



11213
3
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
I.M.S.S.**

**ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE
CARBOHIDRATOS EN PACIENTES CON
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE DE LARGA
EVOLUCION**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA
P R E S E N T A:
DRA. MYRIAM YOLANDA BASTIDAS ADRIAN**

Myriam Yolanda
Bastidas Adrian
1. Oct - 03

MEXICO, D.F. 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**TESIS CON
FALLA DE
ORIGEN**



Dr. Moisés Mercado Atri
Jefe del Servicio de Endocrinología.
Profesor Titular del Curso de Endocrinología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dr. Ernesto Sosa Eroza
Médico Endocrinólogo adscrito al Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dr. Francisco Javier Jiménez Balderas
Médico Reumatólogo adscrito al Servicio de Reumatología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dr. Antonio Castellanos Olivares
Jefe de División de Educación e Investigación
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

0 1 OCT 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*A Dios por que nunca se mudó de mi lado,
A mi familia, por todo su amor y apoyo incondicional y permanente,
A mis profesores por transmitirme parte de su experiencia,
A mis amigos porque siempre me hicieron sentir que estaban cerca,
Y a ti, porque mantuviste la ilusión en mi vida.*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Resumen.....	1
Antecedentes.....	2
Planteamiento del Problema.....	7
Hipótesis.....	8
Objetivo General.....	9
Material y método.....	10
Resultados.....	16
Discusión.....	18
Bibliografía.....	20
Tablas y figuras.....	23
Anexos.....	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resumen

Antecedentes: La Espondilitis Anquilosante es una enfermedad inflamatoria en la cual influyen diversos factores para su progresión, pero la causa por la cual éstos pacientes terminan con anquilosis y la razón por la cual otros no la padecen no se ha establecido. Se han reportado diferentes estudios en donde se atribuyen probables factores metabólicos implicados en esta progresión. Y por ser una enfermedad progresiva e incapacitante, donde las causas de su progresión aún son inciertas, consideramos que la detección de trastornos metabólicos como es la hiperglucemia, podrían jugar un rol importante en la patogénesis de este evento.

Objetivo: Describir si existe asociación con el resultado de la curva de tolerancia a la glucosa en pacientes con Espondilitis Anquilosante y la progresión de la enfermedad.

Material y Métodos: Previa captación de los pacientes con EA del servicio de Reumatología, se realizó un estudio transversal y comparativo que incluyeron pacientes ambos sexos, mayores de 18 años, con más de 5 años de evolución de su enfermedad, con diagnóstico de EA de acuerdo a los criterios de clasificación de la NY, excluyendo aquellos con diagnóstico previo de DM2 o intolerancia a carbohidratos, HAS, nefropatía, hepatopatía u otras enfermedades reumáticas, IMC >35 así como el uso de glucocorticoides seis meses previos al estudio. Los pacientes se dividieron en 2 grupos, los que progresaron o no progresaron, de acuerdo al análisis de BASDAI y estudios radiográficos, y se les realizó una CTOG, niveles de insulina e IGF-1. Se realizó estadística descriptiva para cada una de las variables, y la asociación de las variables analizadas fue determinada mediante un análisis de riesgo.

Resultados: Se analizaron el total 13 pacientes, 10 de ellos fueron sexo masculino (76.9%), edad con rango de 30-63 años, media de 43.3 años, con evolución de 12 años en promedio (rango 5-19 años). Evolucionaron en forma progresiva un total de 9 pacientes (69.23%) de los cuales 88.8% tenían alteración de la CTOG. La razón de prevalencias fue de 11.04, con un IC 95% (1.41-57.1), p: 0.001. No hubo una asociación significativa con las concentraciones de IGF-1 e insulina.

Conclusión: Esta población reveló que sí existen alteraciones en la CTOG asociadas a la progresión de la enfermedad, sin embargo creemos es necesario realizar otros estudios donde se involucre mayor número de pacientes, para poder precisar si existe una fuerte asociación en la progresión de anquilosis en pacientes con intolerancia a carbohidratos o DM2 que tienen Espondilitis Anquilosante. El diseño del trabajo tiene muchas limitaciones, por lo que los resultados deben tomarse con reserva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

La Espondilitis Anquilosante es una enfermedad inflamatoria que se caracteriza por afectar principalmente al sexo masculino (10:2) y se manifiesta clínicamente por astenia, adinamia, malestar general y dolor lumbar bajo, con menor frecuencia entesitis (inflamación de la inserción tendinosa en el hueso), de artritis periférica, uveitis y en forma tardía, afección cardíaca manifestada como: bloqueos de rama y valvulopatía aórtica y mitral. La exploración física muestra limitación para la flexión completa del tronco, incremento del tono muscular de la espalda, con dolor a la palpación de estas masas musculares y de las articulaciones sacro ilíacas y, hasta en un 25% de los casos puede haber entesitis, artritis y uveitis (1). La manifestación radiológica y sello característico de la enfermedad es la presencia de sacroiliitis bilateral simétrica. En el laboratorio se documenta hasta en un 75% de los casos una velocidad de sedimentación globular acelerada (VSG) y proteína C reactiva (PCR) positiva, niveles moderadamente elevados de IgA, con diversos grados de anemia normocítica normocromática en el 15% de los casos. Con menor frecuencia, existen elevación de las transaminasas y de la creatin fosfoquinasa (CPK)(con niveles normales de aldolasa) en la sangre sin relación con la actividad clínica de la enfermedad ni con el tratamiento. El factor reumático y los anticuerpos antinucleares son negativos (2).

Histopatológicamente no se ha podido documentar cual es la causa del daño tisular inicial en estos pacientes, habiéndose observado infiltrado inflamatorio de tipo granulomatoso en las articulaciones sacroiliacas, en los espacios intervertebrales, en la sinovial de las articulaciones periféricas y en las zonas de entesitis con acúmulo de macrófagos con depósito del factor de necrosis tumoral (TNF) en ellos (3).

