



---

**Universidad de Valladolid**



**Universidad de Valladolid**

Facultad de  
**Ciencias de la Salud**  
de Soria

# **GRADO EN ENFERMERÍA**

Trabajo Fin de Grado

**Impacto de la suplementación de vitamina D en el estado de pacientes sarcopénicos: Evaluación genómica**

Claudia Fernández Ibeas

Tutelado por: Diego Fernández Lázaro y César Ignacio Fernández Lázaro.

Soria, 26 de mayo del 2020



## RESUMEN

**Introducción:** La sarcopenia es un trastorno del músculo esquelético progresivo y generalizado de origen multifactorial, asociado a mayor probabilidad de padecer efectos adversos (dependencia, caídas, mortalidad...). *El Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada (EWGSOP)* consensuó los criterios diagnósticos de sarcopenia, estados evolutivos y categorías según el origen por la fuerza muscular, calidad/cantidad muscular y rendimiento físico. El abordaje terapéutico desde el punto de vista de enfermería abarca el ejercicio físico y nutrición.

**Objetivo general:** Identificar las variantes genéticas de CYP2R1, MLCK y GC que determinan el 25-OH/D y se correlacionan con el grado de sarcopenia en personas adultas mayores.

**Material y métodos:** Estudio causa-efecto tipo piloto de una muestra de 19 varones mayores de 55 años suplementados con Vitamina D por prescripción médica. Los parámetros antropométricos fueron determinados siguiendo el protocolo de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG) y Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) y el análisis corporal fue realizado mediante Bioimpedancia.

**Resultados:** Los polimorfismos con mayor incidencia en nuestra muestra de participantes han sido: GA en el gen CYP2R1, CT en el gen GC y CC en el gen MLCK. Las correlaciones de fuerza prensil, índice de masa muscular esquelética, rendimiento físico y grado de sarcopenia con la concentración de 25(OH)D en plasma, muestra que con concentraciones mayores a 30 ng/ml de Vitamina D, los criterios diagnósticos de sarcopenia son más favorables.

**Discusión:** La insuficiencia de vitamina D está influenciada con los polimorfismos genéticos de los genes GC y MLCK. En nuestro estudio, los alelos del gen CYP2R1 no muestran datos significativos en los niveles séricos de 25(OH)D, uno de los motivos podría ser el pequeño tamaño de la muestra. Por ello, la suplementación en pacientes sarcopénicos debe ser elegida según los polimorfismos individuales, y complementarse con una dieta hiperproteica y ejercicio físico.

**Conclusiones:** La vitamina D es un fármaco susceptible a la prescripción enfermera. Por ello, es necesario inculcar su adherencia al tratamiento, conocer el abordaje terapéutico de la sarcopenia y tener en cuenta los polimorfismos genéticos influyentes.

**Palabras clave:** Sarcopenia, vitamina D, suplementación, nutrigenética.

## ÍNDICE

1.	Introducción .....	1
1.1.	Categorías de la sarcopenia .....	1
1.2.	Epidemiología y salud pública .....	2
1.3.	Etiología.....	2
1.4.	Cambios del músculo por el envejecimiento .....	4
1.5.	Diagnóstico de sarcopenia .....	4
1.5.1	Valoración de la fuerza muscular.....	5
1.5.2	Valoración de la cantidad o calidad muscular.....	5
1.5.3	Valoración del rendimiento físico. ....	6
1.6.	Abordaje terapéutico .....	6
1.6.1.	Ejercicio físico .....	6
1.6.2.	Aspecto nutricional .....	6
1.7.	Funciones de la Vitamina D .....	8
1.7.1.	Hipovitaminosis y sarcopenia.....	8
1.8.	Suplementación de Vitamina D.....	9
1.9.	Condicionantes genéticos de la Vitamina D .....	9
1.9.1.	Genes que influyen en la Vitamina D.....	9
2.	Justificación .....	10
3.	Objetivos .....	10
3.1.	Objetivo general.....	10
3.2.	Objetivos específicos.....	10
4.	Material y métodos .....	10
4.1	Diseño.....	10
4.2	Sujetos.....	11
4.3	Metodología.....	11
4.3.1.	Recogida de datos.....	11
4.3.2.	Antropometría.....	11
4.3.3.	Dinamometría manual. ....	11
4.3.4	Cálculo de índices antropométricos:.....	12
4.3.5	Análisis convencional de bioimpedancia (AIB).....	12
4.3.6.	Rendimiento físico.....	13
4.3.7.	Determinación plasmática de vitamina D .....	13
4.3.8.	Evaluación genómica.....	13

4.6.9. Análisis estadístico .....	13
4.6.10. Fármacos utilizados.....	13
5. Resultados .....	14
5.1. Características de la población.....	14
5.2. Descriptores farmacológicos.....	14
5.3 Asociado a la radiación solar .....	15
5.4 Polimorfismos genéticos.....	15
5.5 Indicadores de sarcopenia.....	16
5.6 Correlaciones.....	17
5.6.1 Correlación fuerza prensil (kg) con la concentración de 25(OH)D.....	17
5.6.2 Correlación IMME con la concentración de 25(OH)D.....	17
5.6.3 Correlación del rendimiento físico (seg) con la concentración de 25(OH)D.....	18
5.6.4 Correlación del grado de sarcopenia con la concentración de 25(OH)D.....	18
5.6.5 Comparaciones entre polimorfismo con 25 (OH)D.....	19
6. Discusión.....	19
7. Aplicación en el campo de la enfermería .....	21
8. Conclusiones.....	22
9. Bibliografía.....	23

Anexo

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la sarcopenia.....	1
Tabla 2. Catalogación nutricional según el valor del IMC.....	12
Tabla 3. Medicamentos con vitamina D comercializados en España.....	14
Tabla 4: Fármacos de vitamina D y dosis.....	14
Tabla 5. Tiempo de exposición solar diaria.....	15
Tabla 6. Polimorfismos del gen CYP2R1, GC y MLCK.....	15
Tabla 7. Indicadores de sarcopenia.....	16
Tabla 8. Grados de sarcopenia según el gen CYP2R1, GC y MLCK.....	16
Tabla 9. Comparaciones entre polimorfismos Vs 25(OH)D.....	19

