Revista Atalaya Medica nº 8 / 2015
Pág. 13-20



Original entregado 05/11/2015 Aceptado 27/11/2015

# EPIDEMIOLOGIA, TRANSMISION, PATOGENICIDAD DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Dr. Emilio Garza Trasobares[1] / Dr. Alejandro González Álvarez[2] / Dra. Victoria Caballero Pérez[3] / Dr. Francisco Rodilla Calvelo[2] / Dña. Verónica Gimeno-Hernández Garza[4] / Dra. Mayte Botella Esteban[1]

[1] Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Obispo Polanco. Teruel
[2] Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel
[3] Servicio de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel
[4] Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

## RESUMEN

La hepatitis C en España tiene una prevalencia estimada en torno al 1,5%, siendo difícil conocer la incidencia real porque con frecuencia pasa inadvertida y no se notifican todos los casos a los servicios de prevención. Es responsable del 50% de las muertes por cirrosis y del 70% de las muertes por hepatocarcinoma.

Se transmite principalmente por vía parenteral, por exposición percutánea o de las mucosas a sangre o hemoderivados infectados. Otras formas de transmisión menos frecuentes son la vía sexual, vía vertical en el parto, consumo de drogas vía endonasal y contactos percutáneos inadvertidos en el área intrafamiliar.

La prevención primaria consiste en reducir el riesgo de exposición al virus C. Se debe realizar cribado del mismo a todos los grupos de población expuestos al potencial riesgo de infección, tanto desde la atención primaria como desde la especializada.

## PALABRAS CLAVE

HCV, epidemiología, transmisión, patogénesis

## *HEPATITIS C VIRUS EPIDEMIOLOGY, TRANSMISSION AND PATHOGENESIS*

## ABSTRACT

Hepatitis C in Spain has an estimated prevalence around 1,5%, being difficult to determinate the actual incidence because is often goes undetected and all cases prevention services are not reported. It is responsible for 50% of deaths from cirrhosis and 70% of deaths from liver cancer.

It is spread mainly by parenteral via, by percutaneous or mucosal exposition blood or blood products infected. Other less common forms of transmission are sexual transmission, via vertical childbirth, drug use via endonasal and percutaneous contact unnoticed in the family area. Primary prevention is to reduce the risk of exposure to C virus. Screening should be performed for all population groups exposed to the potential risk of infection, both from primary care and specialized.

## KEY WORDS

HCV, epidemiology, transmission, pathogenesis

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud de primera magnitud en Europa y especialmente en los países mediterráneos, donde las tasas de prevalencia oscilan entre el 1-3%. Es la primera causa de enfermedad hepática terminal y una de las principales indicaciones de trasplante hepático. La recurrencia de la infección en el órgano trasplantado y un curso más agresivo y acelerado hacen que los resultados a medio plazo del trasplante hepático sean peores que los observados en cirrosis de otras etiologías.

El VHC se divide en 6 genotipos y más de 30 subtipos, siendo el genotipo 1 (principalmente 1b) el más frecuente en Europa con una prevalencia aproximada del 70%, seguido del genotipo 3. En España, el genotipo 4 es el tercero en frecuencia, siendo el genotipo 2 el más infrecuente. El genotipo del VHC, si bien no condiciona una evolución clínica diferente de la hepatitis C crónica, sí que influye en la respuesta al tratamiento antiviral.

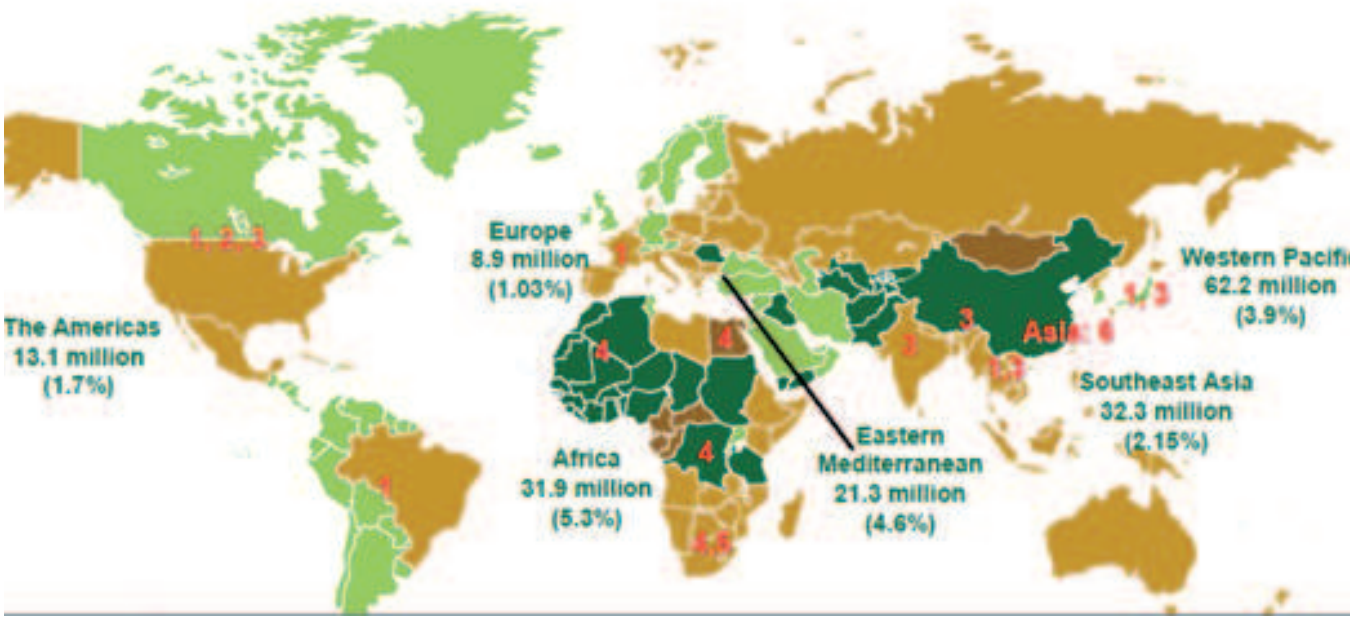



Fig. 1. Prevalencia y distribución de los genotipos del VHC a nivel mundial.

World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence: update 2003. Farci P, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:103-126.

## ESTRUCTURA DEL VHC Y GENOMA

El VHC es un virus RNA mono-catenario, de polaridad positiva, con un genoma de 9,5 Kb que codifica una poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos de longitud y con una muy alta tasa de replicación viral. Presenta una cápside proteica, una envoltura y pertenece a la familia *Flaviviridae*.

El segmento N-terminal de la poliproteína corresponde a los componentes estructurales del virus (core, E1, E2 y p7) necesarios para la formación de la cápside, envoltura y elementos para el ensamblaje del virion. El segmento C-terminal contiene las proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), las cuales representan la actividad serín proteasa o polimerasa viral.

## EPIDEMIOLOGIA

### Estimación de la magnitud global del problema

La infección por el VHC constituye un problema de salud pública a nivel mundial que afecta a más de 185 millones de personas según datos actualizados de la OMS, lo que supone aproximadamente el 3% de la población general[1]. La distribución geográfica no es homogénea, siendo la prevalencia mayor en Asia central y del este, norte de África y Oriente Medio. Los países que presentan una prevalencia más alta son Egipto: 15% de su población, estando más de la mitad de los nacidos antes de 1962 infectados, seguido de Pakistán: 4,8% y China: 3,2%[2].

Los diferentes genotipos del VHC no son exclusivos de regiones geográficas concretas, no obstante las prevalencias que presentan cada uno de ellos en las distintas zonas a nivel mundial si que muestran diferencias significativas (Fig. 1)

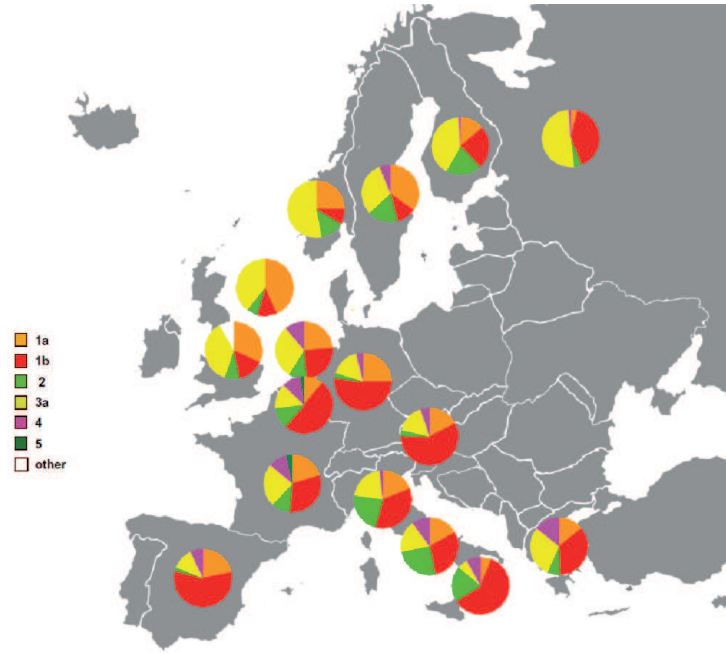



Fig. 2. Distribución de los distintos genotipos en Europa.

Esteban J, et al. Journal of Hepatology 2008;48:148-162.

La incidencia anual estimada a nivel mundial es de 3 a 4 millones de casos nuevos y la mortalidad anual por enfermedad hepática relacionada con la infección se estima entre 350.000 a 500.000 personas al año[1].

En el continente europeo hay una gran variación en la prevalencia de la infección entre los diferentes países, siendo esta mayor en los países del sur y del este de Europa, mientras que las áreas con una menor prevalencia se encuentran en paises nórdicos como Suecia o Finlandia[3]. Asimismo hay una considerable variación en la distribución de los genotipos del VHC, siendo globalmente el genotipo 1 el predominante, pero por ejemplo en Reino Unido y Dinamarca existe un predominio del genotipo 3[4].

## Estimación en España

En España no existen programas de cribado poblacional por lo que es difícil conocer la prevalencia actual de la infección por VHC. Datos recientes muestran unas cifras de prevalencia de anticuerpos (Ac) antiVHC en población adulta del 1,7%, con una prevalencia de la viremia del 1,2 % lo que correspondería en valores absolutos a unas cifras de 688.000 adultos con Ac y de ellos 472.000 virémicos. Los genotipos más frecuentes son 1b: 43,8%; 1a: 25,5%; 3: 19,6% [5-6].

En nuestro país la prevalencia por debajo de los 20 años es muy baja y existen dos picos según edades: el primero en pacientes nacidos entre los años 1956-1971, que podría estar relacionado con el uso de drogas por vía parenteral (UDVP) y un segundo pico en pacientes nacidos antes de 1946, en relación con el empleo de jeringuillas no desechables o transfusiones de sangre o hemoderivados antes de establecer el cribado sistemático del virus en sangre en 1990. El grupo poblacional de edad intermedia de 45-65 años habría estado menos expuesto a factores de riesgo, dada la menor utilización de DVP y la utilización de material sanitario de inyección desechable[7].

Detección de marcadores en las donaciones de sangre: A partir de 2002 se aplica la tecnología de amplificación de nucleótidos para la detección del virus con lo que la transmisión del VHC por transfusiones de hemoderivados es prácticamente inexistente, así durante el periodo desde 2007 a 2013 no se ha notificado ningún caso de transmisión del VHC ligado a transfusión.

Existen diferencias en la prevalencia de Ac entre las distintas regiones, siendo más elevada en las industrializadas como Madrid o Cataluña y menor en las de predominio de zonas rurales como La Rioja o Asturias.

Variables como ingreso hospitalario, cirugía, transfusión, uso de DVP, tatuajes o procedimientos dentales han sido relacionados con la infección (8,9). Actualmente una proporción importante de los nuevos casos se debe a transmisión nosocomial[7].

Estudios efectuados en población inmigrante en nuestro país muestran tasas elevadas de prevalencia entre los asiáticos: 15,3% y los subsaharianos: 8,6-17%; mientras que en los latinoamericanos es inferior a la de la población autóctona[7].

Datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica indican una reducción progresiva de la prevalencia del VHC en España a lo largo de los últimos años debida a la disminución de los factores de riesgo como uso compartido de jeringuillas y control de las donaciones de hemoderivados. A pesar de ello es previsible que aumente el número de pacientes con enfermedad hepática avanzada debida al VHC ya que es probable que casos hasta ahora no diagnosticados lo sean a raíz de aparecer algunas de las complicaciones de la hepatopatía crónica[7].

El genotipo más frecuente en España es el 1b, si bien la tendencia parece ser hacia una mayor dispersión de genotipos, sobre todo en el grupo con antecedentes de UDVP, en el que se encuentran dos subtipos predominantes, el 1a: 30,4% y el 3a: 26,7% [10].

El estudio DisHcovery describe de forma detallada los diferentes perfiles de los pacientes en nuestro país. La mayoría de ellos están infectados por el genotipo 1b, tienen una fibrosis avanzada y han fracasado, en el momento de recogida de estos datos, a tratamiento previo siendo o bien respondedores nulos o recidivantes principalmente. La mayoría de pacientes no tratados, naives o con fracaso a tratamiento previo, estaban a la espera de las nuevas opciones terapéuticas con antivirales orales de acción directa[11]. Esta si-

tuación habrá cambiado en la actualidad, cuando han sido comercializados nuevos fármacos antivirales y se han ampliado las indicaciones del tratamiento antiviral, recogidas en el Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud[12].

Según el estudio señalado la infección por VHC representa la primera causa de cirrosis hepática, siendo responsable del 50% de los transplantes hepáticos y del 70-80% de los casos de hepatocarcinoma. Las manifestaciones extrahepáticas se dieron en un 6,7% de casos, destacando entre ellas las alteraciones tiroideas, la crioglobulinemia mixta esencial y la positividad a autoanticuerpos[11].

En otro estudio se señala que la razón más frecuente para no iniciar tratamiento antiviral con triple terapia con un inhibidor de proteasa de primera generación, que en la actualidad han dejado de utilizarse por sus efectos secundarios, fue la no decisión del paciente por la falta de comprensión del tratamiento, o bien el miedo a los efectos adversos del mismo o por problemas familiares o laborales, si bien destacan que en un número considerable de casos el tratamiento se retrasó a la espera de que los nuevos fármacos antivirales estuviesen disponibles, asumiendo que tienen una mayor eficacia y una menor toxicidad. La probabilidad de iniciar tratamiento se asoció con un mayor nivel educativo, con la fibrosis avanzada y la disponibilidad de unidades más especializadas para controlar los tratamientos antivirales[13].

### Coinfección VHC-VIH

Las diferentes guías recomiendan realizar el cribado de Ac anti-VHC en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se estima que hay 4-5 millones de personas en el mundo coinfectadas. Globalmente entre un 20-25% de las personas infectadas por el VIH presentan también infección por el VHC [14]. Depende sobre todo de los antecedentes de UDVP, variando las cifras según se estudien distintas zonas geográficas[15]. Ambos virus comparten vías de transmisión aunque su capacidad infectiva es diferente, siendo mayor la del VHC por vía parenteral mientras que por vía sexual lo es la del VIH.

Debido al aumento de la supervivencia en las personas infectadas por VIH tras el inicio del TARGA, la coinfección por VHC es causa frecuente de mortalidad de estos pacientes en los países desarrollados[15]. La hepatitis C presenta una evolución acelerada en los pacientes coinfectados, con una progresión más rápida a la cirrosis. Una vez instaurada esta, tiene una evolución más rápida y una menor supervivencia tras la aparición de descompensaciones.

De forma paralela a la disminución de UDVP se produce también un descenso en las cifras de coinfectados, con una incidencia de alrededor del 20% en los nuevos pacientes infectados por el VIH.

### Coinfección VHC-VHB

Se detecta con una mayor frecuencia en zonas endémicas de infección por el virus de la hepatitis B (VHB), sobre todo determinadas zonas de Asia y Africa subsahariana. La evolución en la fibrosis es más rápida en estos pacientes y también es mayor la incidencia de hepatocarcinoma (16). Mientras que la carga del VHC aumenta tras la infección con el VIH, por el contrario hay una disminución en la replicación del VHC tras una hepatitis aguda por VHB.

5. Infección por VHC en Instituciones Penitenciarias

La evolución de la prevalencia tanto del VIH como del VHC ha sido descendente desde los años noventa hasta la actualidad. El 87,5% de los internos VIH positivos están coinfectados por el VHC y a su vez el 26,8% de los internos con VHC están coinfectados por el VIH.

## TRANSMISION DE LA INFECCION

### Mecanismos de transmisión

El VHC se transmite principalmente por vía parenteral, por la exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados. Se ha vinculado la transmisión con:

- UDVP, por el uso compartido de agujas y jeringuillas.
- Transfusión de sangre o uso de hemoderivados, con anterioridad a proceder a la detección

sistemática del virus.