La evolución de la enfermedad es variable, pudiendo cursar con exacerbaciones y remisiones o progresar en forma crónica. Clínicamente el paciente se puede quejar de dolor en la espalda de diversos grados de intensidad, desde un dolorimiento que el paciente no considere necesario ver al médico hasta lumbalgias severas. A la

exploración física el paciente presenta un incremento del tono muscular de la espalda, el que llega a tener con el paso del tiempo una consistencia leñosa, con atrofia de las masas musculares de las extremidades y en un 30% de los casos hay una flexión anterior del tronco dando al paciente una postura de ahorcado. En un 30 % de los casos se acompaña de anquilosis de las articulaciones sacroiliacas y de la columna vertebral ocasionando la llamada espina en bambú. La invalidez en estos pacientes oscila entre un 30 a un 46% de los casos (4).

La prevalencia de la EA se considera que es del 1% en la población general y puede ser hasta del 2% en población HLA-B27+, pero pueden existir datos de EA hasta en el 10 al 30% de familiares de pacientes con EA. La prevalencia de EA en donadores sanguíneos es del 0.5 al 2%, estimándose que entre los donadores HLA-B27+ que la prevalencia de EA es del 0-25% y entre los donadores HLA-B27 negativos es del 0-5.6%. En encuestas de población las razas negra y japonesa son las menos afectadas con un <1% de casos con EA, mientras que en Canadienses y Noruegos sería del 4% al 7% (5).

De acuerdo a lo anterior se sabe que en la patogenia de esta enfermedad participan los antecedentes genéticos (HLA-B27) (con agregación familiar) y las condiciones del medio ambiente (bacterianas), habiéndose detectado la presencia de bacterias gram negativas principalmente en el tracto digestivo entre otras *Klebsiella sp*, *Salmonella sp*, etc..., sin evidencia de infección, considerándose que sus fragmentos bacterianos son absorbidos, pasan a la circulación y se supone que se depositan en las articulaciones periféricas, en las zonas de entesis y en las articulaciones intervertebrales despertando una reacción inflamatoria a este nivel y cambios en el músculo, sin que hasta la fecha se hayan detectado estos fragmentos bacterianos en forma consistente en los estudios efectuados (5, 6).

El tratamiento aceptado en estos pacientes es el de la administración de antiinflamatorios no esteroides para las manifestaciones inflamatorias articulares, esteroides 10 a 15 mg/24 hr de prednisona y hasta bolos de metilprednisolona brotes

severos de artritis periférica. Prednisona en gotas oftálmicas y hasta dosis de 50 Mg/24 hr. para uveitis (7).

Experimentalmente se ha reportado que el uso de gonadotropina coriónica a corto plazo es capaz de mejorar las manifestaciones articulares periféricas y la movilidad lumbar. Recientemente se han empleado la cloroquina, el metotrexate, la Azulfidina, bifosfonatos y anticuerpos anti TNF los que son capaces de controlar las manifestaciones articulares periféricas y la uveitis. Al parecer solo la administración de bolos de metilprednisolona, la gonadotropina coriónica y los bisfosfonatos han sido capaces de ofrecer alguna mejoría a corto plazo de las manifestaciones musculares de la columna (7, 8).

Los estudios del músculo llevado a cabo en pacientes con EA, han mostrado que a pesar de tener elevaciones modestas de Creatincinasa (CPK) en el suero, las biopsias de microscopía óptica del músculo no han mostrado infiltrado inflamatorio, mientras que la microscopía electrónica muestra una desorganización de los organelos intracelulares con mitocondrias aumentadas de tamaño, sugiriendo que un proceso metabólico anormal del músculo existe en estos pacientes (6). Los escasos estudios metabólicos y hormonales efectuados en estos pacientes han mostrado, osteoporosis en la columna vertebral, falla testicular, incremento de los niveles de insulina inmuno reactiva; en ausencia de obesidad e hipertensión arterial y, recientemente, niveles disminuidos de triglicéridos en sangre (9).

Normalmente, el músculo estriado requiere para su funcionamiento glucosa, la que almacena en forma de glucógeno para su posterior utilización. La hormona encargada de facilitar la introducción de la glucosa a la célula es la insulina. En pacientes mestizos-Mexicanos con EA las pruebas de tolerancia a la glucosa han mostrado niveles basales de glucosa e insulina normales en el suero, con pobre elevación de la glucemia después de la carga de glucosa con niveles muy elevados de insulina inmuno reactiva en los pacientes con enfermedad activa, sugiriendo que la secreción de insulina está

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

relacionada con la inflamación articular y con procesos metabólicos celulares relacionados con la resistencia periférica a la insulina (10, 11). Además de lo anterior se ha reportado que la ingesta de comida rica en almidones se ha asociado a un incremento en la actividad de la enfermedad, sugiriendo a estos autores que este tipo de alimentación favorece la proliferación bacteriana intestinal, un incremento de fragmentos bacterianos, los que al ser absorbidos por el intestino iniciarían una respuesta inflamatoria articular periférica en estos pacientes, sin mencionar estos autores la posibilidad de que la ingesta en la dieta de almidones pudiera estimular la secreción de insulina, la cual como se mencionó pudiera participar en la respuesta inflamatoria en ellos (12-14).

Desde el punto de vista clínico, existe una importante sobreposición entre las manifestaciones de los padecimientos reumáticos y endocrinos. Históricamente, la acromegalia, el hiperparatiroidismo primario y el mixedema se consideraban padecimientos primordialmente reumatológicos hasta que su etiología endocrina fue aclarada. En la actualidad, el internista o el reumatólogo pueden establecer el diagnóstico de una endocrinopatía basándose en la sintomatología esquelética, articular e incluso muscular referida por el enfermo. Un paciente con un padecimiento endocrinológico definido puede presentarse con una complicación reumatológica (15-17).