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Etiología de la sarcopenia.....	3
Figura 2. Algoritmo para la detección de sarcopenia.....	5
Figura 3. Origen de la vitamina D. ....	7
Figura 4. Principales funciones de la vitamina D en el sistema muscular.....	8
Figura 5. Correlación de fuerza prensil (kg) con 25(OH)D. ....	17
Figura 6. Correlación IMME con la concentración de 25(OH)D. ....	17
Figura 7. Correlación de rendimiento físico (segundos) con 25(OH)D.....	18
Figura 8. Correlación del grado de sarcopenia con 25(OH)D. ....	18

## **ABREVIATURAS**

**AIB:** Bioimpedancia o Impedancia bioeléctrica.

**CYP2R1:** Citocromo P450 2R1

**DBP:** Proteína transportadora de la vitamina D.

**DS:** Desviación estándar.

**E:** Edad.

**EWGSOP:** Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada.

**FIO:** Fundación Internacional de Osteoporosis.

**FM:** Fuerza muscular.

**GC:** Gen de componente de grupo específico.

**GSp:** Grado de sarcopenia.

**IL:** Interleucinas.

**IMC:** Índice de Masa Corporal.

**MG:** Masa grasa.

**MLCK:** Quinasa de cadena ligera de la miosina.

**MM:** Masa muscular.

**MMEA:** Masa muscular esquelética apendicular.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**P:** Peso.

**PCR:** Proteína C reactiva.

**R:** Resistencia.

**RF:** Rendimiento físico.

**RLC:** Cadena ligera reguladora.

**R<sup>2</sup>:** Correlación de Pearson.

**S:** Sexo.

**SEGG:** Sociedad Española de Geriatria y Gerontología.

**SENPE:** Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo.

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada.

**TUG:** Timed up and Go.

## 1. INTRODUCCIÓN

El concepto de sarcopenia fue propuesto en 1988 por Rosenberg (1), quién la describió como una disminución de masa muscular y función del músculo esquelético. Actualmente, la definición de sarcopenia fue consensuada por el *Grupo de Trabajo Europeo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada (EWGSOP)* (2), el cual engloba además, la disminución de la fuerza del músculo esquelético y del rendimiento físico (RF). El EWGSOP, fue creado en 2009 por la Sociedad de Medicina Geriátrica de la Unión Europea e incluyeron a representantes de organizaciones profesionales biosanitarias; Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN), Asociación Internacional de Gerontología y Geriatria-región europea y la Asociación Internacional de Nutrición y envejecimiento, siendo una eminencia en ámbito de la sarcopenia (3).

La sarcopenia está estrechamente ligada con el envejecimiento, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (4), el envejecimiento es “la consecuencia de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares, que conlleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, aumento del riesgo de enfermedad y finalmente la muerte.”

La sarcopenia, según EWGSOP (5), consensuada en octubre del 2018, se define como un trastorno del músculo esquelético progresivo y generalizado, al cual se le asocia una mayor probabilidad de efectos adversos como pueden ser las caídas, fracturas, discapacidad y mortalidad. La EWGSOP (5) establece tres niveles de sarcopenia que se muestran en la Tabla 1: Presarcopenia: Baja fuerza muscular (FM). Sarcopenia, si la reducción de FM está combinada con disminución de la cantidad/calidad muscular o el rendimiento físico (RF). El último nivel es la sarcopenia grave: se presenta una reducción de la FM, cantidad/calidad muscular y RF.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la sarcopenia.

Grado de sarcopenia	Criterios diagnósticos de sarcopenia
Presarcopenia.	↓ FM
Sarcopenia.	↓ FM + ↓ cantidad/calidad muscular ó ↓ RF
Sarcopenia severa.	↓ FM + ↓ cantidad/calidad muscular + ↓ RF

Fuente: EWGSOP (5)

Se ha de destacar que el mejor criterio diagnostico para predecir efectos adversos es la FM, por ello se utiliza como criterio obligatorio (5). Anterior a dicho consenso, criterio obligatorio para el diagnóstico era el de la pérdida de masa muscular (3).

### 1.1. Categorías de la sarcopenia

Según el EWGSOP (5), podemos establecer diferentes categorías de sarcopenia, según el origen y duración de esta:

- Sarcopenia primaria: relacionada con el propio envejecimiento sin ninguna otra causa evidente.
- Sarcopenia secundaria: Además del propio envejecimiento, existen otros factores evidentes que puedan ser causa de la sarcopenia como; procesos inflamatorios, neoplasias o inactividad física.



- Sarcopenia aguda: Sarcopenia con una duración menor de 6 meses (generalmente relacionada con afecciones agudas)
- Sarcopenia crónica: Sarcopenia con una duración mayor de 6 meses (generalmente relacionada con enfermedades crónicas)
- Obesidad sarcopénica: Enfermedades como neoplasias, artritis reumatoide y en el envejecimiento ya que disminuye la masa muscular y aumenta el tejido adiposo.
- Sarcopenia relacionada con la nutrición: Resultado de una nutrición insuficiente, problemas de absorción de nutrientes, o altos requerimientos de nutrientes.

### **1.2. Epidemiología y salud pública**

La sarcopenia es un importante problema de salud pública debido al progresivo envejecimiento de la población mundial. El aumento de la esperanza de vida unido a una natalidad reducida hace que la pirámide de población se invierta y el número de casos se acentúe (5,7).

La prevalencia se incrementa un 5-13% entre los 60 y 70 años, y un 11-50% entre los mayores de 80 años (8). Según la OMS, en el “Informe Mundial sobre el envejecimiento” (4) en el año 2050, se duplicará la población mayor de 60 años, datos que se acentuarán en nuestro país debido al envejecimiento demográfico, y el 30% de la población será mayor de 60 años.

