

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE

LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

"HIPONATREMIA CRÒNICA COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA CAMBIOS MINERALES ÒSEOS EN PACIENTES DE 50-70 AÑOS EN EL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÒPEZ MATEOS"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA ANDRES PEREZ BARCELO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

ASESOR DE TESIS:

DR. MARTIN PEÑA COLLAZO

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 261.2012

AÑO: 2016. MÉXICO. DF.







UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

JEFE DE ENSEÑANZA

DR. GUILEBALDO PATIÑO CARRANZA DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES
PROFESOR TITULAR

DR. MARTIN PEÑA COLLAZO ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Antecedentes: La hiponatremia crónica a menudo se describe como asintomática como resultado de los procesos reguladores de volumen, pero los potenciales efectos adversos a largo plazo no se han evaluado cuidadosamente en estudios controlados. Los informes recientes han sugerido que la hiponatremia crónica puede no ser una condición benigna. A pesar de un aumento del riesgo de caídas entre los ancianos los pacientes con hiponatremia representan claramente un factor de riesgo para fracturas, el riesgo de fractura se amplifica aún más si hiponatremia también ha contribuido a la pérdida de hueso en los ancianos.

A pesar de las indicaciones de estos estudios clásicos de la importancia de hueso en la homeostasis de sodio, los efectos de hiponatremia en la resorción ósea y la mineralización de los huesos, aun no se han estudiado.

Material y Métodos: Estudio observacional, comparativo, prolectivo y transversal. Recolección de datos epidemiológicos sobre grupo de estudio a tratar y seguimiento de acuerdo a factores de riesgo determinados. Identificar pacientes hombres y mujeres con hiponatremia crónica del grupo de edad entre 50-70 años y evaluar cambios en estructura ósea al momento de la evaluación y dar seguimiento para cambios en misma

Resultados: La mediana de edad fue de 59.5 años, con rangos intercuartilares 25-75% de 53 a 66 años, edad mínima 22 años y máxima 76 años. En cuanto a género, 80% hombres (56) y 20% mujeres (14). Tiempo total de estudio de 12 meses.

Discusión: Registro de 30 pacientes entre el 2012 y el 2013, de los cuales el 43.3% fueron del género masculino. En función del factor de riesgo, la hiponatremia estuvo presente en el 53.3% de los casos vs 46.6% sin hiponatremia. Del total de la muestra el 46.67% presentaron Disminución de la densidad mineral ósea a la realización de la densitometría. Para evaluar la posible asociación entre la variable independiente (hiponatremia) y la variable dependiente (Disminución o no de la densidad mineral ósea) y considerando que se tratan de variables cualitativas dicotómicas, se utilizó el estadístico X² Al evaluar la asociación de las variables, se obtuvo un valor de X² de 6.718, con lo cual se puede decir que existe asociación con significancia estadística entre las variables, con un valor de p = 0.01. La razón de momios (odds ratio) fue de 8.067, con un IC que está por encima de la unidad, lo cual corrobora la significancia estadística.

Palabras Clave: Hiponatremia crónica, Osteoporosis, Mineralización ósea.

AGRADECIMIENTOS

A todos quienes a lo largo de mi vida me han acompañado, compartiendo conocimiento, apoyo, cariño y experiencia.

INDICE

RESÚMEN	4
AGRADECIMIENTOS	5
INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES	
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	
DISCUSIÓN	17
PERSPECTIVAS	18
REFERENCIAS	19

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una grave condición de salud reconocida internacionalmente en países industrializados donde su repercusión se ha comparado con la de otras enfermedades crónicas. Se ha reportado que la osteoporosis y sus fracturas por fragilidad relacionadas tienen un mayor efecto en la calidad de vida de los pacientes y mayores costos sociales que los cánceres de mama y de próstata. En consonancia con las tendencias en otras regiones del mundo, México está enfrentado una transición epidemiológica con un número creciente de ancianos y un aumento en la esperanza de vida. Aunque en países industrializados y desarrollados este proceso de envejecimiento tardó casi dos siglos en producirse, en México está ocurriendo muy rápidamente. La esperanza de vida al nacer ha aumentado en promedio casi 39 años durante las últimas siete décadas (de 36.2 a 75 años). La población de 50 años y más es actualmente de 19 millones, y aumentará a 55 millones para el año 2050. Para entonces, la esperanza de vida promedio en México será de 82 años de edad. Debido a que la osteoporosis es una enfermedad asociada con el envejecimiento, se espera que, en consecuencia, el número de fracturas asociadas con osteoporosis aumente.