En el paciente con EA, de acuerdo a los trabajos previos, es posible que exista una relación directa desde el punto de vista fisiopatogénico con los niveles de insulina e hiperglucemia, en donde existe glucosilación de otras proteínas como es la colágena. Esta colágena glucosilada es muy estable y resistente a la degradación química debido a las uniones covalentes de hexosa intermoleculares que fijan proteínas no glucosiladas potencialmente nocivas como la albúmina, inmunoglobulinas y proteínas del sistema de coagulación (18, 19). Efectivamente el grado de rigidez articular parece correlacionarse con el grado de glucosilación de la colágena, pero los resultados aún no son concluyentes. Otros posibles mecanismos fisiopatogenicos establecen que existe edema

del tejido conjuntivo secundario a alteraciones en los mecanismos fijadores de agua de la colágena (20), así como un aumento en el número de enlaces cruzados en la colágena lo que favorece que aumente la rigidez de los tejidos periarticulares (21).

El desarrollo insidioso de contracturas en pacientes con hiperglucemia fue descrito desde hace aproximadamente 100 años y es aún una de sus complicaciones más frecuentes. Este síndrome de movilidad articular limitada también conocido como queiroartropatía, contracturas diabéticas o síndrome de mano rígida, tiene una prevalencia del 30 al 40%, y en muchas ocasiones este síndrome es manifiesto antes de que sea aparente el trastorno metabólico (21, 22).

No se sabe cual es la causa que hace que algunos pacientes con EA terminen en anquilosis de la columna y la razón por la cual otros no la hacen. Es posible que alteraciones metabólicas pudieran facilitar la anquilosis en sujetos genéticamente predispuestos.

Por ser una enfermedad progresiva e incapacitante, donde las causas de su progresión aún son inciertas, consideramos que la detección de trastornos metabólicos como es la hiperglucemia, puede ofrecer a estos pacientes un tratamiento y control oportuno y mejorar su calidad de vida.

Planteamiento del Problema:

¿Existe relación entre el resultado de una curva de tolerancia a la glucosa y antecedente de progresión de Espondilitis Anquilosante?

Hipótesis:

1. Los pacientes con EA progresiva tienen mayor frecuencia de alteración en el metabolismo de carbohidratos, con resultados anormales en la curva de tolerancia oral a glucosa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Objetivo:

Describir si hay asociación con el resultado de la curva de tolerancia a la glucosa en pacientes con Espondilitis Anquilosante y la progresión de su enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio:

Es un estudio transversal, comparativo.

Universo de trabajo:

Grupo 1. Pacientes con Espondilitis Anquilosante sin progresión de la enfermedad, de los cuales podrán ser normales, intolerantes o con diabetes.

Grupo 2. Pacientes con Espondilitis Anquilosante con progresión de la enfermedad, de los cuales podrán ser normales, intolerantes o con diabetes.

Se analizarán expedientes clínicos de la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante según los criterios clínicos y radiográficos de Definición de New York. Anexo 1.

Descripción de las Variables:

Predictora: curva de tolerancia oral a carbohidratos, IGF-1 e Insulina Sérica.

Desenlace: Progresión de la Enfermedad evaluada por el índice de BASDAI.

Definición de las variables:

Conceptual:

Insulina: hormona polipeptídica de PM de 6000, se libera del páncreas a través de las células beta. El humano secreta alrededor de 40-50 U por día en adultos normales. La concentración basal de insulina en sangre en ayuno es de 10 μ U/ml.

IGF-1: factor de crecimiento insulinoide tipo 1, producto hepático del efecto de Hormona de Crecimiento (GH), modificado por otros factores como glucosa, insulina y estado nutricional. Llamada también Somatomedina C, que se produce en su mayor parte en el hígado, éste es un factor de progresión en la división celular, estimula la hematopoyesis, esteroidogénesis ovárica, proliferación y diferenciación de mioblastos y del cristalino. IGF-1 suprime la secreción de GH y sus concentraciones séricas son inversamente proporcionales a las de insulina.

CTOG: Esta prueba consiste en administrar a los adultos 75 gr. de glucosa en 300 ml de agua. La carga de glucosa se consume en cinco minutos. Se toman muestras de glucosa plasmática basal, a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de la ingestión de glucosa.

Índice de Actividad de Espondilitis Anquilosante (BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index): Se realiza un cuestionario donde cada pregunta es contestada en una escala visual análoga de 10 cms, donde cero indica que no existe la alteración que se pregunta y 10 que ésta es muy intensa. Así y en la medida que hay mejoría cambia la sensibilidad del índice y la capacidad para producir un límite de respuesta a toda la escala. La puntuación resultante del índice global (0-50) se convierte a una escala final de 0-10 para tener la puntuación final del EASDAI además de la evaluación cualitativa de la rigidez matutina la cual se evalúa por separado en la pregunta 6. La ejecución de este cuestionario en manos experimentadas requiere de 67 segundos. Anexo 2.

Operacional:

Insulina: La secreción estimulada de insulina se produce en respuesta a estímulos exógenos. La glucosa es el estimulante más poderoso para la liberación de insulina. Su medición se realiza a partir de suero en ayuno,

cuantificado en unidades convencionales, consideradas en rangos normales de 5 a 25 μ U/ml.

IGF-1: Su secreción determinada a través de suero, las concentraciones varían de acuerdo al sexo y edad. Considerando nuestro grupo de estudio: varones y mujeres de 16-24 años: 182-780 mcg/L, de 25-39 años: 114-492 mcg/L. Con respecto a los grupos de edad y sexo:

	Mujer	Hombre
20-30 años	96-502	119-452
31-40 años	130-354	100-402
41-50 años	100-303	100-303
51-70 años	78-258	78-258

CTOG: La prueba es normal si la glucosa en plasma venoso en ayuno es menor de 115 mg. El valor a las 2 horas debe ser inferior a 140 mg. Un valor a las 2 horas mayor de 200 mg/dl es diagnóstico de DM2, un valor mayor de 140 pero menor de 200mg es Intolerancia a carbohidratos.

