un modelo de cuidado basado en un enfoque que explore las vivencias

pasadas de las familias sobre el cáncer, identifique el tipo de sufrimiento que manifiesta la familia durante la fase de recidiva, y maneje los sentimientos de desmoralización tras una recaída de la enfermedad. Pensamos que este enfoque, aunque desafiante para el equipo de enfermería, puede fomentar un cuidado más armónico en los servicios de oncología.