La sarcopenia provoca un gran impacto personal incrementando la discapacidad y dependencia, social en cuanto al mayor aislamiento por la disminución de actividades, económico ya que potencia el riesgo de hospitalización y el costo de la atención sanitaria durante el ingreso y sanitario cuando no se le aplica el tratamiento correspondiente. Si analizamos las consecuencias desde un ámbito sanitario, se asocia a enfermedades cardíacas y respiratorias, deterioro cognitivo, conlleva a una disminución de la capacidad funcional, lo que produce aparición de síndromes geriátricos, como son: la inmovilidad, caídas, aumento de la discapacidad. Todo ello, disminuye la calidad de vida e incrementa la mortalidad (7,9).

### **1.3. Etiología**

Existen varios procesos que influyen en el origen y la evolución de la sarcopenia, por ello, su origen es multifactorial. Se pueden destacar cambios los cambios representados en la Figura 1 ya que está íntimamente relacionada con la plasticidad, incremento de lípidos, alteraciones hormonales, disminución del número de motoneuronas, alteración proteica, incremento de los procesos inflamatorios, estilo de vida sedentario, disfunción de la biogénesis mitocondrial y comorbilidad de otras enfermedades (3,6,7).

Los factores de riesgo para padecer sarcopenia incluyen la edad avanzada, estilo de vida sedentario, nutrición deficiente y factores genéticos (5,12).

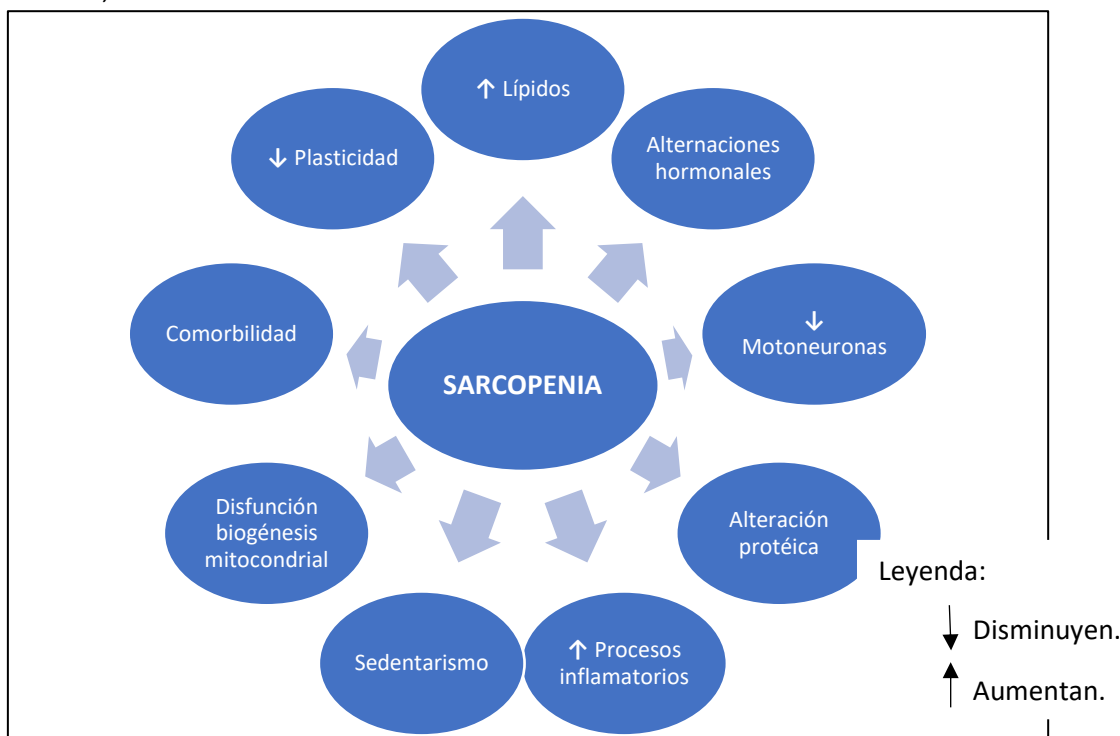


Figura 1. Etiología de la sarcopenia

Fuente: Elaboración propia.

Todos los factores anteriormente citados están ligados a su vez con el envejecimiento: La plasticidad se reduce como consecuencia del músculo para adaptarse a demandas funcionales alteradas, afectando a la actividad neuromuscular, al metabolismo hormonal y a la transformación de los diferentes tipos de fibra (7). Se ha de tener en cuenta la infiltración de lípidos musculares, tanto a nivel macroscópico en los grupos musculares, como microscópico en los miocitos y en su interior. La infiltración de grasa muscular origina las bases de la obesidad sarcopénica (10,11). En el ámbito hormonal, se producen modificaciones tanto en la producción como en la sensibilidad de las hormonas, destacando su alteración en; la hormona del crecimiento (GH) / factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-1), corticoesteroides, andrógenos, estrógenos e insulina. Dichas hormonas, influyen en los estados anabólicos o catabólicos del metabolismo proteico. (Una disminución de la GH/IGF-1 está íntimamente ligada con el aumento de la grasa visceral y disminución de masa muscular) (1,5). Si nos referimos al apartado neuromuscular, disminuyen las motoneuronas de forma progresiva e irreversible. Esto, afecta al sistema nervioso, incluyendo a la corteza motora, médula espinal, neuronas periféricas y a la unión neuromuscular (1). El envejecimiento conlleva a una pérdida de axones de las alfa-motoneuronas, desmielinización segmental y disminución del número de las “células satélites” (células progenitoras miogénicas que se pueden transformar a fibras musculares) (7,13).

Los procesos inflamatorios aumentan debido a la incrementación de los niveles de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucinas (IL) IL-6, IL-1 y proteína C reactiva (PCR). Los adipocitos y macrófagos presentes en el tejido adiposo, generan IL-6 y TNF- $\alpha$ , estimulando PCR en el hígado (1) lo que origina un efecto catabólico y anoxigénico, disminuyendo a su vez factores anabólicos

(7). Otro de los factores relacionados con la sarcopenia es el sedentarismo, ya que, con este estilo de vida, disminuyen las proteínas, fuerza y masa muscular. Además, se ha de tener en cuenta la comorbilidad de otras patologías que puedan aumentar los niveles séricos de citocinas (IL-1) disminuyendo la masa muscular, como neoplasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardiaca(7).