Selección de la muestra:

Se realizará la revisión de expedientes clínicos de la consulta externa de Reumatología, con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante, para captación de datos como edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, BASDAI inicial y actual, HLAB27, calidad de alimentación (a través del Cuestionario de Frecuencia de consumo de alimentos de la Coordinación de Investigación Médica Diabetes Mellitus Tipo 2 del IMSS) Anexo 4. Una vez seleccionados estos pacientes se les realizará CTOG, determinaciones de insulina e IGF-1, previa carta de consentimiento para la realización del estudio. Anexo 3.

- **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante de ≥ 5 años de evolución.
- Mayores de 18 años de edad.
- Cualquier género.

- **Criterios de no inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico previo de DM2 o intolerancia a carbohidratos e HAS, Hepatopatía, Nefropatía u otras enfermedades reumáticas.
- IMC >35 .
- Uso de glucocorticoides 6 meses previos al estudio.

- **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes que durante el seguimiento no cuenten con la información completa requerida para el estudio.

Análisis Estadístico:

1. Se realizará estadística descriptiva para cada una de las variables a estudiar, con lo que se determinaran medias, porcentajes, etc.

2. Para establecer la asociación entre la variable predictora y de desenlace se realizará análisis de riesgo (razón de prevalencias), con intervalo de confianza al 95% y una $p < 0.05$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cronograma de Actividades:

Fecha de inicio: Marzo 2003.

Terminación: Agosto 2003.

Actividades:

- Revisión bibliográfica
- Elaboración de protocolo.
- Captación de la información.
- Procesamiento y análisis de datos.
- Elaboración del informe técnico final.
- Divulgación de los resultados.

Recursos para el estudio:

Humanos: médicos adscritos del servicio de Endocrinología, Reumatología y Radiología; residentes del servicio de Endocrinología, personal de archivo clínico y de laboratorio clínico.

Materiales: Expedientes clínicos y hoja de captura de datos.

Financiero: Ninguno.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Características de la población

Los pacientes fueron captados a través del expediente clínico registrados desde 1994 hasta el 2002. De un total de 20 pacientes seleccionados, 7 de ellos no acudieron a la realización de pruebas de laboratorio, por lo que no se incluyeron en el estudio. El 76.9% (10) de los pacientes fueron masculinos, y 23% femenino. La edad media fue de 43.3 años (rango 30-63 años) y el tiempo de evolución de su enfermedad reumática era en promedio de 12 años (rango de 5-19 años). El IMC de los pacientes fue de 22-27, promedio 25.2. El HLA B27 se reportó positivo en el 61.5% (8 pacientes). Tabla 1.

CTOG y progresión de la enfermedad

De los 13 pacientes involucrados en el estudio, el 46.15% (6 pacientes) presentó posterior a la carga oral de glucosa datos de intolerancia a carbohidratos, un 15.38% (2 pacientes) con DM2, y el 38.46% (5 pacientes) fue normal (Grafico 1). Una vez analizados a través de los criterios de EASDAI, se encontró que en el 69.23% (9 pacientes) de la población con Espondilitis Anquilosante habían progresado, y el 30.76% (4 pacientes) sin progresión de la enfermedad (Grafico 2). En el análisis de riesgo de una CTOG anormal y la presencia de progresión, se observó que de los 9 pacientes con progresión de la enfermedad el 88.8% tuvieron alteración de la CTOG, seis de ellos con intolerancia a carbohidratos y dos con DM2 (Grafico 3). Estableciéndose entonces que la razón de prevalencias fue de 11.04 IC 95% (1.41-57.1) con p 0.001.

IGF-1 e Insulina y progresión de la enfermedad

Los niveles de insulina fueron en promedio de 11.035 mUI/ml (rangos 2.54- 36.6), solamente un paciente presentó elevaciones por arriba del limite establecido, en cuyo caso, correspondió a una progresión de la enfermedad. Sin embargo no se estableció

asociación estadísticamente significativa. Lo mismo con los niveles de IGF-1, los cuales se reportaron en rangos de 98.3 a 381.7 ng/ml, siendo la frecuencia de anormalidad elevada para su edad y sexo en 4 pacientes, 2 de ellos con progresión de su enfermedad, pero sin asociación significativa estadística. La cantidad de pacientes nos limita para hacer un análisis de tendencia aún dentro de los rangos de normalidad. Tabla 1.

Discusión

Se ha estimado que diversos factores metabólicos pueden influir en la progresión de la enfermedad, inclusive pacientes con espondiloartropatía no hipertensos, no obesos, tienen tolerancia a carbohidratos anormal (23). Otros estudios han reportado niveles de IGF-1 e IGFP-3 disminuidos, lo cual sugiere que la función de las células osteoblasticas puede estar dañada en EA (24). En nuestro estudio, se observó que existe una asociación entre la progresión de la Espondilitis Anquilosante y una alteración en la curva de tolerancia oral a la glucosa, razón de prevalencias del 11.04, con intervalos de confianza estadísticamente significativos.

Ya se ha demostrado en otros estudios que existe una correlación de los niveles de IGF-1 como un marcador bioquímico de metabolismo óseo, marcador de actividad de enfermedad y manifestaciones clínicas en EA (25). Así mismo se ha demostrado que el índice de insulina sérica / IGF-1 sirve como marcador de bioquímico de actividad ósea y densidad mineral ósea en osteoporosis. En este estudio no fue posible demostrar que en los pacientes con EA que presentaron mayor progresión de su enfermedad, una asociación de estos marcadores bioquímicos, solamente el 30% y 7.6% de estos pacientes tuvieron IGF-1 e insulina elevada respectivamente, presentándose con CTOG alterada solo en el 23%, comparado con otras publicaciones en donde se ha establecido un grado de alteración de la CTOG y niveles de IGF-1 mucho más alto (26).