Discusión: Se prevé que las fracturas de cadera en todo el mundo aumenten de 1.2 millones en la década de 1990 a 2.6 millones para el 2025 y a 4.5 millones para el 2050, suponiendo que no haya ningún cambio en la incidencia específica por edad y sexo. La mayor parte de las fracturas de cadera en el siglo XXI ocurrirán en países en desarrollo; se estima que Asia y Latinoamérica serán las dos regiones que tendrán los aumentos mayores. La osteoporosis y las fracturas por fragilidad se han convertido en un foco de investigación en México, y recientemente los Institutos Nacionales de Salud en México han reconocido a la osteoporosis como un problema de salud pública.

Sin embargo, la osteoporosis sigue siendo una enfermedad prioritaria de la salud nacional no detectada ni tratada debido a la falta de conciencia en todos los niveles.

ANTECEDENTES

La hiponatremia crónica a menudo se describe como asintomática como resultado de los procesos reguladores de volumen, pero los potenciales efectos adversos a largo plazo no se han evaluado cuidadosamente en estudios controlados. Los informes recientes han sugerido que la hiponatremia crónica puede no ser una condición benigna, Incluso nivele leves de hiponatremia (suero [Na] de 126 a 134 mmol / L) han demostrado tener efectos significativos sobre la función cognitiva y la estabilidad en la marcha y se ha asociado con una probabilidad 67 veces mayor de caída en comparación con individuos con normonatremia.

La osteoporosis es una grave condición de salud reconocida internacionalmente en países industrializados donde su repercusión se ha comparado con la de otras enfermedades crónicas. Se ha reportado que la osteoporosis y sus fracturas por fragilidad relacionadas tienen un mayor efecto en la calida de vida de los pacientes y mayores costos sociales que los cánceres de mama y de próstata. En consonancia con las tendencias en otras regiones del mundo, México está enfrentado una transición epidemiológica con un número creciente de ancianos y un aumento en la esperanza de vida. Aunque en países industrializados y desarrollados este proceso de envejecimiento tardó casi dos siglos en producirse, en México está ocurriendo muy rápidamente. La esperanza de vida al nacer ha aumentado en promedio casi 39 años durante las últimas siete décadas (de 36.2 a 75 años). La población de 50 años y más es actualmente de 19 millones, y aumentará a 55 millones para el año 2050. Para entonces, la esperanza de vida promedio en México será de 82 años de edad. Debido a que la osteoporosis es una enfermedad asociada con el envejecimiento, se espera que, en consecuencia, el número de fracturas asociadas con osteoporosis aumente.

Discusión: Se prevé que las fracturas de cadera en todo el mundo aumenten de 1.2 millones en la década de 1990 a 2.6 millones para el 2025 y a 4.5 millones para el 2050, suponiendo que no haya ningún cambio en la incidencia específica por edad y sexo. La mayor parte de las fracturas de cadera en el siglo XXI ocurrirán en países en desarrollo; se estima que Asia y Latinoamérica serán las dos regiones que tendrán los aumentos mayores. La osteoporosis y las fracturas por fragilidad se han convertido en un foco de investigación en México, y recientemente los Institutos Nacionales de Salud en México han reconocido a la osteoporosis como un problema de salud pública.

Sin embargo, la osteoporosis sigue siendo una enfermedad prioritaria de la salud nacional no detectada ni tratada debido a la falta de conciencia en todos los niveles.