• Reutilización o esterilización inadecuada de material sanitario. La transmisión nosocomial supondría hasta el 25% de los casos y se debe al incumplimiento de las normas en procedimientos quirúrgicos y diagnósticos invasivos[17].

• Accidentes biológicos, especialmente por pinchazos con agujas utilizadas de pacientes infectados.

• Tatuajes, piercings y otros procedimientos como acupuntura y mesoterapia.

• Otras formas de transmisión mucho menos frecuentes son: por vía sexual, por vía vertical en el parto, por consumo de drogas vía endonasal y por contactos percutáneos inadvertidos en el área intrafamiliar.

### Grupos de población expuestos al riesgo de infección

• Personas con antecedentes de UDVP, grupo en el que las reinfecciones no son infrecuentes.

• Receptores de hemoderivados infectados, antes de la detección sistemática del VHC.

• Pacientes sometidos a intervenciones o procedimientos invasivos, cuando ha habido incumplimiento de las normas de profilaxis de la infección.

• Niños nacidos de madres infectadas. El riesgo de transmisión se estima en 4-8%, aumentando al 17-25% en el caso de madres coinfectadas con el VIH. El riesgo de transmisión está en parte relacionado con el nivel de viremia de la madre. El tratamiento antiretroviral reduce significativamente el riesgo de transmisión también del VHC. El diagnóstico en el recién nacido requiere la determinación del RNA viral. La transmisión principalmente ocurre en el parto, pero también es posible intraútero. El tipo de alumbramiento, vaginal o por cesárea, no se correlaciona, al igual que la práctica de amniocentesis, con un mayor riesgo en la transmisión. Por el contrario un trabajo de parto prolongado se asocia con un incremento del riesgo. No hay evidencia de que la lactancia constituya un riesgo de infección; se deberá evitar no obstante si la madre tuviese grietas en los pezones, sangrado, al igual que si tuviera una elevada carga viral. El recién nacido puede aclarar el virus espontáneamente, lo que ocurre con más frecuencia si posee un genotipo CC de la IL28B (18).

• Personas cuyas parejas sexuales están infectadas por el VHC, aunque la transmisión es infrecuente entre parejas heterosexuales. El riesgo de transmisión está en gran medida ligado a la existencia de coinfección con el VIH, y sobre todo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres[1]. También es mayor si coinciden enfermedades de transmisión sexual y si son múltiples las parejas sexuales.

• Personas con infección por el VIH, puesto que ambos virus comparten vías de transmisión.

• Personas que comparten material al consumir drogas por vía endonasal.

• Personas que se hayan realizado tatuajes, piercings u otros procedimientos que utilizan instrumental punzante como acupuntura o mesoterapia, sin control sanitario adecuado.

• Trabajadores sanitarios expuestos a procedimientos que supongan riesgo biológico.

### ¿Cuándo se debe realizar cribado del VHC?

- Antecedentes de UDVP y por vía endonasal.
- Transfusiones de hemoderivados antes de 1992.
- Personas VIH positivo y VHB positivo.
- Pareja sexual de VHC positivo.
- Hijos de madre VHC positiva.
- Convivientes con personas con VHC positivo.
- Personas con transaminasas elevadas.
- Tatuajes, piercings, acupuntura, mesoterapia realizados sin el adecuado control sanitario.
- Trabajadores sanitarios expuestos.
- Hemodiálisis.
- Relaciones sexuales de riesgo.
- Casos expuestos a un brote detectado de infección nosocomial.
- Internos en instituciones penitenciarias.

## PATOGENICIDAD DEL VHC

### Daño hepático inmuno-mediado

La respuesta inmune precoz producida por la infección consiste en la producción de interferón, que no suele ser suficiente para erradicar la infección. Semanas después de la exposición al VHC se detectan linfocitos T CD8+, VHC específicos, que son los predominantes en el infiltrado linfo-mononuclear y producen una mayor eliminación del virus. Linfocitos CD8+, y también CD4+, que son específicos para los diferentes antígenos del VHC estructurales y no estructurales.

No queda claro, no obstante, por qué motivo la respuesta inmune no elimina la infección en un porcentaje tan elevado de pacientes.

La fibrosis, en el contexto de esta infección crónica, se desarrolla merced a la producción por las células del infiltrado inflamatorio de citoquinas, capaces de activar las células estrelladas hepáticas, productoras de colágeno. Algunas proteínas virales pueden producir daño celular, estrés oxidativo, esteatosis y activar las células estrelladas directamente, sin intervención de la respuesta inflamatoria, no quedando aclarados tampoco los mecanismos por los que esto se produce[18].

### Alteración del metabolismo lipídico

La infección viral se asocia a esteatosis, necesitando de los lípidos para la replicación y ensamblaje viral. La esteatosis es más frecuente y severa en pacientes con el genotipo 3. Existe una alteración en la secreción de lipoproteínas, con niveles de apolipoproteína B y colesterol disminuidos que pueden normalizarse con el tratamiento antiviral eficaz, que tiende a disminuir también la esteatosis.

### Manifestaciones extrahepáticas

Se han descrito varias y pueden incrementar la morbilidad de esta infección crónica. La crioglobulinemia mixta es un trastorno linfoproliferativo caracterizado por la producción y depósito de complejos inmunes formados por inmunoglobulinas; tanto el anti-VHC como el RNA VHC se concentran en el crioprecipitado. Los complejos tienden a depositarse en vasos de pequeño y mediano calibre, pueden afectar al riñón produciendo glomerulonefritis membranoproliferativa. Otra consecuencia, a un mayor plazo de tiempo, es el linfoma de células B no Hodgkin.

El metabolismo de la glucosa se ve alterado desde estadios precoces de la infección por VHC, la respuesta al tratamiento antiviral no se ve afectada por esto y, por otra parte, la erradicación viral disminuye el riesgo de desarrollar una diabetes tipo 2[18].

## PREVENCION

### Objetivos de la vigilancia epidemiológica

• Identificar los casos de infección aguda, así como describir los factores de riesgo, para controlar la transmisión. Investigar los brotes tanto en el ámbito de la asistencia sanitaria como los relacionados con prácticas de riesgo.

• Monitorizar la evolución temporal de los casos de nuevo diagnóstico y sus características epidemiológicas. Disminuir la morbimortalidad causada por el VHC en la población.

### Prevención primaria

Tiene la finalidad de reducir la incidencia de la infección. No existe vacuna para la profilaxis de la infección. La prevención primaria consistirá en reducir el riesgo de exposición al VHC, sobre todo en los grupos de mayor riesgo, mediante las siguientes intervenciones:

• Eliminación segura de los objetos afilados y desechos contaminados, material no reutilizable, en el ámbito sanitario.

• Limpieza segura (esterilización, desinfección) de equipos e instrumental médico-quirúrgico.

• Análisis de la sangre donada.

• Formación del personal sanitario.

• No compartir material en UDVP y por vía endonasal.

• Utilizar métodos barrera en las relaciones sexuales de riesgo.

### Prevención Secundaria

Buscando activamente el diagnóstico precoz, tanto desde la atención primaria como desde la especializada, en las poblaciones de riesgo.

A pesar de que la incidencia de la infección por el VHC se está reduciendo, la carga de la enfermedad, por lo que se refiere a los casos de cirrosis y sus complicaciones, se incrementará en los próximos años, entre otras causas por un diagnóstico tardío de la infección[19]. Lograr diagnosticar la infección precozmente supone un beneficio tanto desde el punto de vista individual como de salud pública.

### Prevención de la morbimortalidad derivada de la infección crónica

Con la intención última de lograr la erradicación de la infección viral, idealmente y, en cualquier caso, enlentecer en lo posible la evolución de la hepatopatía, mejorando el pronóstico de la misma.

- Tratamiento antiviral.
- Inmunización contra las hepatitis A y B.
- Desaconsejar el consumo de alcohol.
- Vigilar las reinfecciones en UDVP (20).

La reinfección por el VHC es posible en las personas que tienen un alto riesgo de exposición al virus. Pueden reinfectarse tanto aquellos que ya lograron eliminar una infección previa como los que están albergando actualmente una infección crónica. En este caso, cuando sucede por una cepa de distinto tipo o subtipo, pueden darse infecciones persistentes mixtas, debidas a dos cepas virales diferentes.

## CONCLUSIÓN

El diagnóstico precoz de la infección por VHC supone un beneficio tanto desde el punto de vista individual como de salud pública. Los modelos con estrategias basadas en un incremento del número de diagnósticos de la infección y en el tratamiento con fármacos antivirales de acción directa predicen un escenario con reducción de la carga de enfermedad por VHC a partir de unos 15 años.

El principal problema que se plantea actualmente para los Sistemas de Salud de los distintos países es el elevado coste del tratamiento, lo que lleva a realizar planes de actuación para abordar esta infección, dada su importante prevalencia, que seguramente es superior a la estimada por infradiagnóstico y no notificación de la totalidad de los casos a los servicios de prevención. Por ello es importante conseguir un aumento en el cribado desde atención primaria, así como en el número de casos diagnosticados y tratados.

## BIBLIOGRAFÍA


1. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014. Disponible http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/eu/.
2. Muñoz-Gómez JA, Salmerón J. Prevalence of hepatitis B and C in Spain. Further data are needed. Rev Esp Enferm Dig 2013, 105,5, 245-48.
3. Vietri J et al. The burden of hepatitis C in Europe from the patients perspective: a survey in 5 countries. BMC Gastroenterol 2013, 13-16.
4. Dore GJ et al. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Word) J Viral Hepat 2014, 21 82) 1-4.
5. Gower E et al Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2014 vol.61, 545-557.
6. Bruggmann P et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. Journal of Viral Hepatitis 2014,21, suppl 1, 5-33.
7. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. Med Clin (Barc) 2006, 127 (3) 113-7.
8. Sola R et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. Med Clin (Barc) 2002, 119, 90-5.
9. Calleja Panero JL et al. Prevalence of viral hepatitis (Band C) serological markers in healthy working population. Rev Esp Enferm Dig 2013, 105, 249-54.
10. Touceda S et al. Prevalencia de genotipos del virus de la hepatitis C en el área de El Ferrol (La Coruña). Enferm Infecc Microbiol Clin 2002 20(5) 200-4.
11. Buti M et al. Estudio DisHcovery: perfil clínico, manejo y seguimiento de los pacientes con hepatitis C crónica en hospitales españoles. XXXVIII Congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid 20-22 de febrero 2013. Póster 86.
12. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 20 Febrero 2015.
13. Crespo J et al. Barriers to HCV treatment in the era of triple therapy: A prospective multicenter study in clinical practice. Liver Int 2014.
14. The Global burden of hepatitis working group. Global burden of disease for Hepatitis C, J Clin Pharmacol 2004, 44, 20-29.
15. Soriano V et al. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis vírica. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011, 29(9) 691-701.
16. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. ANRS.AFEF. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l´hépatite B ou de l´hépatite C. Rapport de recommandations 2014.
17. Martínez-Rebollar M et al. Estado actual de la hepatitis aguda C. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011, 29(3) 210-215.
18. Negro F. Hepatitis C virus epidemiology, pathogenesis, diagnosis and natural history. Zeuzem S, Afdhal NH. www.inpractice.com 2015.
19. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid 2013.
20. Andrew Hill. Effects of sustained virological response on the risk of liver transplant, hepatocelullar carcinoma, death and reinfection: meta-analysis of 129 studies in 34.563 patients with hepatitis C infection. AASLD, Boston 10th Nov 2014 (abstract 44).

Revista Atalaya Medica nº 8 / 2015
Pág. 21-31



Original entregado 18/11/2015 Aceptado 27/11/2015

# FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES Y EN LA ESTANCIA HOSPITALARIA TRAS UNA APENDICECTOMÍA

Dª Sara Castel Feced
Escuela Universitaria de Enfermería.Teruel. Trabajo Fin de Grado 2014-2015
Dirigido por D. Antonio Minguillón Serrano

## RESUMEN

Introducción. la apendicitis es sufrida por entre el 5 y el 15% de la población en algún momento de su vida y es la primera causa de abdomen agudo y de la cirugía mayor de urgencia. La presencia de complicaciones es frecuente, y éstas causan un alargamiento de la estancia hospitalaria.

Objetivos: analizar los factores que influyen en la aparición de complicaciones y en la estancia hospitalaria.

Matrial y métodos: estudio descriptivo retrospectivo de 82 casos de apendicitis aguda intervenidos en el Hospital Obispo Polanco entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del 2014. De la historia clínica electrónica se recogieron las variables del estudio (del paciente, epidemiológicas y factores clínicos). Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS statics.

Resultados: de los 82 casos estudiados (53,7% hombres) la media de edad fue de 33,04 años (DE=19,506 años). La mediana de la estancia hospitalaria fue de 3 días (IQ= 2 días) y el 13,6% de los pacientes presentaron complicaciones.

Conclusiones: de acuerdo con los resultados obtenidos, la afectación anatomopatológica (AP) del apéndice y la peritonitis son los factores que influyen en la aparición de complicaciones. Las complicaciones, la presencia de hipertensión arterial (HTA), cardiopatía, enfermedad renal, peritonitis y la afectación AP del apéndice son los factores influyentes en la estancia hospitalaria.

## PALABRAS CLAVE

Apendicitis aguda, apendicectomía, complicaciones, estancia hospitalaria.

## ABSTRACT

Background. Between 5% and 15% of the population suffer from appendicitis at any moment in their life and this is the first cause of acute abdomen and major urgent surgery. Complications are usual and these cause prolonged length of stay.

Objectives. to analyse factors that could have an influence on the complications as well as on the length of stay.

Material and methods. A retrospective descriptive study of the 82 acute appendicitis cases operated at Obispo Polanco Hospital between 1st January and 31st December 2014. The variables were collect from the electronic clinical story (the ones respective to the patient, epidemiological and clinical factors). The information was analysed with the statistical program SPSS Statics.

Results. From the 82 studied cases (53,7% men) the average age was 33,04 years (D.E.= 19,506 years). The median for the length of stay was 3 days (IQ=2 days) and a 13,6% of the patients had some complications.

Conclusions. according to the results of this study, AP affectation and peritonitis are the factors that affect the complications appearance. Complications, HBP, cardiological disease, renal disease, peritonitis and AP affectation of the appendix are influent factors in the length of stay.

## KEY WORDS

Acute appendicitis, appendicectomy, complications, hospital stay.

## INTRODUCCIÓN

La apendicitis es la inflamación aguda del apéndice cecal, un segmento de intestino situado cerca de la unión entre el intestino delgado y el grueso. La obstrucción de la luz del apéndice por diferentes causas condiciona el crecimiento de gérmenes en este segmento de intestino caracterizado por ser un fondo de saco, y por lo tanto su inflamación. Éstos gérmenes invaden la pared y si no se pone remedio en unas 36 o 48 horas, acaban perforándola y produciendo peritonitis(1).

La apendicitis representa el 60% de los casos de abdomen agudo y la sufre entre un 5 y un 15% de la población en algún momento de su vida, presentando mayor incidencia entre la segunda y la tercera década(2,3). Es por tanto, la causa más frecuente de abdomen agudo y de la cirugía mayor de urgencia (3,4).

Ante un diagnóstico, confirmado o no, de apendicitis aguda se debe realizar la apendicectomía de forma temprana, ya que así se impide que la inflamación del apéndice evolucione y disminuye la morbilidad y mortalidad(4). Actualmente la mortalidad en la población total es del 0,1%, subiendo en los casos de apendicitis perforada al 0,6 y 5%, y siendo ésta más común entre lactantes y ancianos por su diagnóstico tardío (3).

Sin embargo, la presencia de complicaciones es frecuente, entorno al 20% de la población presentan alguna, siendo la más común la infección de la herida quirúrgica al presentarla entre un 30 y un 50 % de los intervenidos, seguida del íleo paralítico postoperatorio (4).

Hay numerosos estudios que analizan los factores que influyen en la aparición de complicaciones, siendo los más comunes la edad, la presencia de enfermedades concomitantes, el estado físico del intervenido y el tiempo de evolución preoperatoria(4).

Las complicaciones producen una sintomatología importante, además de un alargamiento de la estancia hospitalaria y aumento de los costes de la atención. La tasa de mortalidad aumenta entre el 1,5% y 10,8% y la estancia se sitúa alrededor de 13,3 días (2).

El estudio de los resultados es uno de los métodos más importantes para evaluar el sistema de salud y el indicador más usado para esto es la longitud de la estancia hospitalaria, ya que además una estancia hospitalaria prolongada aumenta el consumo de recursos sanitarios(5).

Hay muchas evaluaciones que toman como base este indicador, pero no siempre se tienen en cuenta las características personales de los pacientes que pueden hacer necesarias variaciones en ésta para atender adecuadamente al enfermo (6).

Son muchos los factores que pueden afectar a la variación de la estancia hospitalaria, como las características del propio paciente, de su entorno, epidemiológicas y factores clínicos (6).