#### **1.4. Cambios del músculo por el envejecimiento**

La fuerza y masa muscular, comienza a disminuir a partir de los 30 años, pero se incrementa la velocidad a partir de los 60 años. A partir de los 50 años la masa muscular (MM) disminuye entre un 1–2% anualmente y la FM lo hace entre un 1,5–5% a partir de los 60 años. En los varones, dicha disminución, es más progresiva, pero en las mujeres, coincidiendo con la menopausia, se produce un brusco descenso. La pérdida de MM disminuye a su vez la capacidad aeróbica, aumentando la sensación de disnea, facilitando que la fatiga aparezca precozmente y disminuyendo la resistencia física. (7,9)

Existen cambios bioquímicos, ya que se incrementa el estrés oxidativo, lo que conlleva a alteraciones en el ácido desoxirribonucleico mitocondrial, que podrían ser la base de las alteraciones macroscópicas (disminución de la MM) como microscópicas (alteración funcional). Podemos diferenciar los cambios histológicos en cuantitativos y cualitativos: (7)

- **Cuantitativos:** Disminución de motoneuronas periféricas, denervación de fibras tipo II, disminución de volumen debido a la pérdida de unidades motoras, afectando a las fibras nerviosas (50% menos) y a las fibras musculares (20%-60% menos), además disminuye el número de capilares. (7)
- **Cualitativos:** Alteraciones bioquímicas, decrece la actividad metabólica, distribución de las fibras musculares y disminuye la capacidad contráctil (por la pérdida de unidades motoras). (7)

Durante el envejecimiento, se produce un aumento de infiltración de grasa en el músculo, lo que conlleva a una disminución de la calidad muscular y del rendimiento físico. El aumento de grasa visceral aumenta la secreción de citocinas proinflamatorias, originando un efecto catabólico. (12)

#### **1.5. Diagnóstico de sarcopenia**

Como ya se ha citado anteriormente, la sarcopenia probable se identifica con una menor FM (criterio 1), para confirmar el diagnóstico de sarcopenia, debe de disminuir la FM y la cantidad/calidad muscular (criterio 2) o RF (criterio 3). Si se cumplen todos los criterios de forma simultánea se considera sarcopenia severa. EWGSOP, para adecuar la definición operativa a los avances, en 2018, actualizaron los criterios diagnósticos y revisó los puntos de cortes propuestos en el año 2010, recomendando además realizar un nuevo cribado con el cuestionario SARC-F, el cual consta de 5 ítems basados en la percepción del paciente. SARC-F presenta una sensibilidad baja-moderada y especificidad muy alta que detectará principalmente casos graves (5).

En primer lugar, para realizar el diagnóstico de sarcopenia, se debe realizar la búsqueda de casos. Para ello, se seleccionarán a pacientes que presenten signos o síntomas de sarcopenia; caídas, disminución en la velocidad de la marcha, sensación de debilidad, pérdida de masa muscular o dificultad para levantarse de una silla. Realizaremos el informe SARC-F, que nos

introduce para la evaluación de la sarcopenia y su tratamiento. A continuación, debemos realizar la medición de los parámetros de la sarcopenia: FM, cantidad muscular y RF (5). La búsqueda de casos y valoración de parámetros, podrían ser realizados desde la consulta de enfermería debido a su fácil interpretación, siendo una vía de screening de la sarcopenia. En la figura 2, se representa el algoritmo a seguir.

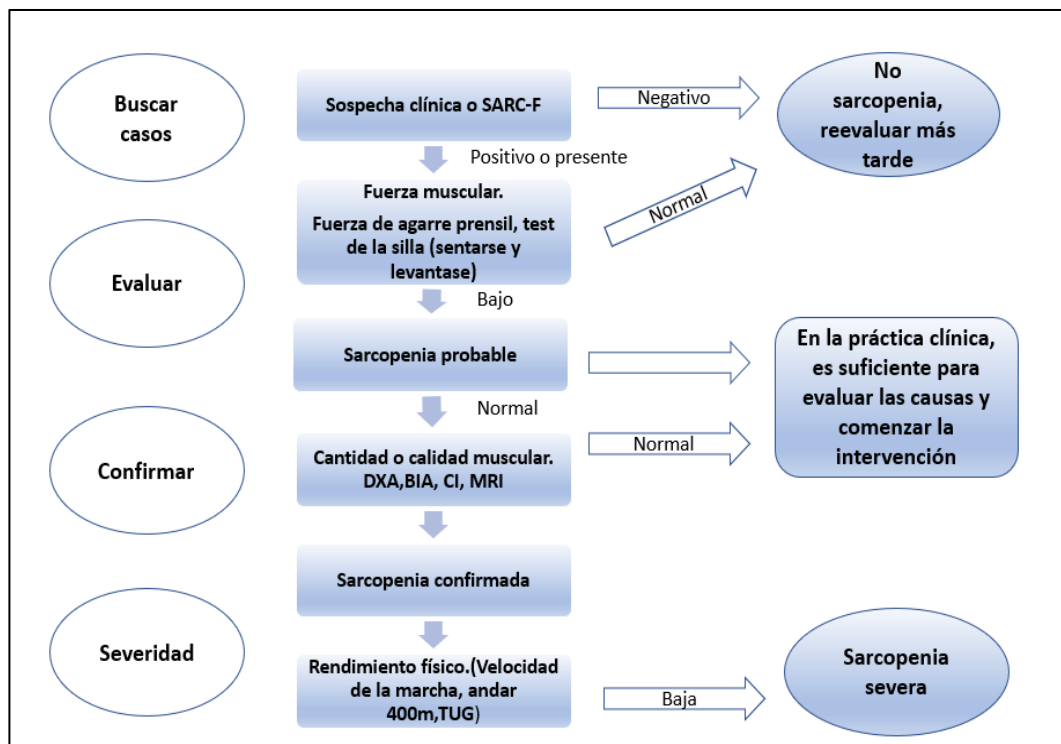


Figura 2. Algoritmo para la detección de sarcopenia.

Fuente: EWGSOP (5). Traducción propia del inglés al español.