Hiponatremia crónica a menudo se describe como asintomática como resultado de los procesos reguladores de volumen, pero los potenciales efectos adversos a largo plazo no se han evaluado cuidadosamente en estudios controlados. Los informes recientes han sugerido que la hiponatremia crónica puede no ser una condición benigna. Incluso nivele leves de

hiponatremia (suero [Na] de 126 a 134 mmol / L) han demostrado tener efectos significativos sobre la función cognitiva y la estabilidad en la marcha y se ha asociado con una probabilidad 67 veces mayor de caída en comparación con individuos con normonatremia.

A pesar de un aumento del riesgo de caidas entre los ancianos los pacientes con hiponatremia representan claramente un factor de riesgo para fracturas, el riesgo de fractura se amplifica aún más si hiponatremia también ha contribuido a la pérdida de hueso en los ancianos. Mediciones de radioisótopos han demostrado que aproximadamente un tercio de sodio total del cuerpo se almacena en el hueso y que la liberación de sodio a partir de este durante la prolongada privación requiere la resorción de la matriz ósea, similar a la liberación de calcio almacenado para compensar la privación de calcio. A pesar de las indicaciones de estos estudios clásicos de la importancia de hueso en la homeostasis de sodio, los efectos de hiponatremia en la resorción ósea y la mineralización de los huesos, aun no se han estudiado.

Los ancianos son un grupo susceptible de desarrollar tanto hiponatremia como hipernatremia. Éstas suelen ser de carácter multifactorial y están ligadas a cambios relacionados con el envejecimiento renal. A partir de los 40 años de edad se produce un progresívo descenso en el flujo plasmático renal y en la tasa de filtración glomerular, fenómenos que llevan a la reducción de la capacidad de concentrar o diluir la orina. Además, la senescencia se acompaña de una menor actividad de transportadores de sodio en el segmento dilutor de la nefrona distal y posiblemente de una mayor sensibilidad a los efectos de la ADH. La predisposición a la hiponatremia en esta población también viene condicionada por la polimedicación a la que con frecuencia están sometidos los ancianos, y a una mayor incidencia de enfermedades como insuficiencia cardíaca o neoplasias.

La incidencia de hiponatremia en ancianos es variable según los diversos estudios, pero todos ellos concuerdan en que el paciente geriátrico con hiponatremia tiene una mayor morbimortalidad. En un estudio realizado en pacientes ambulatorios se evidenció hiponatremia en el 11% de los ancianos, en un 60%, asociada con SIADH.

La influencia de la hiponatremia en la morbilidad de los pacientes ancianos se ha puesto de manifiesto en el Estudio de Rotterdam, publicado recientemente y que incluía a 5.208 ancianos de los cuales 399 tenían una determinación de sodio en plasma <135 mmol/l, con una media de 133 ± 2 mmol/l y que demostró una relación entre la hiponatremia y una mayor incidencia de caídas, fracturas óseas vertebrales y no vertebrales, así como de mayor mortalidad para todas las causas. En un estudio prospectivo y observacional, Shapiro, et al. analizaron a 1.389 pacientes hospitalizados mayores de 65 años.La prevalencia de hiponatremia grave (Na <125 mmol/l) fue del 6,2% (86 pacientes), más frecuente en mujeres. La etiología multifactorial se evidenció en el 51% de los casos y había una incidencia elevada de uso de tiazidas. En los pacientes euvolémicos la

causa más frecuente fue el SIADH (73%), mientras que en los hipervolémicos lo fue la insuficiencia cardíaca

Entre las causas de SIADH en los pacientes geriátricos cabe destacar los fármacos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), mórficos o antipsicóticos, así como la mayor incidencia de neoplasias pulmonares, del tracto genitourinario o hematológicas.