Así pues, en este trabajo nos centraremos en el estudio de los factores que influyen en la aparición de las complicaciones y en la estancia hospitalaria en los pacientes operados por apendicitis aguda en el servicio de cirugía del Hospital Obispo Polanco, dada la importancia e incidencia de esta patología en la comunidad.

## OBJETIVOS

**Generales:**

1. Analizar los factores que influyen en la aparición de complicaciones en pacientes operados de apendicectomía.

2. Analizar los factores influyentes en la estancia hospitalaria en pacientes operados de apendicectomía.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de 82 casos de apendicitis aguda intervenidos en el Hospital Obispo Polanco de Teruel entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del 2014.

Los datos se recogieron desde la historia clínica electrónica del hospital. Las variables inicialmente contempladas fueron: edad, estancia postoperatoria, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad cuando es diagnosticada, presencia de enfermedades concomitantes, lugar de residencia, presencia de peritonitis, colocación de drenajes, vía de abordaje de la cirugía, tipo de cirugía, administración de profilaxis, presencia de complicaciones durante el postoperatorio, afectación AP del apéndice y necesidad de reintervención.

De estas variables hubo algunas que luego se descartaron. El tipo de intervención fue descartada por su relación con la afectación AP del apéndice: se considera intervención sucia en caso de apendicitis catarral o flegmonosa y contaminada si es úlcero-flegmonosa (UF), gangrenosa o perforada; la administración de profilaxis antibiótica también se descartó ya que a todos los pacientes se les administra profilaxis antibiótica y tratamiento con antibióticos en caso de apendicitis perforada según protocolo; y por último si hubo necesidad de reintervención, ya que ningún caso la necesitó.

La edad, la estancia postoperatoria y el tiempo de evolución se recogieron como variables cuantitativas obtenidas directamente de la historia, la edad en años, la estancia en días y el tiempo de evolución en horas. El sexo se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica.

Como enfermedades concomitantes se consideraron HTA, diabetes mellitus (DM), cardiopatía, enfermedad renal y obesidad. Todas ellas se registraron como variables independientes cualitativas nominales dicotómicas tipo si/no. En un principio se consideró tener en cuenta el tratamiento con inmunosupresores o corticoides que pueden afectar al sistema inmunitario del paciente, pero se descartó porque ningún paciente llevaba este tipo de tratamiento.

Para el lugar de residencia se creó una variable cualitativa nominal dicotómica según la residencia del paciente fuera en un núcleo rural o en uno urbano.

Respecto a las complicaciones, en especial se analizó la aparición de: hematomas en la pared, infección de la herida, seroma, dehiscencia, evisceración, absceso intraabdominal, accidente cerebrovascular (ACV), fiebre sin foco, torsión mesentérica, hemorragia postoperatoria, diarrea e íleo paralítico. De estas fueron descartadas el seroma y la evisceración por no presentarse en ningún caso. Todas fueron recogidas también como variables independientes cualitativas dicotómicas. También se recogieron de esta forma la presencia de peritonitis o la colocación de drenajes en la intervención.

La vía de abordaje se clasificó como variable cualitativa nominal dicotómica según se realizara por laparoscopia o por cirugía abierta. En caso de cirugía abierta la mayoría de intervenciones se realizaron con la incisión de McBurney, la cual se realiza perpendicular a la línea que une el ombligo y la pala ilíaca derecha, a la altura de la unión de los dos tercios de la línea interior y un tercio de la exterior. En algunos casos se realizó con la incisión de Rockey-Davis.

Por último la afectación AP del apéndice se clasificó en 5 categorías: catarral, flegmonosa, UF, gangrenosa y perforada según los resultados del laboratorio. Y además se recogieron como variables independientes cualitativas dicotómicas de tipo si/no.

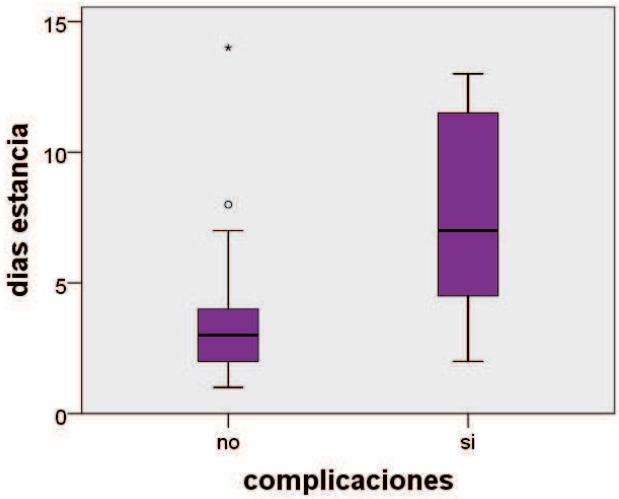
Estos datos fueron introducidos en el programa Excel 2010 para crear la base de datos y transportados al programa SPSS statics para su descripción y comparación. Para la creación de tablas y gráficos se utilizaron ambos programas. Para comprobar si las variables cuantitativas se rigen por la ley de la normalidad se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizó la desviación estándar (DE) y la media en caso de cumplir las condiciones de normalidad, y la mediana y el intervalo intercuantil (IQ) en caso de que no la cumplieran. Para el resumen de las variables cualitativas se utilizaron porcentajes. Las pruebas utilizadas para el análisis estadístico fueron: prueba de U de Mann Whitney y de Kruskal-Wallis, T de Student, $Chi^2$, el test exacto de Fisher, asociación lineal por lineal y regresión lineal.

## RESULTADOS

Se presentaron complicaciones en un 13,6% de los pacientes, siendo la más frecuente la infección de la herida quirúrgica que apareció en un 6,1%. Las demás aparecieron en un 1,2% de los pacientes (Anexo I).

Para la estancia la mediana fue de 3 días (IQ=2 días), con un rango entre 1 y 14 días (Anexo I). La mediana según la presencia de complicaciones se muestra a continuación (Gráfico 1).

La media de edad de los pacientes fue de 33,04 años (DE=19.506 años) con un rango comprendido entre 7 y 81 años. Y ésta según la presencia de complicaciones se muestra en el Gráfico 2.




Gráfica 1. Mediana de estancia según presencia de complicaciones.

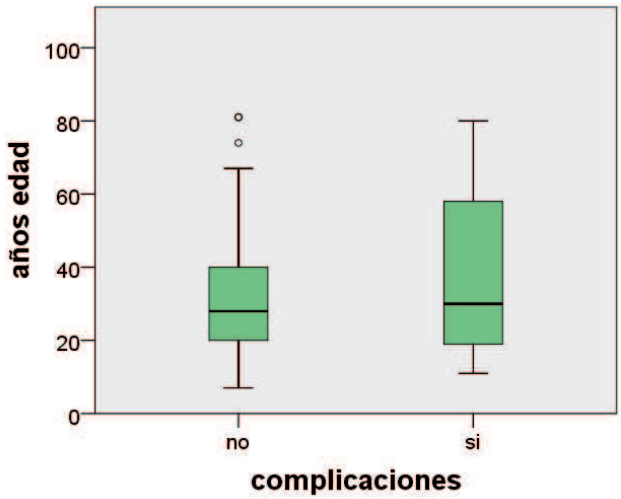



Gráfico 2. Media de edad según complicaciones.

La distribución de pacientes por sexo fue de 46,3% de mujeres y el 53,7% de hombres. Las complicaciones y la mediana de la estancia según el sexo se muestran en el Gráfico 3 y en el Gráfico 4.

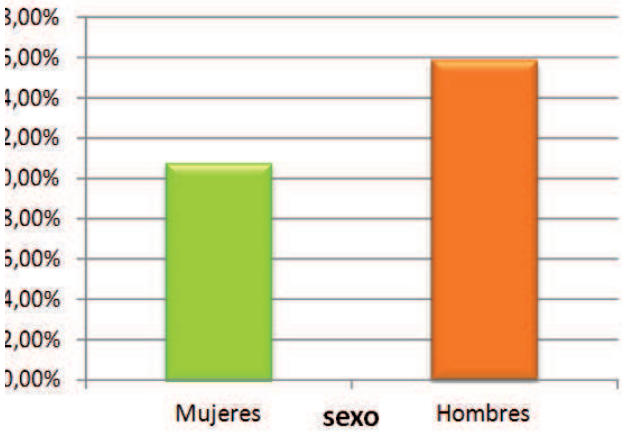



Gráfico 3. Porcentaje de complicaciones según sexo.

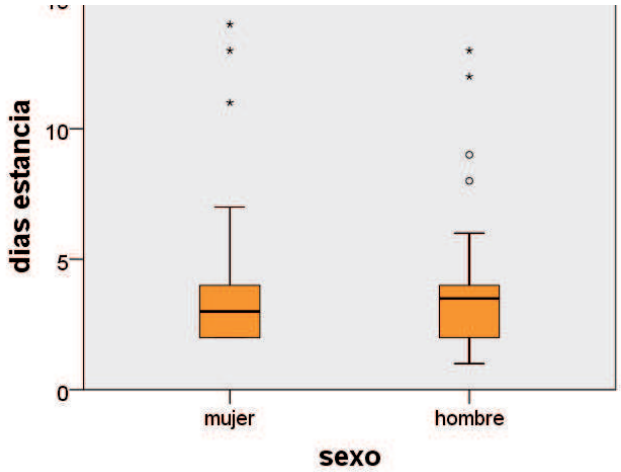



Gráfico 4. Mediana de estancia según sexo.

La mediana del tiempo de evolución fue de 24 horas (IQ=15 horas) con un rango entre 3 y 120 horas. Y ésta según la presencia de complicaciones se muestra en el Gráfico 5.

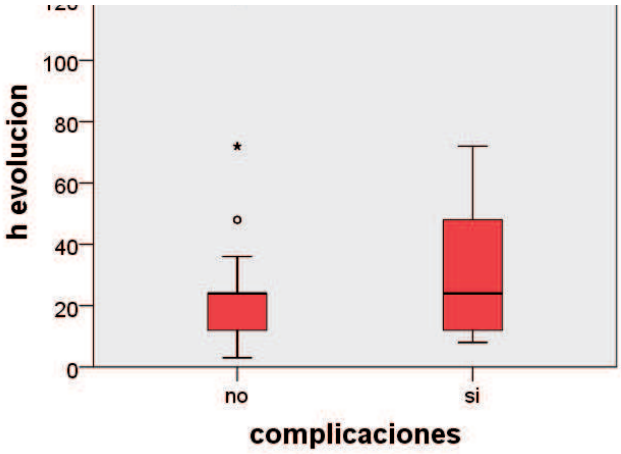



Gráfico 5. Mediana de h. evolución según complicaciones.

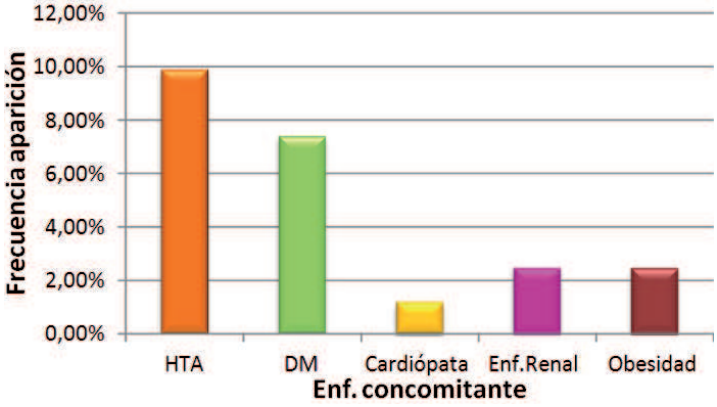



Gráfico 6. Enf. concomitantes.

El 35,40% residían en el medio rural y el 64,6% en un núcleo urbano.

La enfermedad concomitante que más pacientes presentaban fue la HTA en un 9,9% de ellos. La distribución de las demás se aprecia en el Gráfico 6, y la de las complicaciones y estancia según las enfermedades concomitantes en los Gráficos 7 y 8 respectivamente.

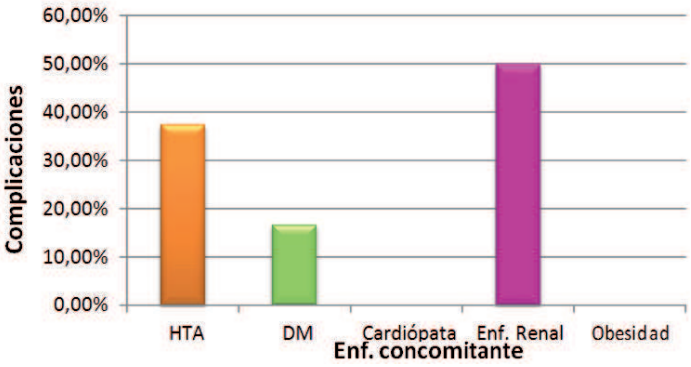



Gráfico 7. Porcentaje de complicaciones según enf. concomitantes.

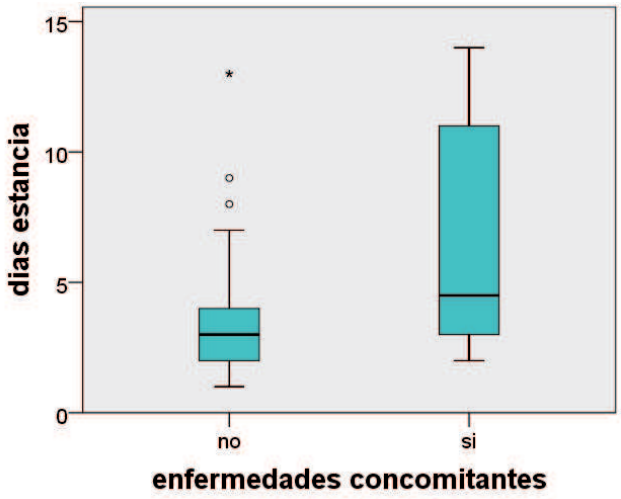



Gráfico 8. Mediana de estancia según enf. concomitantes.

El 9,8% de los pacientes tenían peritonitis en el momento de la intervención, al 4,9% se les colocó drenajes en la cirugía y la vía de abordaje más utilizada fue la abierta en un 67,9% de los casos, el 32,1% de las intervenciones fue mediante laparoscopia. La distribución de los pacientes por peritonitis y vía de abordaje según la aparición de complicaciones y la mediana de estancia se encuentran en los gráficos 9, 10, 11 y 12.

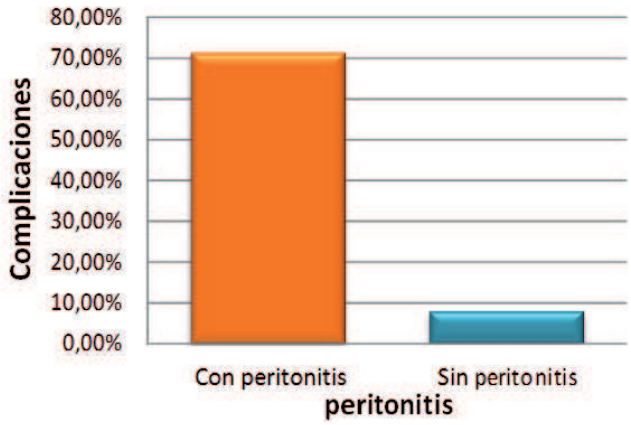



Gráfico 9. Porcentaje de complicaciones según peritonitis.

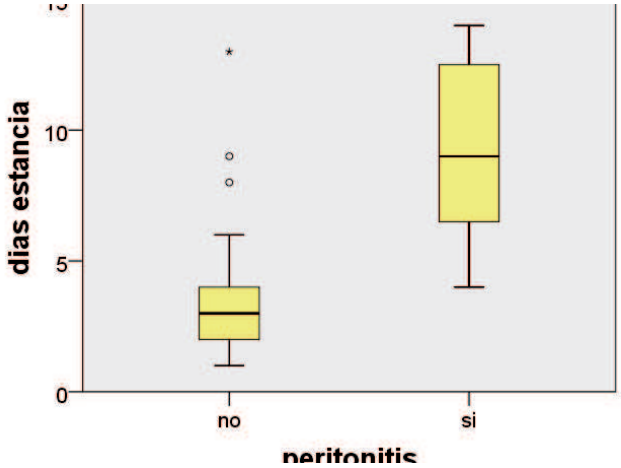



Gráfico 10. Mediana de estancia según peritonitis.

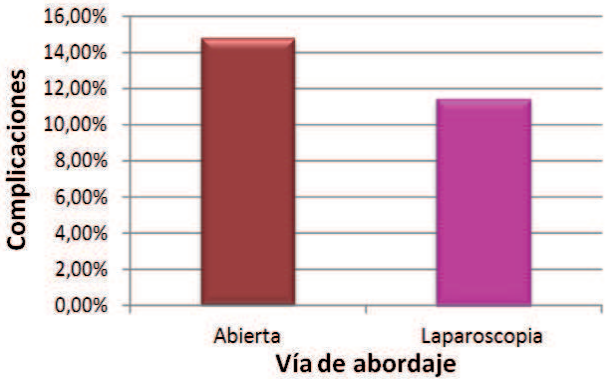



Gráfico 11. Porcentaje de complicaciones según vía de abordaje.