No se sabe cual es la causa que hace que algunos pacientes con EA terminen en anquilosis de la columna y la razón por la cual otros no la hacen. Es posible que alteraciones metabólicas pudieran facilitar la anquilosis en sujetos genéticamente predispuestos. En este estudio se encontró una asociación significativa entre alteraciones de la CTOG y la progresión de la enfermedad, sin embargo, hay diferentes puntos que debemos de considerar al analizar los resultados:

Primero, que el tamaño de la muestra es muy pequeño, proviene de un sólo centro de referencia y por ello existe una gran probabilidad de incurrir en un sesgo de selección; Segundo, para tratar de encontrar asociación, que por definición explora relaciones de causalidad, el trabajo tiene la limitante que cuando se evalúa la variable predictora (CTOG), la variable de desenlace (progresión de EA) ya está presente. Por esta razón es imposible sugerir que los resultados, aunque tengan significancia estadística, puedan ser traspolados a otras poblaciones; y Tercero, los resultados deben considerarse como un primer acercamiento a esta información con la posibilidad de continuar la investigación y plantear a futuro un protocolo prospectivo para mejorar la calidad de los resultados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Bibliografía

1. Khan MA. Ankylosing spondylitis: Clinical features. In Klippel JH, Dieppe PA (eds): *Rheumatology*, 3rd edition. London: Mosby-Wolfe, 1994, 3.25.1-3:10.
2. Resnick D, Niwayama G: Ankylosing spondylitis. In Resnick D (ed): *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*, 3rd edition. Philadelphia, WB Saunders, 1995, 1008-74.
3. Cohen MD, Ginsburg WW: Late-onset peripheral joint disease in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 41:574-78, 1982.
4. Carette S, Graham DC, Little H et al. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 26:186-90.1983.
5. Feltkamp TEW, Khan MA, de Castro JAL: The pathogenetic role of HLA-B27. *Inmunol Today*, 1996, 7.5-7.
6. Hopkins G, McDougall J. Muscle changes in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1983;22:151-7.
7. Toivanen A, Khan MA: Therapeutic dilemma in ankylosing spondylitis and related spondylarthropathies. *Rheumatol Rev* 3:21-27.1994.
8. Creemers MCW, Franssen MJAM, van de Putte LBA, et al: Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol* 22:1104-7. 1995.
9. Jiménez B, Robles E, et al. Metabolismo de las purinas en la espondilitis anquilosante: estudio clínico. *Arch Invest Med (Mex)*, 1989;20:164-70.
10. Arellano J, Vallejo M, Jiménez B. HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Mexican-mestizo population. *Tissue Antigens*, 1984;23:112.
11. Jiménez B, Solís J, Mintz G. Immunoreactive insuline levels in ankylosing spondylitis. *Arch Invest Med (Mex)* 1991;22:122-25.
12. Ebringer A, Wilson C. The use of a low starch diet in the treatment of patients suffering from ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1996. 15 Suppl 1:62-6.
13. Roussou E, Kennedy LG, Garrett S, Calin A. Socioeconomic status in ankylosing spondylitis: relationship between occupation and disease activity. *J Rheumatol* 1997;24:908-11.

14. Appelboom T, Durez P. Effect of milk product deprivation on spondylarthropathy. *Ann Rheum Dis Letter*. 1994;53: 481-2.
15. Spanheimer RG. Skeletal and rheumatologic complications of diabetes. *Advances in Endocrinology and metabolism*. 1993;4:55-80.
16. Forgacs S. Diabetes Mellitus. En *Rheumatology* editado por Klippel J H, Dieppe P A. primera edición. Mosby-Year Book Europe limited, London, UK. 1994:20.1-6.
17. Sherry DD, Rothstein RRL, Petty RE. Joint contractures preceding insulin-dependent diabetes mellitus. *Arthr Rheum* 1982;25:1362-64.
18. Schneider L, Kohn RR. Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and non-enzymatic glycosylation of human skin collagen. *J Clin Invest* 1982;67:1630-5.
19. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Non-enzymatic glycosylation and pathogenesis of diabetic complications. *Ann Int Med* 1984;101:527-34.
20. Eaton RP. The collagen hydration hypothesis: a new paradigm for the secondary complications of diabetes mellitus. *J Chron Dis* 1986;39:763-66.
21. Trap RE, Weaver CC, Soler NG. Functional disability in diabetic patients with limited joint mobility of the hand. *Arthr Rheum* 1987;30:564(B45)suppl.4.
22. Kelin M, Frost HM. The numbers of bone resorption and formation focus in ribs. *Henry Ford Hosp Med Bull* 1964;12:527-36.
23. Pascal C, Sibila J. Factors linked to disease activity in a French cohort of patients with spondylarthropathy. *J Rheumatol* 1998;25:1927-31.
24. Toussierot E, Nguyen U, Dumoulin G. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 serum levels in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1998;37:1172-76.
25. Lange U, Teichmann J, Stracke H. Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinic manifestations in ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res* 2000 Dec 29;5(12):507-11. Chelbna-Sokol D, Rusinska A. Serum insulin/like growth factor I, bone mineral density and biochem markers of bone metabolism in children with idiopathic osteoporosis. *Endocr Regul* 2001 Dec;35(4):201-8.

26. McGuire JL. Arthropathies associated with endocrine disorders. En textbook of rheumatology editado por Kelly W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B., Third Edition, Philadelphia PA, E.U.A.1990:1579-94.