La sospecha de hiponatremia asociada con insuficiencia suprarrenal, sobre todo la parcial, debe estar presente en estos pacientes, básicamente en los casos de hipotensión o de hiponatremia refractaria. En situaciones basales, los ancianos pueden tener una función suprarrenal correcta, pero puede existir un déficit en situaciones de estrés. En una serie de casos clínicos de hiponatremia aparecida en situaciones de estrés, se describe una mejoría en la natremia tras la administración de dosis bajas (10 mg) de hidrocortisona. La importancia de estos hallazgos es que para confirmar una normofunción suprarrenal en los pacientes ancianos (exigida para el diagnóstico de SIADH), probablemente se requiera un test de estimulación.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre hiponatremia crónica como factor de riego para cambios en estructura ósea, medidos por absorciometría dual por Rayos X.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Recolección de datos epidemiológicos sobre grupo de estudio a tratar y seguimiento de acuerdo a factores de riesgo determinados.

Identificar pacientes hombres y mujeres con hiponatremia crónica del grupo de edad entre 50-70 años y evaluar cambios en estructura ósea al momento de la evaluación y dar seguimiento para cambios en misma.

Evaluar los factores asociados a hiponatremia que contribuyan al cambio de estructura ósea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, comparativo, prolectivo y transversal.

Recolección de datos epidemiológicos sobre grupo de estudio a tratar y seguimiento de acuerdo a factores de riesgo determinados. Identificar pacientes hombres y mujeres con hiponatremia crónica del grupo de edad entre 50-70 años y evaluar cambios en estructura ósea al momento de la evaluación y dar seguimiento para cambios en misma. Evaluar asociación de otros factores asociados a hiponatremia que contribuyan a el cambio de estructura ósea que se espera encontrar Grupo problema:

Pacientes con deseguilibrio hidroelectrolítico(hiponatremia crónica < 135 meg/L)

No se conoce la prevalencia de la disminución de la densidad mineral ósea en pacientes entre 50 a 70 años con hiponatremia que se haya reportado en la literatura médica por lo que no se puede realizar un cálculo de la muestra, además de tratarse de un estudio observacional. Se incluyeron 15 casos y 15 controles.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de sexo masculino y femenino del servicio de medicina interna y ortopedia del grupo de edad 50-70 años
- Pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia crónica menor a 135 meq/L), hospitalizados en medicina interna y ortopedia a partir del año 2012.

Criterios de exclusión:

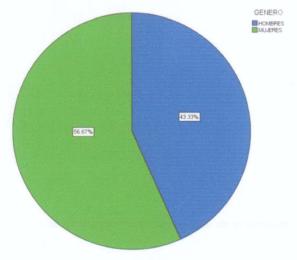
- Pacientes en estado crítico, con alteraciones hidroelectrolíticas.
- Pacientes con hipotiroidismo y terapia sustitutiva hormonal de reemplazo.
- · Pacientes con uso de esteroides de forma crónica
- · Pacientes con hipogonadismo
- · Pacientes con síndrome de malabsorción
- Pacientes con hiperparatiroidismo

Criterios de eliminación:

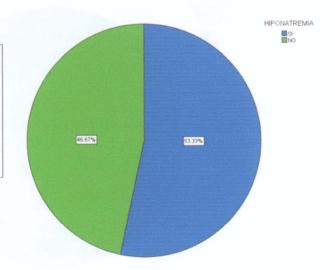
- Pacientes que por su condición patológica y comorbilidades, tengan otros factores de riesgo para osteoporosis.
- Pacientes que tengan necesidad de usar esteroides de forma crónica.
- Pacientes que por alguna razón ya no deseen continuar en el estudio

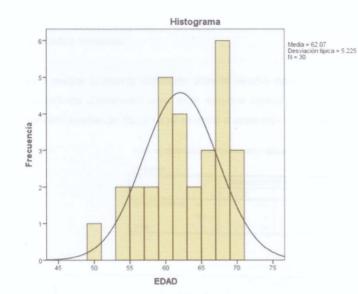
RESULTADOS

Se obtuvo el registro de 30 pacientes entre el 2012 y el 2013, de los cuales el 43.3% fueron del género masculino.



En función del factor de riesgo, la hiponatremia estuvo presente en el 53.3% de los casos vs 46.6% sin hiponatremia.