### 1.5.1 Valoración de la fuerza muscular.

La fuerza muscular es un fiable predictor de efectos adversos (discapacidad, mortalidad, calidad de vida...) El método más utilizado es el agarre prensil manual mediante un dinamómetro de mano, ya que la fuerza de agarre se correlaciona con la fuerza de otros compartimentos musculares y es un método sencillo, reproducible y económico (10). Los puntos de corte propuestos por el EWGSOP son <27 kg en hombres y <16kg en mujeres (5).

Otra forma de determinar la fuerza es mediante la prueba de soporte de silla, que mide la fuerza de las extremidades inferiores. Los pacientes deben levantarse cinco veces de la una silla sin utilizar los brazos de apoyo en un tiempo inferior a 15 segundos (5,10).

### 1.5.2 Valoración de la cantidad o calidad muscular.

La cantidad o calidad muscular está relacionada con el tamaño corporal, normalmente aquellos con un tamaño mayor, presentan mayor masa muscular. Los hombres deben de presentar más de 7kg/m<sup>2</sup> y las mujeres más de 5,5kg/m<sup>2</sup>. La cantidad de músculo puede saberse como masa muscular esquelética corporal total (SMM), área muscular de grupos musculares o masa muscular esquelética apendicular (MMEA). Existen una gran variedad de técnicas para evaluarla como la tomografía axial computarizada, resonancia magnética, absorciometría dual

de rayos X o técnicas isotrópicas (4). Dichas técnicas no son viables para la práctica clínica debido a su alto coste, riesgo de efectos secundarios y necesitar a personal altamente cualificado (5).

La técnica más utilizada actualmente es el análisis de impedancia bioeléctrica (AIB), la cual obtiene una estimación de la masa muscular mediante la conductividad eléctrica. Es una técnica de bajo coste, portátil y disponible. Como desventajas encontramos que es necesario realizar más estudios para validar los resultados y que también puede verse influida por el estado de hidratación (5).

### *1.5.3 Valoración del rendimiento físico.*

Este concepto engloba al sistema locomotor, función nerviosa central, periférica y equilibrio. El desempeño físico se puede medir mediante: La batería de rendimiento físico corto, que incluye velocidad de la marcha, equilibrio y prueba de soporte de la silla. Timed-Up and Go (TUG) en el cual hay que levantarse de una silla, andar 3 metros y volver a sentarse. También encontramos la caminata de 400m, en la que los participantes han de dar 20 vueltas de 20 metros cada una lo más rápido posible, y la prueba de velocidad de la marcha que presenta como punto de corte establecido por la EWGSOP es de 0,8m/s. Todas estas pruebas podrían ser realizadas por los profesionales sanitarios de enfermería. (5,10)

## **1.6. Abordaje terapéutico**

El abordaje terapéutico de la sarcopenia se puede dividir según si el enfoque es farmacológico (tratamientos hormonales, biológicos o bioquímicos) o no farmacológico. Debido a la alta incidencia en nuestro país, es necesario consolidar los conocimientos de abordaje terapéutico, incidiendo en aquellos en los que enfermería puede colaborar activamente (7). A continuación, se desarrollará brevemente el enfoque no farmacológico (ejercicio físico y aspecto nutricional) y el enfoque farmacológico en cuanto a la suplementación hormonal con vitamina D.

### *1.6.1. Ejercicio físico*

La actividad física tiene como objetivo tanto la prevención como el tratamiento de la sarcopenia debida a íntima relación fuerza, aumento de masa y funcionalidad muscular. El entrenamiento de fuerza es beneficioso para el tratamiento y la prevención, ya que mejora la potenciación muscular y evoca la hipertrofia. Los entrenamientos de resistencia mejoran la cantidad/calidad muscular por ser ejercicios aeróbicos en los que se incrementa el consumo máximo de oxígeno. La actividad física debe de ser progresiva y personalizada a las necesidades individuales. Los ejercicios que se pauten como tratamiento deben de prolongarse en el tiempo y conseguir entre un 70-80% de la capacidad física máxima y realizarse al menos dos días por semana para lograr un aumento de la R, FM y cantidad muscular (7,15).

### *1.6.2. Aspecto nutricional*

La ingesta proteica ha de ser mayor a medida que avanza la edad debido a que la tendencia fisiológica con el envejecimiento es catabólica y aumenta el recambio proteico a nivel hepático e intestinal. La ingesta media de proteínas en las personas de edad avanzada debe ser de 1,3gr/kg/día. Se han de aportar un 60% de proteínas de alto valor biológico (aminoácidos esenciales) de alimentos como huevos, carne, leguminosas, leche y cereales. Se recomienda la ingesta de proteínas antes de dormir para optimizar la síntesis proteica nocturna, en la cual, se

producen más de 20g. Aproximadamente el 32-41% de las mujeres y 22-38% de los hombres tienen un consumo proteico deficiente (15). Para lograr una ingesta adecuada se utilizan una serie de complementos nutricionales o ayudas ergogénicas, entre los que se destaca:

- **Leucina:** Estabiliza la biodisponibilidad de aminoácidos y mantiene el tejido muscular. Combinada con ejercicio físico incrementa las hormonas sexuales y disminuye los niveles de cortisol, generando un entorno anabólico y activando la síntesis de proteínas musculares. La dosis mínima para que la leucina estimule la síntesis proteica es de 3g (correspondiendo a 25-30g de una proteína de alta calidad) (15,16).
- **$\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metil-butirato:** Metabolito de la leucina, reduce el catabolismo de proteínas e induce simultáneamente su anabolismo, mejora la integridad muscular y reduce el daño muscular (16).
- **Vitamina D:** Necesaria para mantener un tejido muscular sano, pudiendo alcanzar los valores óptimos mediante una suplementación farmacológica (18).

La vitamina D es una hormona esteroide liposoluble. Se puede encontrar en dos formas en la naturaleza; Vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol (obtenida por la irradiación UV del ergosterol de las levaduras) y Vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol. Aproximadamente el 90% de la vitamina D, procede de origen endógeno a través de los queratinocitos. La vitamina D<sub>3</sub> se sintetiza mediante los fotones de UVB con la conversión fotoquímica de 7-deshidrocolesterol (metabolito de la síntesis del colesterol), en la piel en pre-vitamina D<sub>3</sub> la cual, se convierte a temperatura corporal en vitamina D<sub>3</sub> (18).