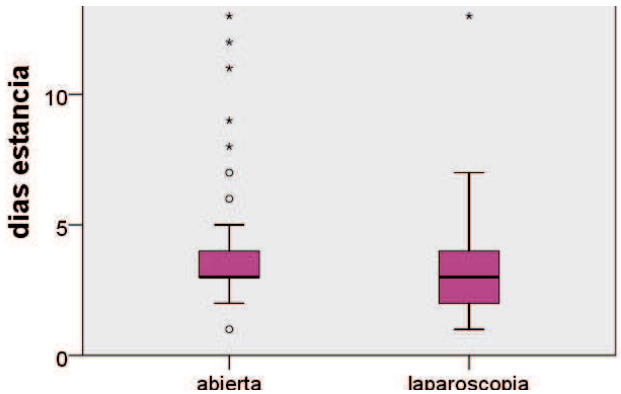



Gráfico 12. Mediana de estancia según vía de abordaje.

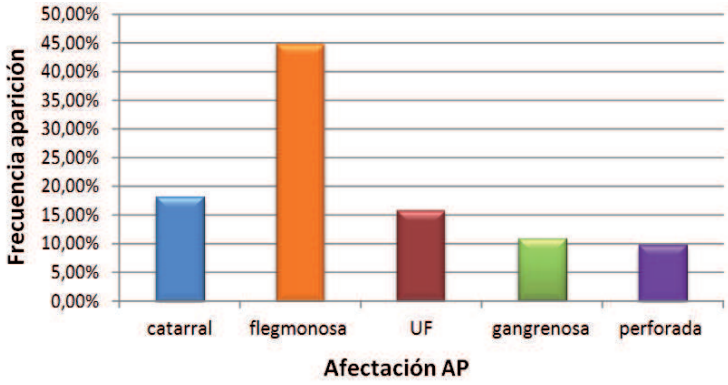



Gráfico 13. Afectación AP.

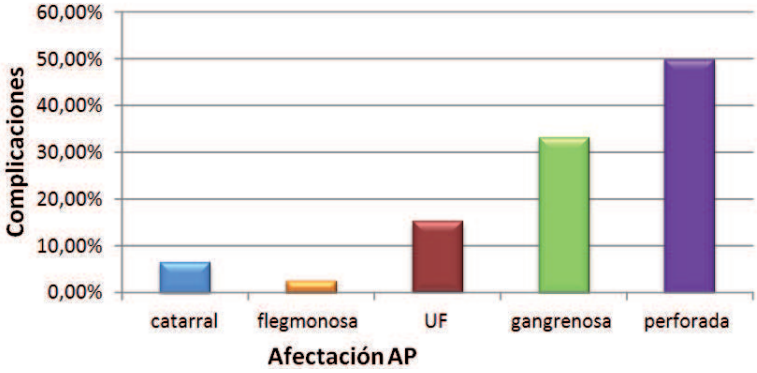



Gráfico 14. Porcentaje de complicaciones según afectación AP.

La afectación AP más frecuente del apéndice fue la flegmonosa en un 45,1% de los casos. La distribución de las demás se muestra en el Gráfico 13. Las complicaciones y mediana de estancia de la afectación AP se encuentra en los Gráficos 14 y 15.

Al realizar el análisis estadístico de los factores que influyen en la aparición de complicaciones, se encontraron diferencias significativas entre la aparición de complicaciones y la afectación AP del apéndice (asociación lineal por lineal, p= 0,00). El 50% de las apendicitis perforadas presentaron complicaciones, sin embargo en el estudio al realizar por separado la comparación entre los diferentes tipos de afectación AP y la aparición de complicaciones no se apreciaron diferencias significativas con la apendicitis perforada (Test exacto de Fisher, p>0,05). El segundo tipo con más complicaciones fue la gangrenosa, el 33,3% presentaron complicaciones y en el estudio estadístico sí que presentaron diferencias significativas (Test exacto de Fisher, p=0,010).

También se encontró relación significativa entre la aparición de las complicaciones y la presencia de peritonitis (Test exacto de Fisher, p=0,000).

Se analizaron los factores que influyen para cada una de las complicaciones estudiadas, y sólo se encontraron resultados acerca de los factores relacionados con la infección de la herida quirúrgica. Los factores que presentan relación significativa con ésta son: la HTA (Test exacto de Fisher, p=0,06), peritonitis (Test exacto de Fisher, p=0,00), la colocación de drenajes (Test exacto de Fisher, p=0,05) y la afectación AP del apéndice (asociación lineal por lineal, p=0,000), en concreto con la de tipo gangrenosa (Test exacto de Fisher, p=0,00).

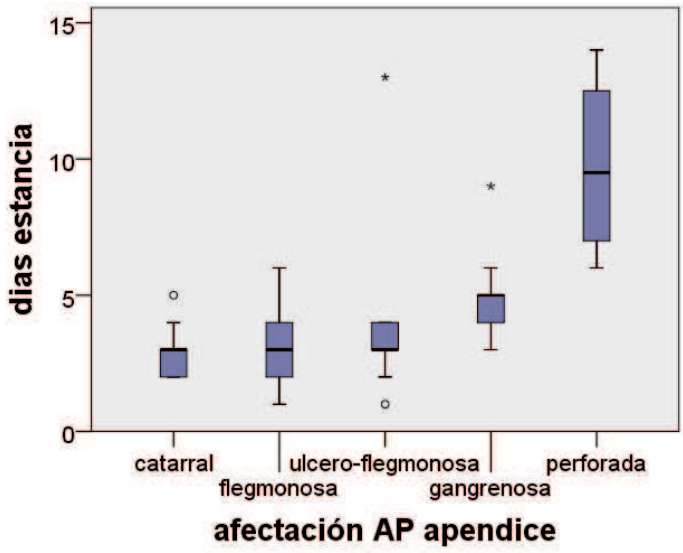



Gráfico 15. Mediana de estancia según afectación AP.

La colocación de drenajes está influenciada por la presencia de peritonitis, ya que éstos se colocan en caso de que haya afectación peritoneal y normalmente en fases más avanzadas. Es decir, la colocación de drenajes es una variable dependiente de la presencia de peritonitis.

Respecto a los factores influyentes en la estancia postoperatoria, de todas las variables estudiadas se encontraron diferencias significativas con la presencia de complicaciones (prueba no paramétrica, p= 0,01). De todas las complicaciones estudiadas por separado se encontraron diferencias con la infección de la herida quirúrgica (p. no paramétrica, p=0,00) y la hemorragia (p. no paramétrica, p=0,049); con las demás complicaciones analizadas no se encontró relación (p>0,05).

Aunque también se encontraron diferencias significativas entre la torsión mesentérica y la estancia, sólo hubo un caso con esta complica-

ción y se trata de un caso aislado ya que es una complicación poco frecuente.

Al estudiar si las enfermedades concomitantes podían alargar la estancia se encontró que la HTA (p. no paramétrica, p=0,01), las cardiopatías (p. no paramétrica, p=0,025) y la enfermedad renal (p. no paramétrica, p= 0,04) tienen una relación significativa con ésta.

Se encontró también relación con la presencia de peritonitis (p. no paramétrica, p=0,000) y con la colocación de drenajes en la intervención (p. no paramétrica, p= 0,032), aunque ésta segunda es dependiente de la primera.

Respecto a la comparación de la estancia con afectación AP se encontró relación significativa (p. no paramétrica, p=0,000). La mediana de días de estancia en pacientes con una apendicitis perforada fue de 9,5, de 5 en la gangrenosa y de 3 en las demás. Sin embargo, en el análisis estadístico de cada tipo de afectación AP con la estancia no se encontraron diferencias significativas (p. no paramétrica, p>0,05) con la apendicitis perforada.

La relación de la estancia con la edad se analizó con el coeficiente de correlación de Pearson y la regresión lineal. Se encontró una relación directa con correlación moderada, por cada año más cumplido aumenta una media de 0,061 los días de estancia. El intervalo de confianza nos muestra que en el 95% de los casos esta estancia varía mínimamente, entre un 0,034 y un 0,088. Según el valor de R2 obtenido en el estudio estadístico, el 18,8% de la variabilidad en la estancia se debe a la edad.

## DISCUSIÓN

Según la bibliografía consultada(4) alrededor del 20% de los pacientes intervenidos de apendicectomía por apendicitis aguda sufren alguna complicación. La infección del sitio operatorio es referida por todos como la más común, seguida de los abscesos intraabdominales (4,7,8). En nuestro estudio se encontraron complicaciones en el 13,6% de los pacientes, siendo la más frecuente la infección de la herida con un 6,1%.

El porcentaje de complicaciones se eleva al aparecer estadios más graves de la afectación del apéndice en el momento de la cirugía (4,8). Así pues en nuestro estudio también se observa un aumento de complicaciones con la gravedad. El porcentaje de complicaciones para la apendicitis aguda perforada es del 50%, y del 33,3%, 15,38%, 6,7%, y 2,7% para la gangrenosa, UF, catarral y flegmonosa respectivamente; y de un 71,4% en los pacientes con peritonitis.

La vía de acceso utilizada fue la abierta en la mayoría de los casos (67,9%), y aunque el porcentaje de complicaciones fue mayor con la técnica abierta, no se presentaron diferencias significativas en el estudio estadístico. Algunos autores(9,10) afirman que no hay diferencias entre ambas vías de abordaje y la aparición de complicaciones, aunque indican que se aprecia mayor incidencia de colección abdominal en la vía laparoscópica.

No se encontraron diferencias significativas en la aparición de complicaciones entre hombres (15,9%) y mujeres (10,8%) como ocurre en otros trabajos (4,8).

Los estudios consultados indican un incremento de complicaciones con la edad(8), en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre estas variables aunque la media de edad es 5 años mayor en los pacientes que presentaron complicaciones.

Según Z. Rodríguez(4) hay mayor aparición de complicaciones en pacientes con alguna enfermedad concomitante, en nuestro estudio sólo un 11,3% de éstos las presentaron sin presentar diferencias significativas.

Respecto a la aparición de complicaciones según el tiempo de evolución preoperatoria en nuestro estudio no se encontraron diferencias, sin embrago el estudio de Z. Rodríguez (4) sí encontró relación y varios autores(11,12) apuntan la demora en el tratamiento quirúrgico como la causa principal de complicaciones y mortalidad postoperatoria.

La mediana para los días de estancia en los pacientes que presentaron complicaciones fue de 7 días, mientras que los que no las sufrieron fue de 3 días, habiendo diferencias significativas en el estudio estadístico. Estos resultados concuerdan con la bibliografía consultada(4,5,8) todos muestran una clara relación entre la aparición de complicaciones y el alargamiento de la estancia hospitalaria.

Además de las complicaciones hay otros factores que pueden influir en la estancia hospitalaria.

En el estudio de T. Collins (5) indica que las características preoperatorias, entre las que incluye la edad y algunas enfermedades concomitantes como la diabetes y la HTA, tienen relación con una estancia hospitalaria prolongada tras una intervención. En este estudio de las enfermedades concomitantes analizadas se encontraron diferencias significativas entre la HTA, cardiopatías y la enfermedad renal y una estancia más prolongada, al igual que con la edad.

En nuestro estudio no se encontró relación entre la vía de abordaje y el tiempo de estancia hospitalaria, coincidiendo estos resultados con lo que se afirma en la bibliografía consultada (9,13).

En el estudio de R. Jiménez (6) relacionan el tiempo de estancia hospitalaria postoperatoria con la gravedad de la dolencia. En el presente estudio al analizar la influencia de la peritonitis y el grado de afectación AP del apéndice en los días de estancia sí que se encontraron relaciones.

Aquellos pacientes que tenían afectación peritoneal tuvieron una mediana de 8 días más de estancia en el hospital que los que no.

La colocación de drenajes en nuestro estudio sí que tienen una relación con la estancia hospitalaria pero esto es debido a que la colocación de drenajes es una variable dependiente de la presencia de peritonitis y normalmente va asociada a estadios más avanzados de esta.

Respecto a la afectación AP del apéndice la mediana de días de estancia de la tipo perforada es de 9,5 días y de 5 para la gangrenosa, mientras que para las de tipo catarral, flegmonosa y UF es de 3 días, aumentando como en los estudios citados la estancia con la gravedad de la dolencia.

En este estudio no se encuentra relación entre el tiempo de evolución y la estancia tras la apendicectomía, al igual que en el estudio de R. Jiménez (6).

## CONCLUSIÓN

Del presente trabajo podemos concluir:

- Mayor severidad de afectación AP alarga la estancia postoperatoria y aumenta la presencia de complicaciones.
- La existencia de peritonitis influye aumentando la aparición de complicaciones y alargando la estancia hospitalaria.
- Pacientes con mayor edad presentan estancias más largas.
- La aparición de complicaciones aumenta la estancia, en particular la infección de la herida quirúrgica y la hemorragia.
- HTA, cardiopatía y nefropatía aumentan la estancia hospitalaria.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Baldera C, Grullón M, Estévez A, Estévez C, Pichardo E. Incidencia apendicitis aguda en el hospital Padre Billini. Rev Med Dom. 2005;66(3):234-236.

2. Pérez N, Romero M, Castelblanco M, Rodríguez E. Infección del sitio operatorio de apendicectomías en un hospital de la orinoquia colombiana. Rev Colomb Cir. 2009;24:23-30.

3. Galloso G, Lantigua A, Alfonso O, Sánchez A. Cirugía laparoscópica en la apendicitis aguda. Rev Med Electrón. 2011;33(2).

4. Rodríguez Z. Complicaciones de la apendicectomía por apendicitis. Rev. Cubana Cir. 2010;49(2).

5. Collins T, Daley J, Henderson W, Khuri S. Risk factors for prolonged length of stay after major elective surgery. Ann Surg. 1999;230(2):251-259.

6. Jiménez R, Gutiérrez A, Fariñas H, Suárez N, Fuentes E. Variaciones del tiempo de estancia postoperatoria según las características de los pacientes en un servicio de cirugía general. Gac Sanit. 1994;8(43):180-188.

7. Marques S, Barroso S, Alves O, Magalhaes G, Costa AC, Fernando A. Factores de risco as complicaçoes após apendicectomías em adultos. Rev Bras Coloproctol. 2007;27(1).

8. Aguiló J, Peiro S, Muñoz C, Garcia del Caño J, Garay M, Viciano V, et al. Efectos adversos en la cirugía de la apendicitis aguda. Cir Esp. 2005;78(5):312-317.

9. Villazón O, Espinosa A, Cárdenas O, Valdés A, Serrano D, Huerta C. Apendicectomía por laparoscopia. Revisión de una serie. AMCE. 2001;2(3):142-146.

10. Claudio O. Apendicectomía laparoscópica vs apendicectomía abierta en apendicitis aguda. Experiencia del Hospital Regional de Coyhaique. Rev Chilena de Cirugía. 2006;58(2):114-121.

11. Storm-Dickerson T, Horattas M. What have we learned over the past 20 years about appendicitis in the elderly? Am J Surg. 2003;185:198-201.

12. Bickell N, Aufses A, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. J Am Coll Surg. 2006;202:401-406.

13. Temple L, Litwin D, McLeod R. A meta-analysis of laparoscopic versus open appendectomy in patients suspected of having acute appendicitis. Can J Surg. 1999;42:377-83.

## ANEXO I. TABLAS.

| | Porcentaje aparición | Estancia | | |
|---|---|---|---|---|
| **COMPLICACIONES** | | *Mediana* | *IQ* | *Rango* |
| Hematoma de la pared | 1,20% | - | - | - |
| Infección herida quirúrgica | 6,10% | 11 días | 6 días | 13-6 días |
| Dehiscencia de la herida | 1,20% | - | - | - |
| Absceso intraabdominal | 1,20% | - | - | - |
| ACV | 1,20% | - | - | - |
| Fiebre sin foco | 1,20% | - | - | - |
| Torsión mesentérica | 1,20% | - | - | - |
| Hemorragia postoperatoria | 1,20% | - | - | - |
| Diarrea | 1,20% | - | - | - |
| Íleo paralítico | 1,20% | - | - | - |

(*) Las casillas sin datos son debidas a falta de casos para realizar la mediana.