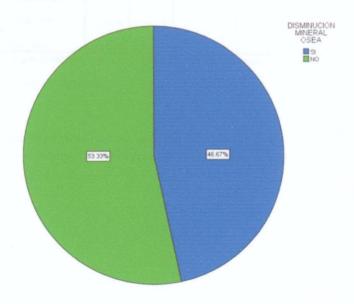




La variable edad tuvo una distribución no gausiana, sesgada a la izquierda.

La edad en los pacientes tuvo un promedio de 62.07 años ± 5.2.

Del total de la muestra el 46.67% presentaron Disminución de la densidad mineral ósea a la realización de la densitometría.



Estadística Inferencial

Para evaluar la posible asociación entre la variable independiente (hiponatremia) y la variable dependiente (Disminución o no de la densidad mineral ósea) y considerando que se tratan de variables cualitativas dicotómicas, se utilizó el estadístico X², arrojando los siguientes resultados.

Tabla de contingencia HIPONATREMIA 'DISMINUCION MINERAL OSEA

Recuento

		DISMINUCION MINERAL OSEA		
		SI	NO	Total
HIPONATREMIA	SI	11	5	16
	140	3	11	1.4
Total		14	16	30

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gi	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.718ª	Jan 1	.010	->	
Corrección por continuidad ^b	4.951	1	.026		
Razón de verosimilitudes	7.032	1	.008		
Estadístico exacto de Fisher				.014	.012
Asociación lineal por lineal	6.494	1	.011		
N de casos válidos	30				

a. 0 casillas (0.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6.53.

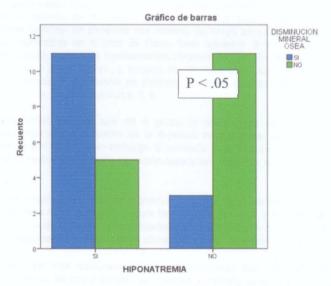
Al evaluar la asociación de las variables, se obtuvo un valor de X^2 de 6.718, con lo cual se puede decir que existe asociación con significancia estadística entre las variables, con un valor de p = 0.01.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%		
		Inferior	Superior	
Razón de las ventajas para HIPONATREMIA (SI / NO)	8.067	1.538	42.318	
Para la cohorte DISMINUCION MINERAL OSEA = SI	3.208	1.116	9.224	
Para la cohorte DISMINUCION MINERAL OSEA = NO	.398	.183	.865	
N de casos válidos	30			

La razón de momios (odds ratio) fue de 8.067, con un IC que está por encima de la unidad, lo cual correbora.



En cuanto a la estadística descriptiva la mayor población fue del sexo femenino (56.6%), con un promedio de edad de 62 años. Dentro del factor de riesgo la hiponatremia se presentó en el 53.3% de los casos. En cuanto a la presencia de disminución de la densidad mineral ósea, ésta se encontró en el 46.6% de las observaciones.

En cuanto a la estadística inferencial, se encontró asociación estadísticamente significativa (X² = 6.7) entre la presencia de hiponatremia y la disminución de la densidad mineral ósea con un valor de p < .05.

El valor de la razón de momios (OR = 8.06, IC 95% 1.5 , 42.3) confirmó que la hiponatremia es factor de riesgo estadísticamente significativo, indicando que es 8 veces más probable que los pacientes con hiponatremia tengan disminución de la densidad mineral ósea en comparación con aquellos sin hiponatremia.

DISCUSIÓN

La Hiponatremia como factor de riesgo para el desarrollo de Osteoporosis se ha vinculado directamente con el riesgo de fracturas por fragilidad en personas de edad avanzada, esto es las fracturas que se desarrollan de forma espontánea o después de un traumatismo mínimo. El 50 % de los casos de hiponatremia crónica reportados en personas de edad avanzada se encuentra en relación con el síndrome de Secreción inapropiada de Hormona Antidiurética (SIADH) por comorbilidades e ingesta de polifarmacia de pacientes añosos5. Actualmente las disnatremias y en específico la Hiponatremia crónica no es un dato de laboratorio a seguir de forma rutinaria en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de disminución de la masa mineral ósea en la "mayoría de los centros hospitalarios y por lo tanto el desarrollo de Osteoporosis; sin embargo habrá que dilucidar el comportamiento de la hiponatremia crónica para entender la forma de prevención y tratamiento médico oportuno en este grupo de pacientes.