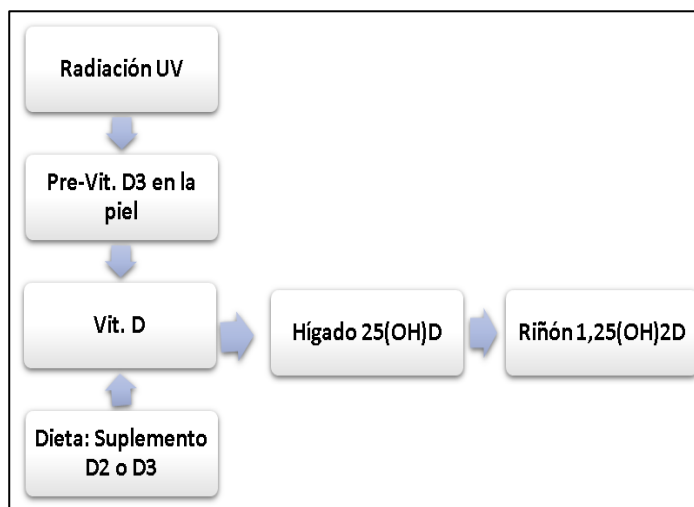


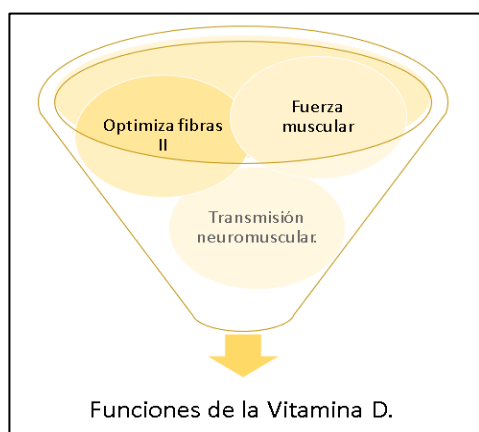
Figura 3. Origen de la vitamina D.

Fuente: Elaboración propia

La vitamina D, sintetizada en la piel o absorbida con la fracción de los quilomicrones, circula junto a una proteína transportadora (DBP). La 25-hidroxilasa, realiza una hidroxilación en el hígado, formando así el calcifediol (25-OH-D) (18). Debido a su vida media larga es el empleado para la evaluación del estatus corporal de la vitamina D, y es el sustrato idóneo para la formación de 1,25dihidroxitamina D (19).

## 1.7. Funciones de la Vitamina D

Su función endocrina principal es el mantenimiento de la homeostasis del calcio, transmisión neuromuscular y mineralización del hueso, actuando en intestino, paratiroides, hueso y riñón. Aumenta la absorción intestinal de calcio, ya que interactúa con los receptores de Vitamina D (VDR). Induce los canales de calcio epiteliales, a proteína de unión al calcio (calbindina D), la fosfatasa alcalina y diversas proteínas. Por ello, mantiene los niveles óptimos de calcio sérico maximizando las funciones metabólicas, realizando la transducción de señales y actividad neuromuscular (19).



*Figura 4. Principales funciones de la vitamina D en el sistema muscular.*

Fuente: Elaboración propia.

Otra de las funciones a destacar de la vitamina D es su función en el sistema muscular, ya que mejora la síntesis de proteínas musculares y la absorción de calcio en el retículo endoplasmático, optimiza las fibras II (fibras de acción rápidas) tanto en diámetro como en número, mejora la fuerza muscular, función física y el riesgo de caídas (Figura 4) (18,20).

### 1.7.1. Hipovitaminosis y sarcopenia

Según un estudio realizado por Guest et al. (9) en la Universidad de Toronto, en el cual compararon a dos grupos: individuos con niveles deficientes o insuficientes de 25 (OH) D con un grupo con niveles adecuados, la vitamina D previene fracturas y lesiones, promueve un tamaño más grande de fibra muscular tipo II, reduce la inflamación y el riesgo de la enfermedad respiratoria aguda además de mejorar la rehabilitación funcional. Se ha demostrado la asociación entre la hipovitaminosis D y sarcopenia, debido a que conlleva a atrofia muscular, aumento de los espacios interfibrilares, disminución del recambio proteico infiltración de grasa y fibrosis, lo que disminuye la función muscular. Además, un déficit de vitamina D, provoca atrofia de las fibras musculares tipo 2, conversión de fibras musculares tipo 2 en tipo 1, denervación de unidades motoras, y a su vez, reducción de fuerza y debilidad muscular. (9,21)

El almacenaje de vitamina D se encuentra principalmente en el tejido adiposo, muscular y hepático. Las personas de edad avanzada pierden eficacia para adquirir vitamina D mediante la exposición solar y tienen menos capacidad de convertirla en su forma activa. Se recomienda dosis profilácticas de 600UI/día en adultos de 19 a 70 años y de 800UI/día a partir de los 71 años (11).

Existen alimentos que contienen Vit D y de los cuales las personas con edad avanzada pueden beneficiarse, como por ejemplo aceite de hígado de bacalao, pescados con un alto porcentaje de grasas (salmón, atún, caballa), carnes rojas y vísceras (hígado vacuno), huevos (la yema) (11).

### **1.8. Suplementación de Vitamina D**

El Real Decreto 1302/2018 del 22 de octubre (17), permite la prescripción enfermera de ciertos medicamentos y productos sanitarios con plena seguridad jurídica. Los profesionales de enfermería podrían prescribir Vitamina D ya que la sarcopenia es una patología susceptible de diagnóstico enfermero, pero para ello es necesario conocer las concentraciones adecuadas, así como que tipo de suplemento específico prescribir individualizando el tratamiento atendiendo a las necesidades.

La sociedad endocrina de Estados Unidos (22) establece las siguientes concentraciones de 25(OH)D:

- Suficiencia: Valores mayores de 72.5 nmol / l (> 30 ng/ml)
- Insuficiencia: Valores entre 52.5–72.5 nmol / l (21-29 ng/ml)
- Deficiencia: Valores menores de 50 nmol / l (<20ng/ml)

Dichas concentraciones se fundamentan en la secreción de la hormona paratiroidea y la absorción del calcio.