Tabla 1. Frecuencia de aparición de complicaciones y mediana de la estancia según éstas.

| | Con Complicaciones | Total | Estancia | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | *Mediana* | *IQ* | *Rango* |
| ***SEXO*** | | | | | |
| Mujer | 10,80% | 46,30% | 3 días | 2 días | 2-12 días |
| Hombre | 15,90% | 53,70% | 3,5 días | 2 días | 1-13 días |
| ***ENFERMEDADES CONCOMITANTES*** | | | | | |
| HTA | 37,50% | 9,90% | 6,5 días | 9 días | 3-14 días |
| DM | 16,70% | 7,40% | 4,5 días | 6 días | 2-14 días |
| Cardiopatía | 0% | 1,20% | - | - | - |
| Enf. Renal | 50% | 2,50% | 12,5 días | - | 11-14 días |
| Obesidad | 0% | 2,50% | 2,5 días | - | 2-3 días |
| ***LUGAR DE RESIDENCIA*** | | | | | |
| Rural | 11,50% | 35,40% | 3 días | 2 días | 2-14 días |
| Urbano | 17,20% | 64,60% | 3 días | 2 días | 1-13 días |
| ***PERITONITIS*** | | | | | |
| Con | 71,40% | 9,80% | 11 días | 6 días | 6-14 días |
| Sin | 8,10% | 90,20% | 3 días | 2 días | 1-13 días |
| ***DRENAJES*** | | | | | |
| Con | 50% | 4,9% | 6,5 días | 9 días | 3-14 días |
| Sin | 11,7% | 95,1% | 3 días | 2 días | 1-13 días |
| ***VÍA DE ABORDAJE*** | | | | | |
| Abierta | 14,80% | 67,90% | 3 días | 1 día | 1-14 días |
| Laparoscopia | 11,50% | 32,10% | 3 días | 2 días | 1-13 días |
| ***AFECTACIÓN AP.*** | | | | | |
| Catarral | 6,70% | 18,29% | 3 días | 1 día | 2-5 días |
| Flegmonosa | 2,80% | 45,10% | 3 días | 2 días | 1-6 días |
| UF | 15,40% | 15,90% | 3 días | 2 días | 1-13 días |
| Gangrenosa | 33,30% | 11,00% | 5 días | 2 días | 3-9 días |
| Perforada | 50% | 9,80% | 9,5 días | 6 días | 6-14 días |

Tabla 2. Resumen de porcentaje de complicaciones y mediana de estancia según las variables cualitativas estudiadas.

Revista Atalaya Medica nº 8 / 2015
Pág. 32-42



Original entregado 13/10/2015 Aceptado 27/11/2015

# GRADO DE CONTROL DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL EN LOS CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE LA CIUDAD DE TERUEL

Dª Laura Sánchez Lorente
Escuela Universitaria de Enfermería.Teruel. Trabajo Fin de Grado 2014-2015
Dirigido por D. Francisco Rodilla Calvelo

## RESUMEN

Introducción. La enfermedad tromboembólica constituye un importante problema sanitario a nivel mundial, con unas elevadas tasas de mortalidad, morbilidad y un elevado consumo de recursos sanitarios. Debido a esto, existe un gran número de pacientes en tratamiento anticoagulante que necesitan mantenerse dentro de unos rangos terapéuticos para que sea eficaz.

Objetivos. Conocer el grado de control del tratamiento anticoagulante oral, descubrir las variables que influyen en él y el método más adecuado para medirlo.

Material y método. Estudio observacional retrospectivo realizado en pacientes anticoagulados controlados en los centros de Atención Primaria de la ciudad de Teruel entre el 1 de Enero y el 31 de Diciembre de 2014. Se determinó el control terapéutico mediante el test de Rosendaal, y se comparó con el porcentaje de "Razón Normalizada Internacional" (INR) en rango y el análisis transversal (último y dos últimos INR). Se consideró buen control cuando el tiempo en rango terapéutico (TRT) era superior a 65% calculado por Rosendaal o mayor de 60% estimado por el número de controles. Además se registraron variables demográficas, del tratamiento y patologías asociadas.

Resultados. Se estudiaron 148 pacientes (54,1% mujeres), con una media de edad de 82,70 (DE=8,992) años. El 59,5% presentó mal control calculado por la fórmula de Rosendaal y 66,9% en función del porcentaje de INR en rango. Se ha encontrado un peor grado de control entre los hombres y los pacientes con 2 o más comorbilidades (Chi cuadrado, p<0,05). No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la edad, el diagnóstico médico y la polimedicación con el grado de control anticoagulante.

Conclusiones. Existe entre nuestros pacientes un porcentaje elevado de mal control anticoagulante, lo que les impide beneficiarse de su tratamiento. Como método para medir el grado de control sugerimos el método Rosendaal y si no estuviese disponible, el porcentaje de valores de INR en rango. Las variables que influyen en un peor control son el sexo masculino y la presencia de dos o más comorbilidades. Proponemos un aumento de la educación sanitaria, la introducción del método de autocontrol y del uso de los nuevos anticoagulantes en algunos de estos pacientes.

## PALABRAS CLAVE

Anticoagulación, grado de control, atención primaria, tiempo en rango terapéutico, INR.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica constituye un importante problema sanitario en todo el mundo, con unas elevadas tasas de mortalidad, morbilidad y un elevado consumo de recursos sanitarios[1].

El envejecimiento poblacional y el consiguiente incremento de la patología que lo acompaña, así como la demostración de su potencial para prevenir la aparición de complicaciones en diversos trastornos cardiovasculares, han hecho que el tratamiento anticoagulante oral (TAO) sea prescrito con frecuencia[2].

Se calcula que en España, existen entorno a 800.000 pacientes anticoagulados, de los cuales aproximadamente un 88,6% toma Acenocumarol. Entre las indicaciones principales del tratamiento, se en-

cuentra en primer lugar la fibrilación auricular (FA) seguido de las prótesis valvulares/valvulopatías y de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV)[3].

Para que el tratamiento sea efectivo es necesario mantener un nivel de coagulación adecuado. Los antagonistas de la vitamina K (aVK) poseen un estrecho margen terapéutico que unido a la existencia de múltiples factores ambientales (dieta, fármacos, ejercicio, alcohol etc.) y genéticos, pueden dar lugar a complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas[3].

Todo esto requiere una constante vigilancia clínica y analítica del tiempo de protrombina expresado como INR. El rango terapéutico de INR para la mayoría de las indicaciones es 2-3, pero en pacientes de alto riesgo trombolítico: episodios trombolíticos recurrentes o portadores de prótesis valvulares mecánicas, se contempla un rango de INR entre 2,5-3,5[1].

El control del tratamiento con aVKs puede realizarse desde los hospitales a través del Servicio de Hematología, desde Atención Primaria (AP) en coordinación con el servicio anterior (modelo mixto) y mediante la autodeterminación de los valores de INR por parte del paciente gracias a los coagulómetros portátiles[4].

En Aragón, el control del TAO desde los centros de AP se empieza a realizar a finales del año 2003 4, incorporándose a la cartera de servicios en el 2004[4].

Existen diferentes métodos para medir la calidad de control de los pacientes anticoagulados.

El porcentaje de valores de INR en rango terapéutico es el método más sencillo. Presenta como inconveniente la infravaloración del grado de control ya que los pacientes con más determinaciones, entre ellos los que inician el tratamiento y deben de acudir con mayor frecuencia para el ajuste de dosis, están más representados[5].

El análisis transversal consiste en la elección de un punto en el tiempo en el cual se valora el porcentaje de resultados dentro del margen terapéutico9. En varios estudios se ha utilizado el último INR[6,7]. Tiene el inconveniente de asumir que dicho punto es representativo sin tener en cuenta el resto de días lo que puede no representar el manejo a largo plazo de los pacientes.

El método Rosendaal calcula el TRT mediante la incorporación de la frecuencia de las determinaciones de INR y sus valores reales, suponiendo que los cambios entre determinaciones de INR consecutivos son lineales en el tiempo[8].

Existen diferentes opiniones sobre los valores recomendados de TRT. Algunos estudios marcan esta recomendación a partir de un 45 y 50%[9,10], sin embargo la mayoría de estudios han adoptado los valores a partir del 60% como estándar, pues se ha demostrado que valores inferiores a éste aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas y de la tasa de ictus[6,11-13].

El Ministerio de Sanidad actualizó en 2013 los Criterios y recomendaciones generales para el uso de anticoagulantes orales, recomendando el uso del método Rosendaal, estableciendo como buen control un valor superior al 65%. En caso de que no estuviese disponible, se valoraría el control mediante el porcentaje de INR en rango terapéutico, considerando buen control un valor superior al 60%[5].

Debido a los resultados obtenidos en otros trabajos sobre la calidad de control de los pacientes en tratamiento con aVK en España[6,7,9-12,14-16] y a la importancia de mantenerse dentro de unos rangos terapéuticos para evitar posibles complicaciones, creemos oportuno la realización de este estudio para intentar averiguar el número de pacientes mal controlados, las variables que puedan influir en él y el método más idóneo para medir el grado de control.

## OBJETIVOS

### General

Estudiar el grado de control del tratamiento anticoagulante oral de los pacientes con seguimiento en AP de la ciudad de Teruel durante el año 2014.

### Específico

Analizar las variables que pueden influir en el grado de control anticoagulante.

Intentar establecer el método más adecuado para medir el grado de control de los pacientes anticoagulados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en los Centros de Salud Centro y Ensanche de Teruel en el que se han incluido todos los pacientes del Servicio 318 (Atención a personas en tratamiento anticoagulante oral) de la vigente Cartera de Servicios de AP del SALUD, desde el 1 de Enero de 2014 al 31 de Diciembre de 2014.

Durante ese periodo de tiempo, se hallaron 408 pacientes registrados.

Se consideró como causa de exclusión:

- Pacientes con un objetivo de rango terapéutico de INR diferente de entre 2 y 3.
- Pacientes con menos de 6 determinaciones y un periodo >90 días entre 2 determinaciones de INR durante la fecha de estudio, al no asumirse un seguimiento continuado en AP.
- Pacientes con menos de 3 resultados de INR en los tres meses previos al inicio del estudio al considerarse como inicio de tratamiento.
- Pacientes incluidos en el Servicio 318 que no presentan el icono TAO, ya que no han autorizado su seguimiento en AP.
- Pacientes incluidos en el Servicio 318 sin tratamiento durante la fecha de estudio.
- Pacientes incluidos en el Servicio 318 a los que se les ha cambiado el tratamiento anticoagulante.
- Pacientes incluidos en el Servicio 318 en tratamiento anticoagulante sin seguimiento actual en AP.

Para consultar los datos durante la fecha de estudio se utilizó el sistema OMI-AP, recogiéndose las siguientes variables en una hoja de recogida de datos (Anexo I):

- Variables demográficas:

- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica.

- Edad: variable cuantitativa discreta recogida como fecha de nacimiento.

- Variables relacionadas con el tratamiento:

- Diagnóstico Médico: variable cualitativa nominal.

- INR: variable cuantitativa continua.

- Polimedicación: Variable cualitativa nominal dicotómica.

Consideramos polimedicado al paciente que toma 5 o más fármacos durante 6 o más meses.

- Enfermedades clínicas asociadas: Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), obesidad, dislipemia, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular (ACV) y arteriopatía periférica. Todas ellas variables cualitativas nominales con respuesta dicotómica de Sí/No.

A partir de ellas se crearon nuevas variables:

- TRT mediante el método Rosendaal[17]
- Porcentaje de INR en Rango Terapéutico[17]
- Análisis transversal último INR
- Análisis transversal dos últimos INR

Todas ellas variables cuantitativas continuas. Se calcularon tanto para los rangos entre 2 y 3 como entre 1.8 y 3.2, rango ajustado justificado por un posible margen de error del coagulómetro[12,13].

Grado de control según TRT mediante el método Rosendaal superior al 65%.

- Grado de control de Porcentaje de INR en rango terapéutico superior al 60%.

Se calcularon tanto para el rango entre 2 y 3 como para el rango entre 1.8 y 3.2, siendo clasificadas como variables cualitativas nominales con respuesta dicotómica: Buen Control/Mal Control.

- TRT superiores a 50, 55, 60 y 65 mediante el método Rosendaal para los rangos 2-3 y 1.8-3.2 (variables cuantitativas continuas).
- Número de comorbilidades asociadas (variable cualitativa ordinal politómica).
- Intervalo de edad: menor de 65, entre 65 y 85, y mayores de 85 años.

Para elaborar la base de datos y para el posterior análisis se utilizó el programa estadísti-

co SPSS para Windows y la hoja de cálculo Excel 2013. Los resultados se expresaron como frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y como medias y desviación típica para las cuantitativas.

Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la Chi Cuadrado de Pearson (X2) si cumplían criterios de normalidad. En el caso de no cumplirse, se usó la Asociación lineal por lineal al comparar con variables cualitativas con más de dos categorías. En todos los casos se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$.

## RESULTADOS

El número de pacientes incluidos en el Servicio 318 (Atención a personas en tratamiento anticoagulante oral) de la vigente Cartera de Servicios de AP durante la fecha de estudio fue de 408. Se excluyeron 260 casos: 8 (3,07%) por tener un rango terapéutico distinto de entre 2 y 3, 36 (13,85%) por tener menos de 6 determinaciones de INR durante la fecha de estudio, 21 (8,07%) por presentar un periodo periodo > 90 días entre 2 determinaciones de INR, 17 (6,54%)por tener menos de 3 resultados de INR previos al inicio del estudio, 62 (23,85%) por no presentar en su historia clínica el icono TAO, 29 (11,15%) por ausencia de tratamiento anticoagulante durante el periodo de estudio, 10 (3,85%) por cambio de tratamiento, 45 (17,31%) por no volver a Atención Primaria para su control, en los cuales sólo 4 viene reflejado en su historia clínica su paso a control en el Hospital Obispo Polanco y 32 (12,31%) por no existir la historia clínica del paciente en el momento de estudio. La muestra final estudiada fue de 148 pacientes.

La edad media (DE) de la población estudiada fue de 82,7 (8,992). Un 54,1% fueron mujeres, siendo la edad media similar entre ambos sexos (mujeres 84,19 [7,130], hombres 80,94 [10,567]) (Gráfico 1).

En relación a las indicaciones de la anticoagulación, un 64,9% eran debidas a FA, 10,2% a enfermedad tromboembólica, 11,5% desconocida y 13,4% otros diagnósticos.

Respecto al número de comorbilidades asociadas, un 43,2% de los pacientes presentaban tres o más diagnósticos (Gráfico 2). En el Gráfico 3 se exponen los porcentajes de las distintas enfermedades concomitantes.

En cuanto a la polimedicación, un 85,1% de los pacientes tomaban 5 o más medicamentos diarios.

La media de determinaciones por paciente fue de 12,88 (DE=3,513)

El porcentaje de pacientes en TRT según el método Rosendaal para un rango entre 2 y 3 fue de 60,7%, 54,3% según el método de porcentaje de INR, de 74,3% en el análisis transversal del último INR y un 39'9% para los dos últimos. En el Gráfico 4 podemos observar las diferencias entre los distintos métodos para los rangos 2-3 y 1.8-3.2.

Al investigar la proporción de pacientes en TRT en función de los diferentes estándares de buen control medidos por el método Rosendaal, nuestro estudio refleja que para un TRT superior al 65% sólo se encuentran un 40,5% de la muestra de estudio (Tabla 1).

Para un rango terapéutico entre 2 y 3, cuando analizamos si existe relación entre el grado de control según TRT de Rosendaal para un estándar mayor de 65% y según el Porcentaje de INR en rango para un estándar mayor de 60% y la edad, si está o no polimedicado y su diagnóstico médico, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (X2 y Asociación lineal por lineal, $p>0,05$).

Por el contrario, sí que encontramos diferencias al comparar con el número de comorbilidades. Un 49,5% de los casos de mal control corresponden a los pacientes con tres o más comorbilidades (X2, $p<0.05$) si lo medimos con el Porcentaje de INR, y a un 42,5% si lo analizamos en función del TRT según Rosendaal (X2, $p<0,05$).

Al comparar del mismo modo el grado de control según TRT Rosendaal>65% con el sexo, obtenemos que la probabilidad de tener buen control entre los hombres es 1/0,623 veces menor que en las mujeres (X2, $p<0.05$). Por el contrario no obtenemos diferencias estadísticamente significativas al comparar esta última variable con el Porcentaje de INR>60% (X2, $p>0,05$).

Para un rango ajustado entre 1,8 y 3,2, en cuanto a si existen diferencias entre el grado de

control y el sexo del paciente, nos encontramos con que la probabilidad de tener buen control entre las mujeres es 1,406 veces mayor que en el caso de los hombres (X2, p<0.05) según el método Rosendaal y, 1,448 veces mayor según el Porcentaje de INR (X2, p<0,05).

Al relacionar el número de comorbilidades con el grado de control sólo encontramos diferencias según el Porcentaje de INR, obteniéndose que un 42,2% de los pacientes mal controlados tienen dos enfermedades concomitantes (X2, p<0,05). No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar la comorbilidad y el grado de control por el método Rosendaal (X2, p>0,05).