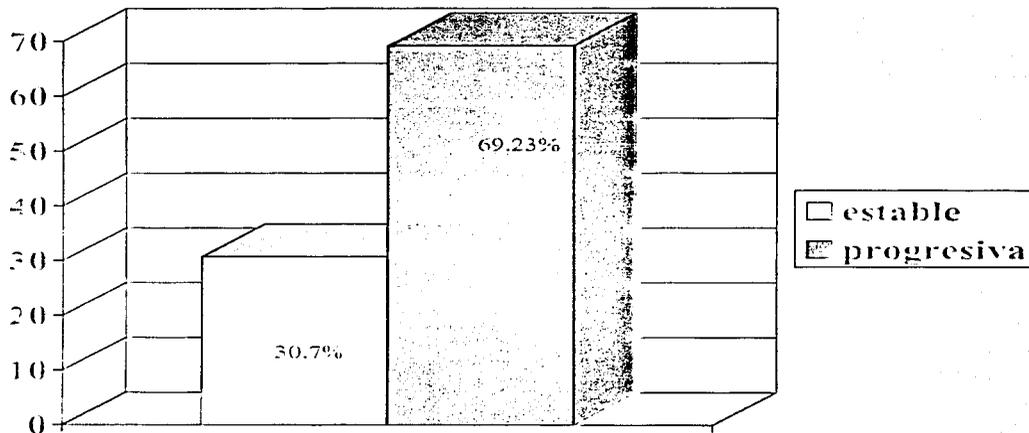
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Características de los pacientes, evolución y progresión de su enfermedad, CTOG, concentraciones de Insulina e IGF-1.

1	M	47	27	19	4	9	Si	92	INTOL	3	342
2	M	40	24	12	5	6	Si	66	NORMAL	5.1	277.9
3	M	39	28	7	4	6	Si	81	INTOL	10.9	303
4	M	55	27	16	6	8	Si	74	DM2	15.9	189.5
5	M	45	26	5	4	7	Si	95	INTOL	10.8	184
6	M	44	27	14	6	8	Si	113	DM2	19.8	249.8
7	M	41	24	14	7	4	No	96	NORMAL	13.4	381.7
8	M	63	25	18	8	9	Si	100	INTOL	8.82	361.9
9	M	56	26	19	6	8	Si	179	INTOL	36.6	153.7
10	F	35	22	12	6	4	No	87	NORMAL	7.3	300.8
11	M	53	27	17	6	9	Si	88	INTOL	5.52	200.4
12	F	41	22	7	7	2	No	74	NORMAL	2.59	327.0
13	F	30	23	5	8	3	No	75	NORMAL	3.73	98.3

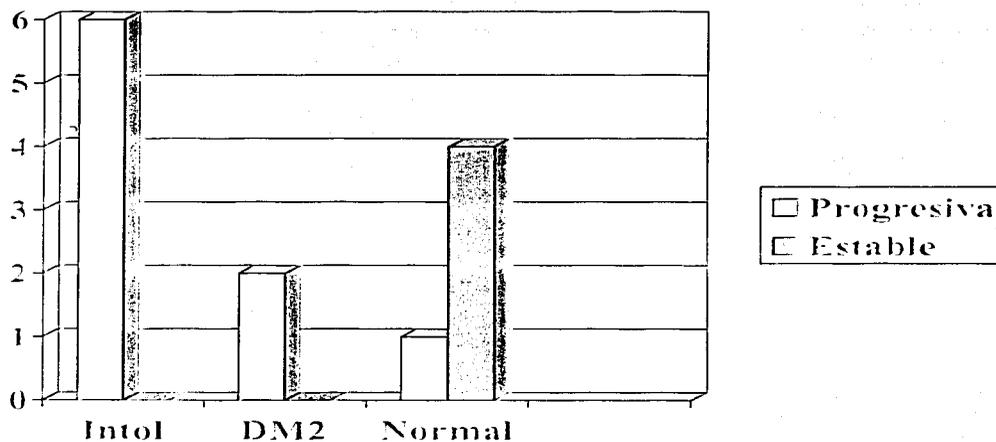
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfico 2. Porcentaje de progresión de la Enfermedad de los pacientes con Espondilitis Anquilosante.



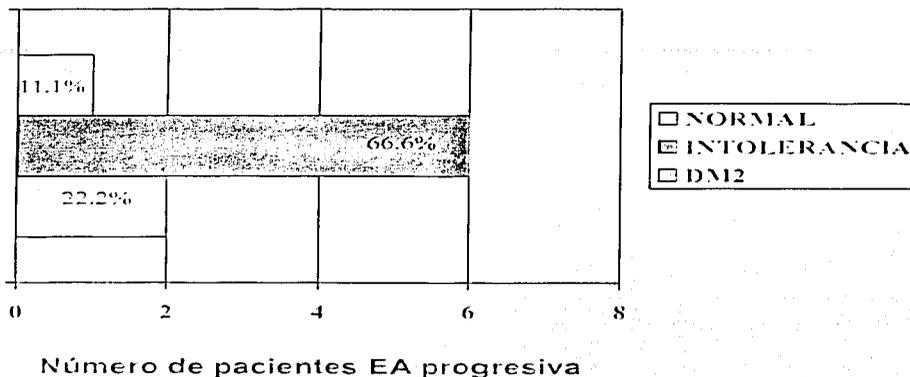
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grafico 1. Tabla que muestra la prevalencia de alteración en la CTOG entre los pacientes con Espondilitis Anquilosante progresiva.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfico 3. Comparación de prevalencia de Progresión de acuerdo a su CTOG entre los dos grupos de pacientes.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo 1

*** Criterios de definición de EA según los criterios de NY.**

CLÍNICOS

- a. Limitación de la movilidad de columna lumbar en sus tres planos: flexión anterior, lateral y extensión.
- b. Dolor en la región de unión dorsolumbar o en columna lumbar.
- c. Limitación de la expansión torácica a <1 pulgada (2.5cm) medido a nivel de 4to espacio intercostal.

GRADOS RADIOGRAFICOS

Normal: 0

Sugestivo: 1

Sacroiliitis mínima: 2

Moderada sacroiliitis: 3

Anquilosis: 4

DEFINITIVA

1. Sacroiliitis bilateral grado 3-4 con al menos un criterio clínico.
2. Sacroiliitis unilateral grado 3-4 o grado 2 bilateral con el criterio clínico 1 o con los criterios clínicos 2 y 3.