La mayoría de las asociaciones consideran como valores óptimos, la ingesta de más de 800UI/día. Adultos con déficit de vitamina D se recomienda una dosis de 50.000 UI de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> semanales durante 8 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25(OH)D seguidas por dosis de mantenimiento de 1.500-2.000 UI/día para poder alcanzar las cifras objetivo de 25(OH)D (22).

### **1.9. Condicionantes genéticos de la Vitamina D**

La nutrigenómica es una rama de la genómica nutricional que presenta como objetivo estudiar los procesos por los cuales los nutrientes actúan como señales químicas que inciden en la expresión genética, modificando la síntesis proteica y el funcionamiento de diversas rutas metabólica. Analiza la relación de consumir nutrientes con la susceptibilidad a padecer enfermedades, por lo que se especializa en el estudio de polimorfismos individuales. La nutrigenética en cambio, estudia las variables genéticas en la población que influyen en el metabolismo de los nutrientes, dieta y enfermedades asociadas. Con los conocimientos aportados, es posible realizar recomendaciones individuales de nutrientes acorde con el perfil genético (23).

#### *1.9.1. Genes que influyen en la Vitamina D*

Actualmente, no hay amplios conocimientos sobre la variación genética en los genes moduladores de la vitamina D, pero se cree que dicha variación puede presentar un gran impacto en la concentración de 25(OH)D y en la fuerza muscular (29). Los genes que se van a tratar en este trabajo son: La cinasa de cadena ligera de la miosina (MLCK), el gen de componente de grupo específico (GC) y el citocromo P450 2R1 (CYP2R1).



La vitamina D experimenta conversiones enzimáticas en el hígado y riñón para ser biológicamente activa. En el hígado, se encuentra CYP2R1 que fosforila la 25-hidroxicolecalciferol. Los polimorfismos de CYP2R1, podrían alterar la concentración de 25(OH)D (16).

MLCK presenta entre sus funciones la de fosforilar a la cadena reguladora (RLC) de miosina, predominante en las fibras musculares tipo II por lo que incrementa la fuerza durante la contracción muscular. Los polimorfismos en MLCK, podrían alterar la fuerza y resistencia muscular durante la contracción, existiendo individuos con una predisposición genética al daño muscular (16,29).

Finalmente, el gen GC codifica la DBP que se une y transporta 25(OH)D y otros metabolitos. Las variantes más estudiadas son GC1F, GC1S y GC2. Las concentraciones de DBP disminuyen cuando la isoforma es GC2 por su menor afinidad con la vitamina D. Los polimorfismos de dicho gen podrían ocasionar también diferencias de 25(OH)D libre (24,30).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

La sarcopenia es un síndrome geriátrico que está en auge debido al aumento de la esperanza de vida ya que está íntimamente relacionado con el envejecimiento. Como ya se ha citado anteriormente, en el año 2050 la población mayor de 60 años se duplicará y en España, estos datos se actúan debido al envejecimiento demográfico y el 30% será población mayor de 60 años.

Esto supone que la calidad de vida se verá afectada, aumentando la discapacidad, morbimortalidad y los costes sociosanitarios ya que se asocia con diversa patología (cardíaca, respiratoria, deterioro cognitivo...) incrementando el número de caídas, riesgo de hospitalización, dependencia, inmovilidad y mortalidad.

Desde el punto de vista de enfermería, para el abordaje de la sarcopenia, utilizamos la prescripción de ejercicio físico y el aporte nutricional. Como suplementos, el estudiado en este trabajo abarca la Vitamina D, la cual se podría prescribir mediante el Real Decreto 1302/2018 del 22 de octubre (17) de prescripción enfermera. En ese caso, para poder prescribirla de una forma eficaz y segura, es necesario conocer su mecanismo de acción, así como las dosis recomendadas, duración del tratamiento y su individualización debido a los polimorfismos individuales.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivo general**

Identificar las variantes genéticas de CYP2R1, MLCK y GC que determinan el 25-OH/D y se correlacionaran con el grado de sarcopenia (GSp) en personas adultas mayores.

### **3.2. Objetivos específicos**

Establecer pautas para el tratamiento personal de vitamina D en pacientes sarcopénicos en función del componente genético, indicando el fármaco y dosis más adecuada.

## **4. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1 Diseño**

Se ha realizado un estudio causa-efecto tipo piloto.

## 4.2 Sujetos

El estudio se llevó a cabo mediante población ambulatoria adulta mayor  $\geq 55$  años, que acuden a los centros de salud de Soria (Soria Norte, Sur, Rural, Tarde) y están suplementados con vitamina D por prescripción médica.

Como criterios de inclusión se admitieron a aquellos individuos que aceptaran participar en el estudio. Se excluyeron a aquellos que padecieran cualquier enfermedad infecciosa aguda o inflamatoria, enfermedad maligna actual, infarto agudo de miocardio o angina inestable en los últimos 12 meses, insuficiencia cardiaca o pulmonar, diabetes mellitus grave no controlada, enfermedades graves de retina y trastornos ortopédicos exacerbados por actividad física.

Los participantes fueron informados sobre los objetivos del estudio y firmaron el consentimiento informado (Anexo 1). La muestra ha sido de 19 varones con una edad comprendida de entre 55 y 85 años.

## 4.3 Metodología

### 4.3.1. Recogida de datos.

Las principales variables descriptivas de la muestra se obtuvieron a partir de las historias clínicas. Se reunieron los datos relevantes sobre su estado de salud, patologías que tuvieran repercusión en el estado nutricional y qué fármaco tomaban de vitamina D, dosis y posología.

### 4.3.2. Antropometría.

Las medidas fueron recogidas por el mismo explorador, realizando en cada caso dos medidas y el valor final fue la media aritmética entres los valores adquiridos.