Por último, al intentar descubrir si existe relación entre el grado de control comparado con la edad, el diagnóstico médico y polimedicación, obtenemos una p>0,05 que nos indica que no hay diferencias estadísticamente significativas (X2 y Asociación lineal por lineal).

## DISCUSIÓN

El TRT calculado mediante la fórmula de Rosendaal nos aporta información acerca de la calidad de la anticoagulación de los pacientes en tratamiento con aVK, considerándose adecuado cuando es superior al 65% según recomendaciones del Ministerio de Sanidad. Como segunda opción para su medición se encuentra el porcentaje de INR en rango terapéutico, siendo óptimo si supera el 60%[5].

Por ello, se ha decidido elegir ambos métodos para evaluar el grado de control en los pacientes de la muestra e identificar las variables que pueden influir en este grado de control.

En primer lugar, es necesario comentar que entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el pequeño tamaño de la muestra en comparación con los demás estudios, siendo difícil extrapolar los resultados a otras poblaciones, y el deficiente registro de algunas variables en el sistema OMI-AP.

Al comparar el porcentaje de pacientes en rango por los diferentes tipos de métodos obtenidos, discrepamos con los resultados de Alonso R, et al.[6] encontrando como método que más se aproxima a los resultados obtenidos con Rosendaal el porcentaje de INR, tal y como recomienda el Ministerio[5]. Por el contrario, coincidimos en la infravaloración del grado de control al estudiarse sólo los dos últimos INR en rango.

Los resultados de nuestro estudio muestran que el 59,5% de los pacientes que reciben aVK no se encuentran en rango terapéutico según Rosendaal y, un 66,9% tampoco lo está si lo medimos según el Porcentaje de INR (para un rango terapéutico entre 2 y 3). Si ajustamos el rango terapéutico a 1,8 y 3,2, sólo un 22,3% y un 30,4% se encuentran mal controlados, respectivamente para los métodos anteriores.

Comparado con estudios anteriores, nuestra población de estudio se encuentra por debajo de otros países donde el porcentaje de tiempo en rango terapéutico oscila entre 55 y 76,2% 13,18-23 (Tabla 2).

Si lo comparamos con estudios españoles, en función de TRT<65% para un mal control según Rosendaal, sigue estando a la cola tal y como demuestra Alonso R, et al.[6] con un 33,2%, Barrios V, et al.[9] con un 36,9%, Cinza- Sanjurjo S, et al.[15] con un 42,7%, Anguita M, et al. 16 con un 47,3%.

De Andrés-Nogales F, et al.[10] en su estudio obtiene que un 36,4% de los pacientes está mal controlado según un TRT según Rosendaal <50%. En el nuestro, se obtiene un valor inferior de 26,4% muy similar al obtenido por Alonso R, et al[6].

En el caso del porcentaje de INR en rango, con un estándar del 60%, nuestro estudio supera en mal control al realizado por Cañada A, et al[12] en un 19,9% y al de Barrios V, et al.[9] en un 27,1%.

En comparación con los estudios de Lobos-Bejarano JM, et al.[7], Gómez RM, et al.[11], Alonso R, et al.[6], nuestros pacientes en función del último INR en rango están mejor controlados con un 74,3% dentro de rango.

La media de edad con respecto al resto de trabajos es superior, reflejando el nivel de envejecimiento de nuestra población.

Coincidiendo con varios estudios españoles[6,11,12], la indicación principal del tratamiento anticoagulante, sobrepasando la mitad de los casos, es la FA.

La comorbilidad asociada más frecuente es la HTA[6,7,9,10,15,16], seguida de la DM[6,10] y de la dis-

lipemia[7,9,15,16], datos que coinciden con nuestro estudio.

En relación a la polimedicación, encontramos datos similares al estudio CHRONOS-TAO[6] con un porcentaje superior al 80% correspondiente a pacientes polimedicados. Contrasta nuestro resultado con el obtenido en el estudio REACT-AF[10] en el que sólo un 20,6% de los pacientes toma 5 o más fármacos de manera simultánea. Dentro de esta última comparación cabe destacar que el estudio sólo estaba enfocado a pacientes con FA no valvular mientras que el nuestro engloba más patologías.

## CONCLUSIÓN

Podemos concluir con nuestro trabajo que entre nuestros pacientes anticoagulados existe un porcentaje elevado de mal control. Para evitar esto, consideramos necesario aumentar la educación sanitaria hacia el paciente sobre su enfermedad, la importancia de su control y tratamiento explicándoles su manejo, las posibles complicaciones, las interacciones con otros fármacos y los hábitos de vida y dieta a seguir, a la vez que le animamos a resolver sus dudas. Además de todo esto, creemos que podría ser beneficioso el autocontrol y el uso de los nuevos anticoagulantes orales en alguno de estos pacientes para intentar aumentar su tiempo en rango y mejorar así el control terapéutico[23].

Como método para medir el grado de control suscribimos lo recomendado por el Ministerio de Sanidad, eligiendo como primera opción el método Rosendaal y si ésta no estuviese disponible, el porcentaje de valores de INR en rango.

Las limitaciones de nuestro estudio no nos han permitido establecer las variables que influyen en el grado de control, salvo en el caso del sexo (variable no modificable) y la presencia de dos o más comorbilidades, que puede causar interacciones farmacológicas y dificultar la adherencia al tratamiento que la mayoría de veces es crónico.

Debido a problemas encontrados durante la fase de recogida de datos, creemos necesaria la puesta en marcha de programas de formación para el personal de enfermería y médico en el uso del sistema OMI-AP, ya que se ha observado una forma incorrecta de registro de los controles de INR que puede llevar a confusiones.

## BIBLIOGRAFÍA


1. De La Cámara M, Frade A, Azálgara M, Puga B. Fisterra; Atención Primaria en la red: Anticoagulación oral; Elsevier, 2012: http://www.fisterra.com/guias-clinicas/anticoagulacion-oral/

2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:160S-198S

3. Fernández MA, Rueda Y, Villa V, Belmonte S, Stoyanova A. Análisis del perfil sociosanitario del paciente anticoagulado en España.[Internet]. Valencia: Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados; 2013 [acceso 2 de febrero de 2015]. Disponible en: http://www.anticoagulados.info/upload/20130619111410.pdf

4. Menéndez B. Proyecto para mejorar la accesibilidad de los pacientes al control del tratamiento anticoagulante oral en el sistema de salud de Aragón.

5. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2013.

6. Alonso R, et al. Grado de control del tratamiento anticoagulante oral en los centros de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid: estudio CHRONOS-TAO. Med Clin (Barc.). 2014

7. Lobos-Bejarano JM, Del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán- Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE. Med Clin (Barc).2013;141(7):279-286

8. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993; 69: 236-9.

9. Barrios V, Polo J, Lobos JM, Escobar C, Prieto L, Vargas D, et al. Perspectiva actual de la situación de la anticoagulación en la práctica clínica de Atención Primaria. Estudio Paula. 2013. 35.o Congreso Nacional SEMERGEN Barcelona, 23-26 de Octubre de Abstract 80/547

10. De Andrés-Nogales F, Oyagüez I, Betegón-Nicolás L, Canal-Fontcuberta C, Soto-Álvarez J. Situación del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. Estudio REACT-AF. Rev Clin Esp. 2015; 215 (2): 73-82.

11. Gómez RM, Martín de Arrate ML, Dorta de León MA, Delgado F. Perfil del paciente anticoagulado y factores que pueden influir sobre el INR en Atención Primaria. NURE Inv [Internet]. Nov-Dic 2013 [citado 10 abril 2015]; 10(67) Disponible en: http://www.nureinvestigacion.es/FICHEROS_ADMINISTRADOR/ORIGINAL/N URE67_original_1.pdf

12. Cañada A, Mena JM, Sánchez L, Rodríguez D, Cárdenas J. Mejora de la seguridad y evaluación de los resultados del proceso de anticoagulación oral implantado en un área de atención primaria. Rev Calidad Asistencial. 2007;22(6):287-98.

13. Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G, Bauersachs R, Maywald U, Kohlmann T, et al. The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation. Eur J Intern Med. 2014;25:247–54.

14. De Felipe R. Nivel de conocimientos de los pacientes anticoagulados en un centro de salud; relación con el control terapéutico. Atenc Primaria. 2003;32(2)

15. Cinza-Sanjurjo S, et al. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. Rev Esp Cardiol. 2014.

16. Anguita M, et al. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. Rev Esp Cardiol. 2015.

17. Anticoagulacion-oral.es. Calculadora TRT [Internet]. Barcelona: Bayer Hispania S.L.; 2013 [actualizada el 13 de marzo de 2015; acceso 15 de marzo de 2015]. Disponible en: http://www.anticoagulacion- oral.es/es/resources/calculadora-trt/

18. Wieloch M, Själander A, Fryckman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: Reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry AuriculA. Eur Heart J. 2011;32:2282–9.

19. Amouyel P, Mismetti P, Langkilde LK, Jasso-Mosqueda G, Nelander K, Lamarque H. INR variability in atrial fibrillation: A risk model for cerebrovascular events. Eur J Intern Med. 2009;20:63–9.

20. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, Van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with

suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost. 2011;106:968–77.

21. Van Spall HGC, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the RE-LY trial. Circulation. 2012;126:2309–16.
22. Piccini PP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, et al. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. J Am Heart Assoc. 2014;3:e000521.
23. Martínez A, Martínez R. Evidencias actuales de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular: comparación de subestudios. Rev Esp Cardiol. 2015;68(3):185–189.

## ANEXO I. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

**Sexo:** Masculino ☐ Femenino ☐

**Fecha de Nacimiento:** ___/___/_____

**Diagnóstico médico:** _____

**Polimedicación** (toma 5 o más fármacos durante 6 o más meses): Sí ☐ No ☐

**Enfermedades clínicas asociadas:**

HTA: Sí ☐ No ☐

DM: Sí ☐ No ☐

Obesidad: Sí ☐ No ☐

Dislipemia: Sí ☐ No ☐

Insuficiencia Cardíaca: Sí ☐ No ☐

Cardiopatía Isquémica: Sí ☐ No ☐

Insuficiencia Renal: Sí ☐ No ☐

ACV: Sí ☐ No ☐

Arteriopatía Periférica: Sí ☐ No ☐

**INR:**

| | | |
|---|---|---|
| Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ |
| Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ |
| Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ |
| Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ |
| Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ |
| Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ |
| Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ |
| Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ |
| Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ | Fecha: ___/___/_____ _____ |

## ANEXO II. GRÁFICOS

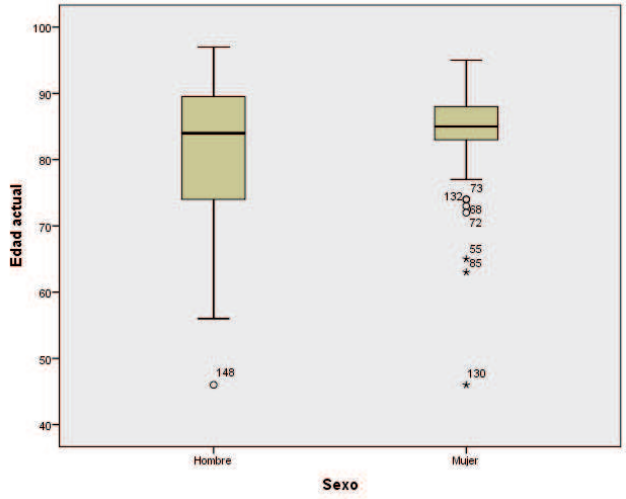



Gráfico 1. Edad media hombres y mujeres

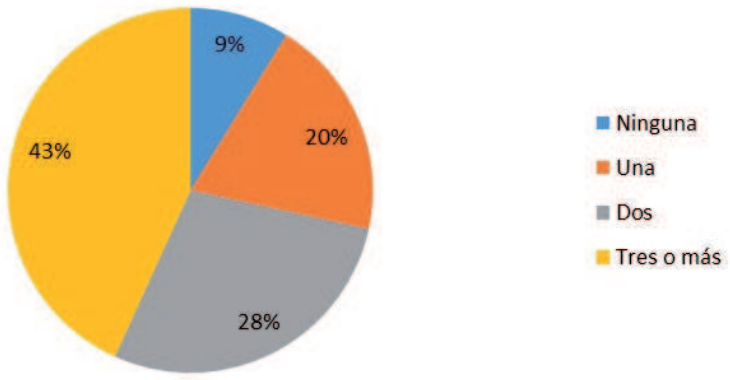



Gráfico 2. Comorbilidades asociadas

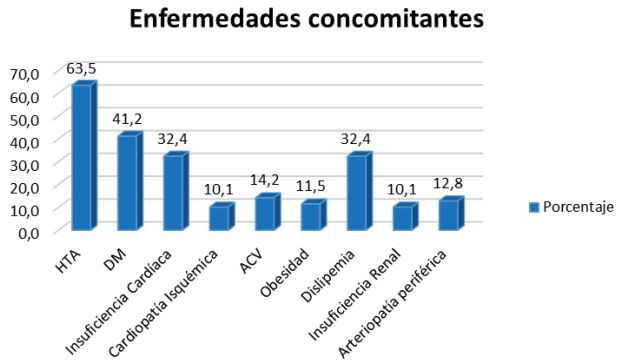



Gráfico 3. Enfermedades concomitantes

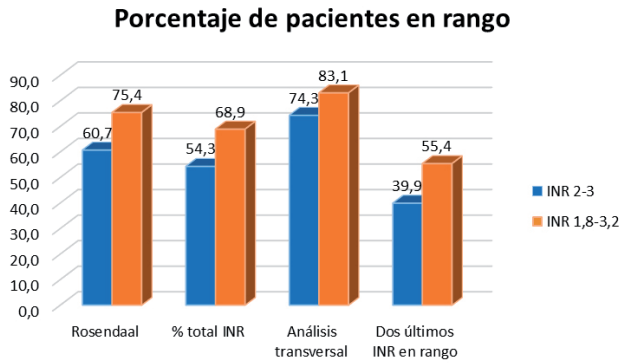



Gráfico 4. Porcentaje de pacientes en rango terapéutico en función del método de medida.

## ANEXO III. TABLAS

| | INR 2-3 | INR 1,8-3,2 |
|---|---|---|
| TRT>50 | **73,6** (66,6-80,4) | 93,9 (89,0-97,3) |
| TRT>55 | **65,5** (58,8-73,3) | 91,2 (86,5-95,9) |
| TRT>60 | **57,4** (50,0-65,5) | 85,1 (79,1-90,0) |
| TRT>65 | **40,5** (33,1-48,3) | 77,7 (70,1-85,1) |

Tabla 1. Porcentaje de pacientes en TRT medidos por el método Rosendaal en función de diferentes estándares de buen control.

| | N | País | Rango de INR | TRT Rosendaal |
|---|---|---|---|---|
| Wieloch et al., 2011 [18] | 18.391 | Suecia | 2-3 | **76,2** |
| Mueller et al., 2014 [13] | 525 | Alemania | 2-3 | **68,1** |
| RE-LY. 2012 [21] | 18.113 | América, Asia, Europa, Oceania, Sudáfrica | 2-3 | **66** |
| Gallagher et al., 2011 [20] | 27.458 | Reino Unido | 2-3 | **63,1** |
| ROCKET-AF, 2014 [22] | 14.264 | América, Asia, Europa | 2-3 | **55** |
| Amouyel et al., 2009 [19] | 278 | Francia | 2-3 | **55** |

Tabla 2. Porcentaje de tiempo en rango terapéutico en diferentes países europeos medidos por el método Rosendaal.

Revista Atalaya Medica nº 8 / 2015
Pág. 43-51



Original entregado 09/11/2015 Aceptado 27/11/2015

# PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DE NIÑOS ARAGONESES AFECTOS DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL Y ARRAY-CGH ALTERADO

Dra. Victoria Caballero Pérez[1] / Dr. Alejandro González Álvarez[2] / Dra. Lorena Gracia Torralba[1] / Dr. Juan Pablo García Íñiguez[3]

[1] Servicio de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

[2] Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

[3] Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

## RESUMEN

Introducción: El retraso global del desarrollo (RGD) y la discapacidad intelectual (DI) son un motivo de consulta frecuente en la consulta de Neuropediatría. Actualmente, la hibridación genómica comparada constituye una de las principales técnicas aplicadas al diagnóstico de esta patología. Son necesarios estudios que determinen que características fenotípicas se asocian a obtener un resultado etiológico en el test genético.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio ciego pormenorizado de las características clínicas, antropométricas y morfológicas de 80 niños aragoneses afectos de DI no explicada y se analizó cuales estaban asociadas a obtener un resultado etiológico en el array-CGH.

Resultados: El resultado del array estuvo alterado en un 40% de los casos. Los factores que se asociaron estadísticamente a tener una prueba de array-CGH patológica fueron los antecedentes familiares de DI/RGD (OR: 28,6), presentar más de tres rasgos dismórficos faciales (OR: 13,76) y la hipotonía periférica (OR: 6,25).