PROEABLE

1. Sacroiliitis bilateral grado 3-4 sin criterios clínicos.

2. MODIFICADOS

1. Dolor bajo de espalda igual o mayor a 3 meses de duración que se mejora con el ejercicio y que empeora con el reposo.
2. Limitación de la movilidad en la columna en los planos sagital y frontal.
3. Disminución de la expansión torácica con relación a los valores normales para edad y sexo.
4. Sacroiliitis bilateral grado 2-4.
5. Sacroiliitis unilateral grado 3-4.

DEFINITIVA

Sacroiliitis Unilateral grado 3 o 4 Bilateral grado 2-4 y un criterio clínico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo 2

*Índice de Actividad de EA (BASDAI):

Índice de actividad de la Espondilitis Anquilosante de Bath (BASDAI. Bath Ankylosing Spondylities Disease activity Index)

Para indicar sus respuestas a cada una de las preguntas de este cuestionario por favor ponga una marca en la línea según se haya sentido en la última semana:

1. ¿Cómo describiría el grado global de fatiga o cansancio que ha tenido?

Ausente _____ Muy intenso

2. ¿Cómo describiría el nivel global de dolor de la espondilitis anquilosante que ha tenido en el cuello, la espalda, la cadera?

Ausente _____ Muy intenso

3. ¿Cómo describiría el nivel global de hinchazón o dolor que ha tenido en otras articulaciones diferentes al cuello la espalda o la cadera?

Ausente _____ Muy intenso

4. ¿Cómo describiría el nivel global de malestar que ha tenido en cualquier área dolorosa al tacto o a la presión?

Ausente _____ Muy intenso

5. ¿Cómo describiría el nivel global de la rigidez matutina que ha tenido desde el momento de levantarse?

Ausente _____ Muy intenso

6. ¿Cuánto dura la rigidez matutina desde el momento en que se despierta?

Horas
0 ½ 1 1 ½ 2 o más

INTERPRETACION: Cada pregunta es contestada en una escala visual análoga de 10cms, donde cero indica que no existe la alteración que se pregunta y 10 que ésta es muy intensa. Así y en la medida que hay mejoría cambia la sensibilidad del índice y la capacidad para producir un límite de respuesta a toda la escala. La puntuación resultante del índice global (0-50) se convierte a una escala final de 0-10 para tener la puntuación final del BASDAI además de la evaluación cualitativa de la rigidez matutina la cual se evalúa por separado en la pregunta 6. La ejecución de este cuestionario en manos experimentadas requiere de 67 segundos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 3

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

FORMA DE CONSENTIMIENTO

ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE DE LARGA EVOLUCION

Investigadores:

Dra. Myriam Bastidas / Dr. Ernesto Sosa-Eroza
Dr. Moisés Mercado / Dr. Francisco Javier Jiménez

Introducción/Propósito

A usted se le ha solicitado participar en este estudio para buscar la presencia de una alteración en la Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa (CTOG) que se busca en personas que padecen una enfermedad llamada Espondilitis Anquilosante (EA). Es probable que esta alteración se encuentre presente tanto en personas con EA que han progresado como en pacientes estables sin progresión, de ser así, la importancia que tendría para establecer la causa de la progresión se diluiría mucho, y se establecería que la alteración en la CTOG encontrada podría constituir una asociación con la progresión de su enfermedad. Por ello, se le ha solicitado su participación para integrar el grupo de personas con EA sin conocerse con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos en las que buscará la misma.

Procedimientos

Como parte de la evaluación previa a la donación de sangre, se le toman algunas muestras, una vez que el personal becario (residente) realice la selección, se tomarán 50 ml (aproximadamente 7 tubos), los primeros 15 ml, corresponderán a la muestra basal, y muestra para determinación de IGF-1 y otro para Insulina. Posteriormente se dará una carga oral de glucosa de 75 mg, y se tomarán dos tubos cada 30 minutos hasta llegar a los 120 minutos.

Beneficios

Usted no recibirá ningún beneficio médico por su participación en este estudio. Sin embargo, pueden existir beneficios para usted y para la raza humana si este estudio permite un mejor entendimiento de la manera en que se produce la progresión de su enfermedad.

Riesgos

No existe ningún riesgo adicional para usted, ya que ha decidido voluntariamente hacer su donación de sangre.

Procedimientos Alternativos

Usted tiene la posibilidad de decidir si participa o no en el estudio.

Confidencialidad

Como participante en este estudio, su identidad y los datos referentes a usted en este estudio serán confidenciales. Usted no será identificado por nombre o iniciales en ninguna publicación que se origine de este estudio.

Costos

No habrá ningún costo para usted.

Consentimiento:

Mi participación en este estudio es completamente voluntaria. Puedo rehusarme a participar y si, por cualquier razón deseo dejar de participar, soy libre de hacerlo, por lo anterior no tendré ningún efecto sobre mi atención futura o tratamiento por mi médico ni por este hospital.

He leído esta forma de consentimiento y he discutido con la Dra. Myriam Bastidas, Dr. Jiménez, Dr. Mercado o el Dr. Sosa-Eroza los procedimientos descritos anteriormente. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas, las cuales han sido respondidas a mi satisfacción. Firmo al calce aceptando participar en el estudio.

Participante

Firma

Fecha

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por favor marque su consumo promedio durante el año pasado, en cada uno de los alimentos enlistados. NOTA: Cuando come huevo, si es que come en cada ocasión, calcule el número total de tortillas.

HUEVO, CARNES Y EMBUTIDOS		Nunca	Menos de 1 vez al mes	1-3 por mes	1 por semana	2-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6 ó más al día
26.	Un huevo de gallina										
27.	Una pieza de pollo										
28.	Una rebanada de jamón										
29.	Un platillo con carne de res										
30.	Un platillo con carne de cerdo										
31.	Un platillo de atún										
32.	Un pedazo de chicharrón										
33.	Una salchicha										
34.	Una rebanada de tocino										
35.	Un bistec de hígado o hígaditos de pollo										
36.	Un trozo de chonzo o longaniza										
37.	Un plato de pescado fresco										
38.	Un plato de sardinas										
39.	1/2 taza de mariscos										
40.	Un plato de carnitas										
41.	Un plato de barbacoa										

Por favor marque su consumo promedio durante el año pasado, en cada uno de los alimentos enlistados.