En las actuales guías nacionales como internacionales para la detección oportuna de osteoporosis se recomienda la medición de la densidad mineral ósea con Absorciometria dual de rayos X central como Gold Estándar en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de la misma; estos son no modificables en el caso de Raza, Sexo femenino, Edad, Constitución delgada, historia familiar positiva, Ingesta de medicamentos (Glucocorticoides, Exceso de tiroxina), Exceso de cafeína (mas de 3 tazas al día) ; y factores modificables como son Ingesta baja de Calcio, Ingesta baja de vitamina D, Deficiencia de Estrógenos, Forma de vida sedentaria, Tabaquismo, Exceso de alcohol (> de 2 bebidas al día) 6, 7, 8.

A priori se pudo haber pensado que en el grupo de edad objeto del actual estudio no se encontrarían pacientes con disminución de la densidad mineral ósea, esto por los factores de riesgo ya señalados previamente; sin embargo, el promedio de edad fue de 62 años, lo cual podría en parte explicar el hecho de que dicha alteración ósea estuvo presente en cerca de la mitad de los pacientes.

El hecho de haber encontrado asociación significativa entre la hiponatremia y la disminución de la densidad mineral ósea toma relevancia, sobre todo si consideramos y recordamos el substrato fisiopatológico en el cual el desequilibrio hidroelectrolítico a expensas del Sodio interviene en la resorción ósea, favoreciendo de esta manera alteraciones en su densidad mineral.

Sin embargo, es importante mencionar algunas circunstancias que pudiesen funcionar como sesgos de los resultados del actual estudio, por ejemplo, el tamaño de la muestra que únicamente incluyó a 30 pacientes, por otro lado, el no incluir en el análisis estadístico a posibles variables confusoras como la edad, índice de masa corporal, género, tabaquismo, consumo de cafeína o actividad física realizada, indica que los resultados obtenidos deben ser considerados con cierto grado de prudencia.

A la luz de los resultados y una vez contemplados los posibles sesgos del estudio, no deja de ser importante la conclusión previamente descrita, ya que llevando esta situación a la práctica clínica debemos hacer especial énfasis no sólo al Calcio sino también al Sodio como factor de riesgo para alteraciones óseas, diseñando estrategias de diagnóstico temprano, tratamiento con corrección de dicho desequilibrio hidroelectrolítico, así como medidas preventivas para el deterioro de la masa ósea.

PERSPETIVAS

«La perspectiva natural es el desarrollo de nuevos estudios idealmente aleatorizados, controlados, multicentricos; diseños dentro de las los cuales se prefieren los estudios de cohorte, ya que es el mejor diseño metodológico para evaluar la verdadera asociación entre las variables evaluadas en el presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- , Bone disease as a new Complication of Hyponatremia, Clin J Am Soc Nephrol 5: 167–168, 2010.
 doi: 10.2215
- Hyponatremia- Induced Osteoporosis, Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 25, No. 3, March 2010, pp 554–563
- 3. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 February; 5(2): 275–280
- 4. 4. BonuraF. Preventon, screening, and management of Osteoporosis: an overview of the current strategies. Postgrad Med. 2009 Jul; 121(4):5-17.
- S. Shoback D. Update in osteoporosis and metabolicbone disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;92(3):747-53.
- 6. 6. Roberto Alcázar, Alberto Tejedor, Carlos Quereda. Nefrologia Sup Ext 2011;2(6):67-74
- 7. 7. Alexandra Papaioannou y cols. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada
- 8. Patricia Clark. Epidemiología, costos y carga de la osteoporosis en México. Rev Metab Óseo y Min 2010;8(5):152-161
 - 9. International Society for Bone Densitometry. Syllabus. Curso para técnicos. Versión 06.0, 2006 Pags 11-127.