Conclusiones: Nuestros hallazgos coinciden con otras series publicadas. Por lo tanto, asumimos que la probabilidad de encontrar variantes en el número de copias de significado patológico mediante array-CGH aumenta si alguna de las características anteriores está presentes en individuos afectos de DI/RGD.

## PALABRAS CLAVE

Retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual, array de hibridación genómica comparada, rendimiento, resultado diagnóstico.

## MAIN PHENOTYPIC FEATURES OF ARAGONESE CHILDREN WITH INTELLECTUAL DISABILITY AND PATHOLOGICAL ARRAY-CGH

## ABSTRACT

Background. Global developmental delay (GDD) and intellectual disability (ID) are frequent reasons for consultation in paediatric neurology. Nowadays, array comparative genomic hybridization is one of the first-tier diagnostic tests to perform in this pathology. It is necessary to delineate the phenotypic features associated to obtain an etiologic diagnosis in the genetic test.

Material and methods. We perform a detailed blind study of the epidemiological, clinical, anthropometric and morphological features of 80 Aragonese children affected with unexplained ID and determine which features were associated to obtain an etiologic diagnosis in array-CGH.

Results. We found an anormal result in 40 % of the cases. Factors associated with having an aetiological diagnosis in test array-CGH were positive family history of ID (OR: 28.6), three o more facial dysmorphic features (OR: 13.76) and hypotonia muscular (OR: 6.25).

Conclusions. Our findings are consistent with other published series. Therefore, we assume that in patients with unexplained ID/GDD, array-CGH will more probably detect pathogenic copies number variation if there are any of these features.

## KEY WORDS

Global developmental delay, intellectual disability, array comparative genomic hybridisation, yield, aetiological diagnosis.

## INTRODUCCION

La DI se caracteriza por limitaciones significativas tanto en el funcionamiento intelectual como en el adaptativo y se origina con anterioridad a los 18 años. Para los niños menores de 5 años se usa el término RGD en aquellos que no cumplen los hitos esperados para su edad en las múltiples áreas de desarrollo motor e intelectual[1,2]. La prevalencia precisa de la DI y/o del RGD no se conoce exactamente aunque la Organización Mundial de la Salud estima que en las poblaciones industrializadas afecta aproximadamente entre el 1 y el 3% de la población. La prevalencia de la DI moderada-profunda es muy inferior a la del leve (0,4% frente al 2,5-3%), pero sus causas parecen estar mucho mejor definidas. En la DI leve, los condicionantes familiares, socioculturales y biomédicos resultan mucho más frecuentes[3,4]. Aproximadamente el 50% de los casos a nivel global, no tienen un diagnóstico etiológico establecido*. Este hecho impide un asesoramiento genético eficiente y la detección de portadores en el resto de la familia. Las causas más frecuentes identificadas dentro del campo de la genética son las mutaciones puntuales en genes conocidos y las alteraciones cromosómicas[6,7].

La técnica array-CGH (comparative genomic hybridization) constituye uno de los principales test diagnósticos en niños con trastornos del neurodesarrollo. Cuando se aplica al estudio de la DI el rendimiento diagnóstico varía desde un 10 a un 30% según los criterios de selección de la muestra utilizados[8,9]. La correcta interpretación de sus resultados sigue suponiendo un reto para los profesionales que se facilita con la posibilidad de consultar bases de datos on line que establecen correlaciones genotipo-fenotipo.

Esta técnica permite detectar tanto excesos (duplicaciones) como defectos (deleciones) de ADN comparando todo el genoma del probando frente a un control. La sensibilidad del array para detectar alteraciones cuantitativas es próxima al 100%. Por el contrario, no detecta mosaicismos de bajo grado, traslocaciones balanceadas, inversiones, inserciones ni mutaciones puntuales (ejemplo 1 o imagen 1).

El objetivo del presente estudio es conocer qué características clínicas, antropométricas y morfológicas aparecen con mayor frecuencia en individuos afectos de DI/RGD con un resultado alterado en la prueba del array-CGH.

## PACIENTES Y MÉTODOS

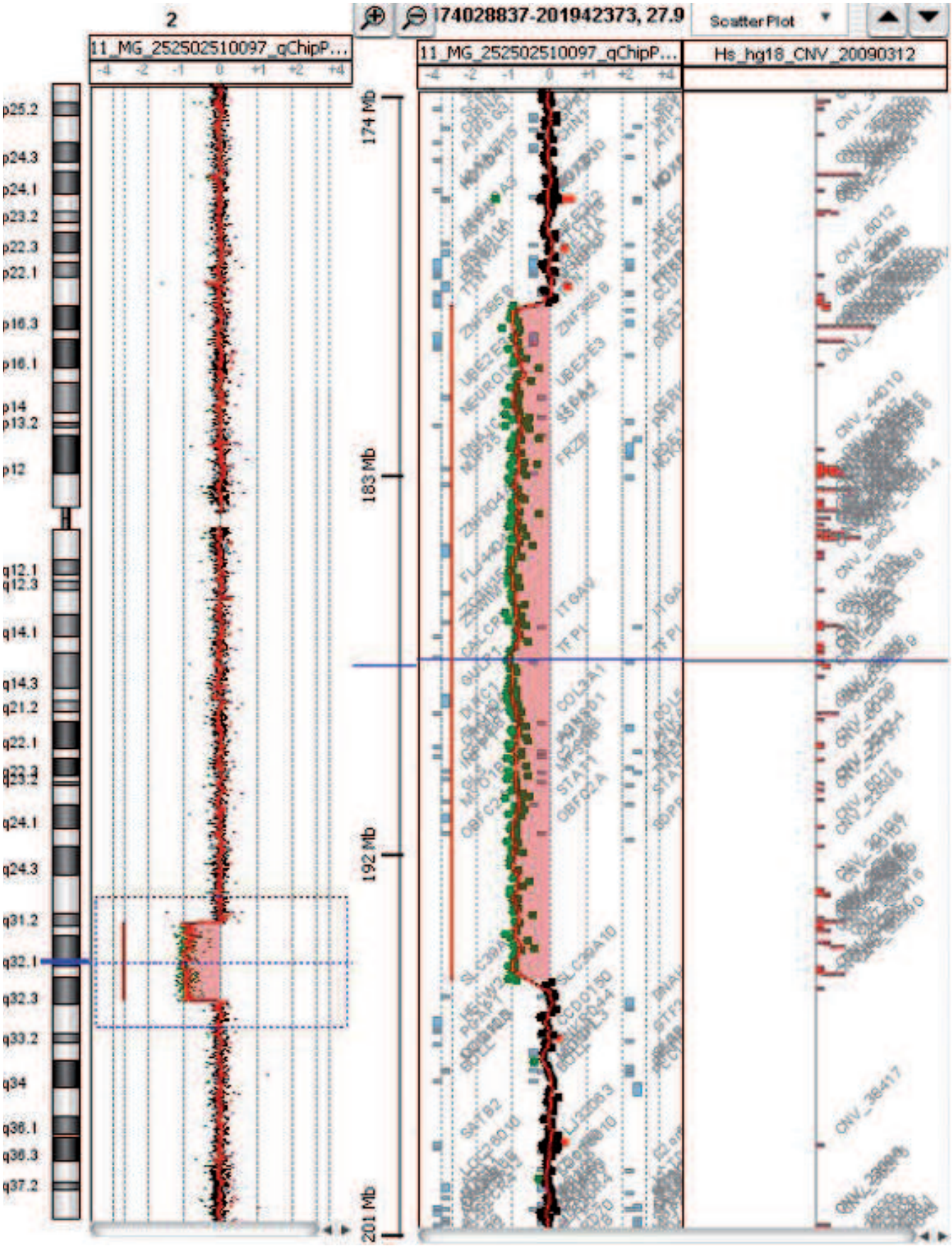
Los criterios de selección de la muestra fueron: a) estar en seguimiento en la consulta de Neuropediatría del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza o Hospital Obispo Polanco de Teruel, b) edad comprendida entre los 12 meses y los 18 años c) estar afectos de DI o RGD sin diagnóstico etiológico establecido d) haberse realizado la técnica array-CGH y haber recibido el resultado antes del 31 de diciembre de 2011. El número total de individuos que cumplían estos criterios fue de 140. El periodo de investigación fue de dos años y se desarrolló por un único investigador.

Método: Se envió una carta informativa de las características del estudio a las familias y se concertó una cita presencial por vía telefónica. El día de la cita se registraron las principales variables demográficas, perinatales, clínicas, morfológicas y antropométricas de cada uno de los individuos sin conocer el resultado del test genético. A posteriori, se revisó la historia clínica y el resultado del array-CGH clasificando a los individuos en dos grupos: resultado normal y resultado alterado. Para llevar a cabo esta clasificación se consultaron las bases de datos DGV (Database of Genomic Variants), ISCA (International Standard Cytogenomic Arrayconsortium Databases), DECIPHER (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensemble Resources) y OMIM ( Online Mendelian Inheritance in Man).

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki. El proyecto fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón. Asimismo, se obtuvo un consentimiento informado firmado de cada uno de los pacientes.

El análisis genético se realizó a partir de ADN extraído de linfocitos de sangre periférica, mediante el sistema de extracción automatizado EZ1 (Qiagen). Las muestras se remitieron para su análisis mediante hibridación genómica comparada sobre array a dos laboratorios: Qgenomics y Genycell Biotech. La hibridación se llevó a cabo con 60.000 sondas oligonucleotídicas, repartidas por todo el genoma, con mayor cobertura en regiones ricas en genes OMIM.

Una vez recogidas las variables de estudio




Ejemplo: Imagen deleción del brazo largo del cromosoma 2 (array-CGH).

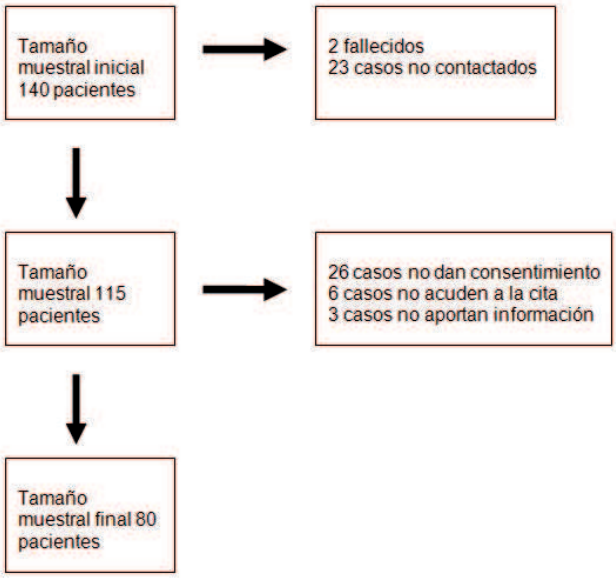



Fig. 1. Tamaño muestral final

**Tabla 1. Características demográficas, perinatales, antropométricas y clínicas.**

| Variable | ArrayCGH no alterado (n=48) | ArrayCGH alterado (n=32) | p |
|---|---|---|---|
| Sexo (%) | | | |
| Femenino | 37,5 | 62,5 | 0,366[a] |
| Masculino | 31,3 | 68,8 | |
| Edad (media años±DE) | 8,63 (4,27) | 7,78 (3,21) | 0,565[b] |
| HFDI (%) | 8,3 | 18,2 | <0,001*[a] |
| Abortos o mortinatos (%) | 47,9 | 40,6 | 0,341[a] |
| Fecundación in vitro (%) | 6,3 | 6,3 | 0,687[a] |
| Embarazo gemelar (%) | 6,3 | 6,3 | 0,687[a] |
| Edad gestacional (media sem ±DE) | 38,8 (2,36) | 37,9(2,31) | 0,019*[c] |
| Prematuridad (%) | 12,5 | 18,8 | 0,324[b] |
| Test de Apgar 1 (media ±DE): | 8,3 (1,51) | 7,84 (2,23) | 0,490[c] |
| Test de Apgar 5 (media ±DE): | 9,58 (0,71) | 9,32 (1,41) | 0,805[c] |
| Antropometría DE RN (media ±DE): | | | |
| Peso | -0,49 (1,10) | -0,56 (1.15) | 0,257[b] |
| Longitud | -0,23 (1.17) | -0,58 (1.41) | 0,295[b] |
| Perímetro cefálico | -0,07 (0.94) | -0,47 (0.95) | 0,221[b] |
| Pequeño para edad gestacional (%) | 10,6 | 22,6 | 0,266[a] |
| Macrosoma (%) | 6,3 | 3,1 | 0,476[a] |
| Microcefalia RN (%) | 2,1 | 6,7 | 0,335[a] |
| Antropometría DE A (media ± DE): | | | |
| Peso | -0,69 (1,47) | - 0,86 (1,11) | 0,780[c] |
| Talla | -1,15 (1,63) | -1,04 (1.31) | 0,347[b] |
| Perímetro cefálico | -0,98 (1,94) | -1,59 (1,82) | 0,150[c] |
| IMC | 16,9 (4,28) | 16,5 (3,5) | 0,887[c] |
| Microcefalia (%) | 31,3 | 40,6 | 0,266[a] |
| Microcefalia severa (%) | 18,9 | 31,5 | 0,089[a] |
| Macrocefalia (%) | 4,2 | 21,9 | 0,357[a] |
| Epilepsia (%) | 27,1 | 12,6 | 0,793[a] |

DE RN: antropometría en el recién nacido expresada en desviaciones estándar referidas a su sexo y edad gestacional; DE A: antropometría actual expresada en desviaciones estándar referidas a su sexo y edad; IMC: índice de masa corporal. * Valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: [a]Test de Fisher, [b]Test t de student, [c]U de Mann Whitney; nivel de significación p< 0,05.

se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. La asociación entre los factores estudiados y el resultado del la prueba array-CGH se investigó mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas variables eran cualitativas (chi cuadrado para variables que cumplen supuesto de normalidad y prueba exacta de Fisher cuando no la cumplen) y comparaciones de medias cuando una de ellas sea cuantitativa (t de Student, ANOVA, y si no siguen distribución normal el test de la U de Mann-Whitney). Se completó el análisis con la construcción de modelos de regresión logística binaria. En todos los casos se fijó el nivel de significación estadística para valores de $p < 0,05$. El paquete estadístico utilizado fue el PASW Statistics.

Se comparó la distribución de las características de los individuos con un resultado normal del array-CGH con los que presentaban un resultado alterado.

## RESULTADOS

80 individuos terminaron todas las fases del estudio (Fig. 1). Se encontraron variantes en el número de copias (CNVs) en un 40% de los casos. Con respecto al tipo de desequilibrio cromosómico, en un 62,5% de los casos se detectaron deleciones, en un 6,25% translocaciones no balanceadas y en un 31,25% duplicaciones. El tamaño de las deleciones osciló entre 0,06 y 16,5 Mb y el de las duplicaciones entre 0,08 y 2,2 Mb. En un 51,6 % de los análisis las alteraciones cromosómicas se produjeron de novo. En los casos heredados de un progenitor, en 7 fue del padre (un individuo afecto, resto sanos) y en 8 de la madre (todas sanas aunque dos de ellas portadoras de una traslocación balanceada).

Con respecto a las principales características demográficas, perinatales, antropométricas y clínicas se encontró asociación entre los antecedentes familiares de DI y el resultado alterado del array ($p< 0,001$) (OR: 28,6; IC95%: 7,22 - 133,55). La media de la edad gestacional fue inferior en el grupo con array-CGH patológico ($p= 0,019$), aunque no se encontraron diferencias significativas con respecto a la prematuridad en ambos grupos. La variable epilepsia apareció en un mayor número de individuos en el grupo con el resultado del array normal (Tabla 1).

En el estudio de los rasgos dismórficos craneo-faciales se realizaron dos comparaciones: presencia o ausencia de cualquier tipo de alteración en cada categoría (ojos, orejas, mandíbula, etc.) mediante test de Fisher y la comparación de los tipos de alteración encontradas en cada categoría mediante Chi-cuadrado (Tabla 2).