VERDURAS		Nunca	Menos de 1 vez al mes	1-3 por mes	1 por semana	2-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6 ó más al día
42.	Un jitomate en salsa o guisado										
43.	Chimarrat de chícharos o en ensalada										
44.	Una papa o camote										
45.	1/2 taza de zanahorias										
46.	Una hoja de lechuga										
47.	1/2 taza de espinacas u otra verdura de hoja verde										
48.	1/2 taza de calabacitos o chayote										
49.	1/2 taza de nopalitos										
50.	Un plato de sopa de verdura (de crema de verdura)										
51.	Medio aguacate										
52.	1/2 taza de flor de calabaza										
53.	1/2 taza de coliflor										
54.	1/2 taza de ejotes										
55.	Una cucharadita de salsa picante o chiles										
56.	Chiles de lata										
57.	Un platillo con chile seco										
58.	Un elote										

LEGUMINOSAS		Nunca	Menos de 1 vez al mes	1-3 por mes	1 por semana	2-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6 ó más al día
59.	Un plato de frijoles										
60.	Medicia taza de chícharos										
61.	Un plato de habas verdes										
62.	Un plato de habas secas										
63.	Un plato de lentejas o garbanzos										

CEREALES		Nunca	Menos de 1 vez al mes	1-3 por mes	1 por semana	2-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6 ó más al día
64.	Una tortilla de maíz										
65.	Una tortilla de trigo										
66.	Una rebanada de pan de caja (tipo bimbo)										
67.	Una rebanada de pan de caja integral										
68.	Un bolillo										
69.	Una pieza de pan dulce										
70.	Un plato de arroz										
71.	Un plato de sopa de pasta										
72.	Un plato de avena										
73.	Una tazon de cereal de caja (tipo hojuela de maíz)										
73a.	¿Cuál? (especifique)										
74.	Un tazón de cereal alto en fibra										
74a.	¿Cuál? (especifique)										

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTINUA

30

GOLOSINAS	Nunca	Menos de 1 vez al mes	1-3 por mes	1 por semana	2-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6 ó más al día
75. Una rebanada de pastel	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
76. Una cucharadita de ate, miel o mermelada	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
77. Una cucharadita de chocolate en polvo	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
78. Una tableta de chocolate	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
79. Una bolsita pequeña de frituras	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted bebidas?. Por favor rellene el óvalo de la columna de frecuencias la opción que considere más cercana a su realidad.

BEBIDAS	Nunca	Menos de 1 vez al mes	1-3 por mes	1 por semana	2-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6 ó más al día
80. Un refresco de cola mediano	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
81. Un refresco gaseoso de sabor	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
82. Un refresco dietético	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
83. Un vaso con agua de sabor	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
84. Una taza de café sin azúcar	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
85. Una taza de atole sin leche	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
86. Una taza de atole con leche	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
87. Una cerveza	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
88. Una copa de vino	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
89. Una bebida con ron, brandy o tequila	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted grasas y qué tipo de aceite utiliza para cocinar?. Por favor rellene el óvalo de la columna de frecuencias la opción que considere más cercana a su realidad.

GRASAS	Nunca	Menos de 1 vez al mes	1-3 por mes	1 por semana	2-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6 ó más al día
90. Aceite de maíz	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
91. Aceite de soya	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
92. Aceite de girasol	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
93. Aceite de cántamo	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
94. Aceite de oliva	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
95. Una cucharadita de margarina	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
96. Una cucharadita de mantequilla	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
97. Una cucharadita de crema	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
98. Una cucharadita de mayonesa	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
99. Una cucharadita de manteca vegetal	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
100. Una cucharadita de manteca animal	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000

ANTOJITOS	Nunca	Menos de 1 vez al mes	1-3 por mes	1 por semana	2-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6 ó más al día
101. Un taco al pastor	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
102. Un sope o quesadilla	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
103. Un platillo con pozole	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
104. Un tamal	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000

MENCIONE ALIMENTOS QUE NO ENCONTRO EN LA ENCUESTA

ALIMENTO:	Nunca	Menos de 1 vez al mes	1-3 por mes	1 por semana	2-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6 ó más al día
105.	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
106.	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
107.	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
108.	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
109.	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
110.	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
111.	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
112.	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
113.	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
114.	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CONTINUA >

CANTIDAD EN CUCHARADAS											
0	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

115. ¿Cuántas cucharaditas de azúcar le agrega a sus alimentos, a lo largo del día? 0 1/2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

116. ¿Le agrega sal a sus alimentos antes de probarlos? SI NO

117. ¿Se come Ud. el pellejo del pollo? SI NO

118. ¿Se come Ud. el gordito de la carne? SI NO

CANTIDAD EN MESES							
0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	

119. ¿Cuántos meses del año pasado consumió vitaminas? 0 1-2 3-4 5-6 7-8 9-10 11-12

119a. ¿Cuál o cuáles?

a. 0 1-2 3-4 5-6 7-8 9-10 11-12

b. 0 1-2 3-4 5-6 7-8 9-10 11-12

CANTIDAD EN MESES							
0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	

120. ¿Cuántos meses del año consumió suplemento de calcio? 0 1-2 3-4 5-6 7-8 9-10 11-12

120a. ¿Cuál o cuáles?

a. 0 1-2 3-4 5-6 7-8 9-10 11-12

b. 0 1-2 3-4 5-6 7-8 9-10 11-12

121. ¿Considera Ud. que su alimentación ha cambiado durante el último año? SI NO

121a. ¿Porqué?

122. Observaciones

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por su atención, gracias.

32