A todos los niveles se encontró una mayor proporción de rasgos dismórficos en los individuos que presentaron una test genético patológico con excepción de la presencia de fositas o

**Tabla 2. Dismorfología craneo-facial.**

| Variable | ArrayCGH no alterado (n=48) | ArrayCGH alterado (n=32) | P |
|---|---|---|---|
| Alteraciones morfología cabeza (%) | 16,7 | 28,1 | 0,171[a] |
| Sin alteraciones | 83,4 | 71,9 | 0,328[b] |
| Escafocefalia | 2,1 | 9,4 | |
| Occipucio plano | 8,3 | 15,6 | |
| Plagiocefalia | 4,3 | 3,1 | |
| Alteraciones en el pelo (%) | 6,3 | 18,8 | 0,081[a] |
| Sin alteraciones | 93,8 | 81,3 | 0,175[b] |
| Ralo | 6,3 | 6,3 | |
| Denso | 0 | 3,1 | |
| Implantación baja | 0 | 6,3 | |
| Rizado no familiar | 0 | 6,3 | |
| Alteraciones en las orejas (%) | 37,5 | 59,4 | 0,045*[a] |
| Sin alteraciones | 62,5 | 40,6 | 0,207[b] |
| Grandes | 6,3 | 3,1 | |
| Implantación baja | 20,8 | 34,4 | |
| Despegadas | 10,4 | 18,8 | |
| Microtia | 0 | 3,1 | |
| Fositas/Apéndices preauriculares(%) | 4,2 | 3,1 | 0,650[a] |
| Apéndice | 2,1 | 3,1 | 0,687[b] |
| Fosita | 2,1 | 0 | |
| Alteraciones en la frente (%) | 27,1 | 46,9 | 0,058[a] |
| Sin alteraciones | 72,9 | 53,1 | 0,073[b] |
| Prominente | 0 | 6,3 | |
| Amplia | 27,1 | 40,6 | |
| Alteraciones oculares (%) | 64,6 | 62,5 | 0,517[a] |
| Sin alteraciones | 35,4 | 37,5 | 0,168[b] |
| Hipertelorismo | 12,5 | 34,4 | |
| Epicantus | 12,5 | 12,5 | |
| Telecantus | 2,1 | 0 | |
| Exoftalmus | 2,1 | 0 | |
| Estrabismo | 33,3 | 12,5 | |
| Otros | 2,1 | 3,1 | |
| Pestañas largas y pobladas (%) | 20,8 | 37,5 | 0,084[a] |
| Alteraciones en la nariz (%) | 4,2 | 12,5 | 0,170[a] |
| Sin alteraciones | 95,8 | 87,5 | 0,290[b] |
| Puente nasal ancho | 4,2 | 9,4 | |
| Narinas antevertidas | 0 | 3,1 | |
| Alteraciones en los labios (%) | 4,2 | 43,8 | <0,001*[a] |
| Sin alteraciones | 95,8 | 56,3 | <0,001*[b] |
| Labio leporino | 0 | 3,1 | |
| Labio superior fino | 4,2 | 40,6 | |

* valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: [a]Test de Fisher, [b]Test $\chi^2$; nivel de significación $p < 0,05$.

**Tabla 2. Dismorfología craneo-facial. Continuación.**

| Variable | ArrayCGH no alterado (n=48) | ArrayCGH alterado (n=32) | P |
|---|---|---|---|
| Alteraciones boca-filtrum (%) | 16,7 | 62,5 | <0,001[a] |
| Sin alteraciones | 83,3 | 37,5 | <0,001[b] |
| Largo | 12,5 | 59,4 | |
| Corto | 4,2 | 3,1 | |
| Alteraciones de la mandíbula (%) | 20,8 | 37,5 | 0,084[a] |
| Sin alteraciones | 79,2 | 62,5 | 0,528[b] |
| Micrognatia | 4,2 | 12,5 | |
| Retrognatia | 6,3 | 9,4 | |
| Retromicrognatia | 6,3 | 9,4 | |
| Prognatismo | 4,2 | 6,3 | |

* valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: [a]Test de Fisher, [b]Test t de student; nivel de significación p< 0,05.

**Tabla 3. Número de rasgos dismórficos.**

| Variable | ArrayCGH no alterado (n=48) | ArrayCGH alterado (n=32) | P |
|---|---|---|---|
| Ningún RDF (%) | 16,7 | 3,1 | 0,045*[a] |
| De uno a tres RDF (%) | 52,1 | 15,6 | 0,002*[a] |
| Más de tres RDF (%) | 31,3 | 81,3 | <0,001*[a] |

RDF: rasgos dismórficos craneofacialesl. * valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: [a]Test Fisher; nivel de significación p< 0,05.

apéndices preauriculares y las alteraciones a nivel ocular que se repartieron muy homogéneamente entre los dos grupos de estudio (a excepción del hipertelorismo que fue más frecuente en el grupo del array alterado).

Las partes de la cara en las que se encontraron alteraciones con mayor frecuencia en el grupo con el test array-CGH alterado con un nivel de p< 0,05, fueron las siguientes: los labios (p< 0,001), con una mayor proporción de labio leporino y labio superior fino (3,1 y 40,6% respectivamente); la boca-filtrum (p< 0,001), tanto en la presencia de filtrum largo como filtrum corto y las orejas (p= 0,045), siendo la implantación baja la característica más frecuentemente encontrada en ambos grupos. Rozan la significación estadística la presencia de alteraciones morfológicas en el pelo (p= 0,081), la frente (p= 0,058), las pestañas (p= 0,084) y la mandíbula (p= 0,085), con una frecuencia mayor en el grupo con el test genético alterado.

Se categorizó la variable presencia o ausencia de algún rasgo dismórfico facial en tres grupos (ninguna dismorfia facial, de una a tres dismorfias faciales y más de tres dismorfias faciales) (Tabla 3). Se encontraron diferencias significativas en los tres subgrupos. La ausencia de alteraciones morfológicas faciales es mayor en el grupo con un resultado normal en la prueba genética del array. Presentar más de tres rasgos dismórficos es una característica que aparece en una mayor proporción de niños con el resultado del array-CGH alterado.

Se calcularon las exponenciales del coeficiente de regresión de la variable categórica número de rasgos dismórficos y se obtuvo que al pasar de no presentar ningún rasgo dismórfico a presentar entre 1 y 3 rasgos dismórficos el riesgo de que el resultado del test de array-CGH esté alterado es 1,6 superior (IC95%: 0,16-15,8). Si se presentan más de tres rasgos dismórficos con respecto a no presentar ninguno el riesgo de que el resultado del test genético esté alterado se multiplica por 13,87 (IC95%: 1,58-121,9).

La presencia de malformaciones congénitas fue similar en ambos grupos sin encontrarse diferencias significativas en ninguno de los subtipos (cardiacas, digestivas, osteoarticulares y urogeni-

**Tabla 4. Alteraciones del tono muscular axial y periférico**

| Variable | ArrayCGH no alterado (n=48) | ArrayCGH alterado (n=32) | P |
|---|---|---|---|
| Alteración tono muscular (%) | 33,3 | 43,8 | 0,239[a] |
| Tono muscular axial (%) | | | |
| Normal | 79,2 | 75 | 0,628[b] |
| Hipotonía | 18,2 | 18,8 | |
| Hipertonía | 2,1 | 6,3 | |
| Tono muscular periférico (%) | | | |
| Normal | 66,7 | 56,3 | 0,437[b] |
| Hipotonía | 18,8 | 31,3 | 0,049*[b] |
| Hipertonía | 14,6 | 12,5 | |

Análisis estadístico: [a]Test de Fisher, [b]Test $\chi^2$; nivel de significación $p < 0,05$.

tales). Éstas últimas fueron las más frecuentes.

En el estudio del tono muscular se detectó un predominio de la hipotonía sobre la hipertonía tanto a nivel axial como periférico, con una distribución similar en ambos grupos de análisis de la hipotonía axial, mientras que la proporción de pacientes con hipotonía periférica fue mayor en el grupo con resultado array-CGH alterado alcanzando la significación estadística (Tabla 4). OR: 6,25 (IC95%: 1,05–23,44).

## DISCUSIÓN

La técnica de array-CGH ha supuesto un gran avance en el estudio de la DI/RGD de forma que se propone como primera prueba a realizar en esta patología por gran parte de los autores[10,11].

El presente trabajo tiene un importante punto fuerte que es el estudio pormenorizado de las características de forma ciega (sin conocer el resultado del array-CGH), por una única investigadora lo que disminuye la variabilidad intraobservador y aumenta la validez interna.

El rendimiento encontrado en esta muestra ha sido superior a la mayoría de series de datos publicados que varían entre el 5 y un 35%[10,11]. Este hallazgo puede ser debido a los criterios de selección que se siguieron inicialmente a la hora de realizar el test genético ya que se tendió a elegir a pacientes con antecedentes familiares de DI, rasgos dismórficos y/o malformaciones congénitas. En aquellas series en las que se usaron criterios semejantes se han obtenido índices de detección similares[8,12].

Un 62,5% de los desequilibrios cromosómicos encontrados fueron deleciones. Este hecho puede tener una doble explicación, tanto técnica como biológica. Técnicamente, existe mayor probabilidad que las duplicaciones no sean detectadas. Biológicamente, se ha descrito que las duplicaciones causan fenotipos más leves, y por ello se han podido perder casos en la selección de la muestra. También se ha descrito que la frecuencia de que se produzcan duplicaciones en el genoma humano es inferior a la de deleciones[11].

La distribución de las CNVs parece no ser al azar, existiendo puntos calientes donde se encuentran con mayor frecuencia. Estas zonas suelen ser ricas en genes y cuando éstos son dosis sensibles, la probabilidad de encontrar patología es mucho mayor[13,14].

Con respecto a la antropometría, en estudios previos se ha detectado una asociación entre la microcefalia y el resultado alterado del array-CGH[15-17]. Al calcular la proporción de individuos con microcefalia severa (perímetro cefálico inferior a -3 DE), la proporción es muy superior en el grupo con resultado del array-CGH patológico aunque sin alcanzar significación estadística. Estos hallazgos nos hacen presuponer que si nuestra muestra tuviese un número mayor de pacientes es probable que se reprodujesen los resultados de los estudios citados con respecto a la microcefalia. Otros autores han encontrado con mayor frecuencia trastornos del crecimiento en los individuos que presentaban un resultado del array-CGH patológico: Shoukier y col17 refieren fallo de medro, Roselló y col8 talla alta, mientras que Vulto y col12 como en nuestro caso, no

encuentran asociación entre la evolución de la altura y el resultado del test genético. Esta variabilidad encontrada en la literatura científica con respecto al crecimiento puede ser debida a la selección de los casos, así como al resultado de la prueba de array, ya que hay síndromes que se acompañan de fallo de medro y otros de sobrecrecimiento. Son necesarios estudios con un mayor número de individuos para determinar la implicación de los desórdenes de crecimiento en las alteraciones estructurales cromosómicas.

Numerosos autores han publicado la asociación entre la presencia de alteraciones cromosómicas y las malformaciones congénitas[8,12,17]. En la mayoría de las series se asocian a malformaciones cardiacas, en nuestro estudio las más prevalentes fueron a nivel urogenital. Al revisar la metodología de los diferentes estudios, se pone de manifiesto que los criterios de selección influyen en la localización de las malformaciones más prevalentes. No obstante, en nuestro estudio la distribución de las malformaciones fue absolutamente aleatoria y similar entre ambas cohortes.

La presencia de rasgos dismórficos constituye una variable muy importante en nuestra muestra debido a la alta prevalencia de los mismos en los individuos afectos de DI/RGD. Aunque el tipo de rasgo dismórfico más frecuente varía mucho entre unas series y otras, la presencia de varios rasgos en conjunto, constituye un buen indicador de la posible existencia de una alteración estructural cromosómica[12].

La característica epilepsia fue más frecuente en el grupo con el resultado no alterado, algo que coincide con otros trabajos*. A medida que nuevas técnicas genéticas como los paneles de secuenciación masiva de ADN se lleven a cabo en este grupo de pacientes, se podrá determina cuál es la técnica de elección a realizar en los individuos afectos de DI y epilepsia.

Dada la reciente incorporación de la técnica del array-CGH a la práctica clínica, todavía hay muchas limitaciones a la hora de llevar a cabo una correcta interpretación de los resultados, así como la consiguiente información que se les da a las familias. En estudios previos reportados se detectó una gran variabilidad en la misma, así como en el manejo posterior de los pacientes entre diferentes profesionales18. Ambas factores pueden mejorarse si clínicos y genetistas trabajan en estrecha colaboración y se diseñan protocolos que disminuyan la variabilidad clínica y aumenten la calidad de la asistencia. Por otra parte, si a medida que la técnica se extiende en la práctica diaria, los resultados obtenidos se comparten y pueden ser consultados a través de bases de datos públicas en conjunción con las características fenotípicas de cada caso, será más sencillo definir la patogenicidad de cada una de las alteraciones encontradas.

Frecuentemente, se ha dudado del coste efectividad de la técnica del microarray debido al elevado precio de la misma. En un estudio realizado en Canadá han llegado a la conclusión que si la técnica se realiza en laboratorios privados los costes se incrementan significativamente. Sin embargo, si la técnica se realiza en el laboratorio del propio centro médico el coste se reduce 4 veces. Sumando los costes, la realización de una cariotipo molecular es más económico que la realización de un cariotipo convencional y las subsiguientes pruebas (FISH aplicado a telómeros, etc.) y además se obtienen entre un 15 y un 20% más de resultados diagnósticos que por la vía tradicional[19].

## CONCLUSIÓN

Aunque existen factores que se asocian a detectar con mayor probabilidad reordenamientos cromosómicos (antecedentes familiares de DI, presencia de más de tres rasgos dismórficos faciales e hipotonía periférica), éstos no tienen una fuerza de discriminación suficiente para preseleccionar los candidatos ideales para esta prueba. Dado el alto rendimiento del array en el presente estudio y las evidencias previamente descritas, se ha modificado el protocolo de estudio de la DI/RGD en nuestro centro, de forma que la técnica array-CGH se ofrece a toda la población de individuos que presentan DI/RGD de etiología no conocida.

## BIBLIOGRAFÍA


1. American Psychiatric Association. Intellectual Disability (Intellectual Development Disorder). In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, American Psychiatric Association. (Ed), Arlington, VA 2013. p33.
2. American Association of Intellectual and Developmental Disabilities, Definition of Intellectual Disability, available at: http://aaidd.org/intellectual-disability/definition.
3. Shevell M, Ashwall S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay, Report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2003; 60: 367-80.
4. Roeleveld N, Zielhius G, Gabreëls F. Prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. Dev Med Child Neurol. 1997; 39: 125-33.
5. López-Pisón J, García-Jiménez MC, Monge-Galindo L, Lafuente-Hidalgo M, Pérez-Delgado R, García-Oguiza A, et al. Our experience with the aetiological diagnosis of global developmental delay and intellectual disability: 2006-2010. Neurologia. 2014 Sep;29(7): 402-7.
6. Verdú Pérez A, García Murillo P.L, García Campos O, López Grondona F, Arriola Pereda G, Alcaraz Rousselet MA, et al. Subtelomeric rearrangements in cryptogenic mental retardation. An Pediatr. 2011 Dec; 75(6): 365-71.
7. Artigas-Pallarés J, Guitart M, Gabau-Vila E.The genetic bases of neurodevelopmental disorders. Rev Neurol. 2013 Feb 22; 56 Suppl 1:S23-34.
8. Roselló M, Martínez F, Monfort S, Mayo S, Oltra S, Orellana C. Phenotype profiling of patients with intellectual disability and copy number variations. Eur J Paediatr Neurol. 2014 Sep;18(5): 558-66.
9. Shevell MI, Bejjani BA, Srour M, Rorem EA, Hall N, Shaffer LG. Array comparative genomic hybridization in global developmental delay. Am J Med Genet B. 2008; 147B:1101–08.
10. Miller DT, Adam MP, Aradhya S , Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010: 86: 749–64.
11. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. Eur J Paediatr Neurol. 2013 Nov;17(6): 589-99.
12. Vulto-van Silfhout AT, Hehir-Kwa JY, van Bon BW, Schuurs-Hoeijmakers JH, Meader S, Hellebrekers CJ, et al. Clinical significance of de novo and inherited copy-number variation. Hum Mutat. 2013 Dec;34 (12):1679-87.
13. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Global variation in copy number in the human genome. Nature. 2006 Nov 23;444(7118): 444-54.
14. Cooper GM, Nickerson DA, Eichler EE. Mutational and selective effects on copy-number variants in the human genome. Nat Genet. 2007 Jul;39(7 Suppl): S22-9.
15. Ensenauer RE, Adeyinka A, Flynn HC, Michels VV, Lindor NM, Dawson DB, et al. Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis of thirteen patients. Am J Hum Genet. 2003 Nov;73(5): 1027-40.
16. Marini C, Cecconi A, Contini E, Pantaleo M, Metitieri T, Guarducci S, et al.Clinical and genetic study of a family with a paternally inherited 15q11-q13 duplication. Am J Med Genet A. 2013 Jun;161A(6):1459-64.
17. Shoukier M, Klein N, Auber B, Wickert J, Schroder J, Zoll B, et al. Array CGH in patients with developmental delay or intellectual disability: are there phenotypic clues to pathogenic copy number variants? Clin Genet. 2012; Jan 27.
18. Coulter ME, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, Roberts AE, et al. Chromosomal microarray testing influences medical management. Genet Med. 2011 Sep;13(9):770-6.
19. Trakadis Y, Shevell M. Microarray as a first genetic test in global developmental delay: a cost-effectiveness analysis. Dev Med Child Neurol. 2011 Nov;53(11): 994-9.