*Talla (cm):* Se utilizó un tallímetro SECA (Hamburgo, Alemania), cuya precisión es de 0,1cm. Todos los voluntarios se colocaron de pie y descalzos sobre la plataforma del tallímetro, retirando previamente los complementos del pelo, con las piernas juntas y la espalda recta; talones juntos y los dedos de los pies apuntando ligeramente hacia el exterior con un ángulo de 60°. Los talones, glúteos, espalda y región occipital contactaban con el plano vertical del tallímetro, y la cabeza debía de estar colocada según el plano de Frankfort. La plataforma horizontal del tallímetro se deslizó hasta contactar con la cabeza del sujeto, cuando realizaban una inspiración profunda, con una presión suficiente como para comprimir el cabello.

*Peso corporal (Kg):* Se determinaron las medidas mediante una báscula SECA (Hamburgo, Alemania), cuya precisión es de 100g. Los sujetos se colocaron de pie en ropa interior (descalzos) en el centro de la plataforma, en posición estándar erecta, con las manos en los laterales del cuerpo, la mirada dirigida al frente y de espaldas al registro de medida, de manera que se distribuyese el peso por igual en ambas piernas. El valor se recogió cuando la cifra no presentaba oscilaciones.

### 4.3.3. Dinamometría manual.

La fuerza manual fue medida mediante la dinamometría de la mano. Es una prueba sencilla, económica y fácilmente reproducible, con la cual se puede cuantificar rápidamente la fuerza de presión manual isométrica y, además, es un buen predictor de la masa muscular. La medición se realizó según las indicaciones del protocolo de la American Society of Hand Therapist de 2009 (28). Los sujetos se colocan en una posición cómoda (erguidos o sentados),

con los hombros adducidos al tronco y rotación neutra. El codo flexionado a 90° sobre una superficie de apoyo, el antebrazo y muñeca en posición neutral y el agarre se ajustó con el dedo corazón en ángulo recto. La fuerza máxima se determinó con 3 intentos en cada mano con una contracción de entre 2 y 5 minutos (comenzando con la mano dominante) y descansos de un minuto entre intento. Únicamente se escogieron los valores máximos de cada extremidad superior. Según el EWGSOP (5), como ya se cita anteriormente los puntos de corte establecidos son de <16kg de fuerza prensil en mujeres y <27kg en varones.

#### 4.3.4 Cálculo de índices antropométricos:

##### *Índice de masa corporal (IMC) (kg/m<sup>2</sup>):*

La relación del estado nutricional y mortalidad se observa con parámetros simples como es el caso de IMC. Se calcula con la fórmula de Quetelet:

$$\text{IMC (Kg/m}^2\text{)} = \text{Peso (Kg)} / [\text{Talla}^2 \text{ (m)}^2]$$

Según el consenso de SEGG-SENPE (27), la clasificación del IMC es la siguiente:

*Tabla 2. Catalogación nutricional según el valor del IMC.*

<b>Catalogación nutricional</b>	<b>IMC</b>
Desnutrición	<18.5 Kg/m <sup>2</sup>
Peso insuficiente/Riesgo de desnutrición	18.5-21.9 Kg/m <sup>2</sup>
Normalidad	22-26.9 Kg/m <sup>2</sup>
Sobrepeso	27-29.9Kg/m <sup>2</sup>
Obesidad	≥30 Kg/m <sup>2</sup>

Fuente: SEGG-SENPE

#### 4.3.5 Análisis convencional de bioimpedancia (AIB).

El BIA de cuerpo entero se realizó con una configuración de electrodos tetrapolar en modo monofrecuencia a 50 kHz, siguiendo el protocolo estándar de Lukaski (25). El set de electrodos señal (por los que se induce la corriente) se colocó en la muñeca (entre la línea media entre los procesos estiloides) y en el tobillo (en la línea media de los maléolos) del hemicuerpo derecho. El segundo set de electrodos (detectores, que recogen el voltaje) se colocó a 5cm de los electrodos señal en las líneas metacarpofalángicas y metatarsofalángica respectivamente.

Las determinaciones se obtuvieron al menos dos horas después de comer y durante la prueba los voluntarios permanecieron tumbados en posición de decúbito supino sobre una camilla de material no conductor, con los brazos ligeramente separados del cuerpo (formando aproximadamente un ángulo de 30°), con las piernas separadas de forma que los tobillos distaban al menos 2 cm y sin contacto entre los muslos. Todos los sujetos estaban vestidos, a excepción de los zapatos y calcetines, y se retiraron todos los objetos metálicos que llevaran.

##### Cálculo de la composición corporal por AIB

A partir de los parámetros bioeléctricos se realizó el análisis de composición corporal aplicando modelos de predicción específicos por edad y sexo

#### a) Masa grasa (MG)

Se calculó, teniendo en cuenta el modelo bicompartimental, mediante la fórmula:

$$MG = \text{Peso (P)} - \text{Masa libre de grasa (MLG)}$$

#### b) Masa muscular esquelética (MM)

Se calculó mediante la ecuación de Janssen (26):

$$MM = [(T^2 / R \cdot 0,401) + (3.825) + (E (-0.071))] + 5.102$$

T: talla (cm); R: resistencia (ohm); S: sexo (1=varón; 0=mujer); E: edad (años).

El EWGSOP (5), con relación a la MME, determinó que los valores inferiores a 5,5 kg/m<sup>2</sup> en mujeres y 7 kg/m<sup>2</sup> en varones, indican sarcopenia.

#### *4.3.6. Rendimiento físico*

Para valorar el rendimiento físico, se ha utilizado la prueba de TUG, ya que es rápida, segura y confiable para el diagnóstico de la sarcopenia. Para realizar la prueba, se colocaron los pacientes en un espacio libre de obstáculos y se utilizó un cronómetro. La prueba consiste en levantarse de una silla, andar 3 metros y volver a sentarse.

EWGSOP (5), establece como punto de corte realizar la prueba en menos de 20 segundos.

#### *4.3.7. Determinación plasmática de vitamina D*

Se ha empleado el Ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la medición cuantitativa in vitro de 25-hydroxyVitamina D2 y D3 (25OH-D2 y 25OH-D3) en suero, mediante el kit comercial DIAsource 25OH Vitamina D Total ELISA Kit.

#### *4.3.8. Evaluación genómica*

Se ha usado el Test comercial GlobalGenic®. (CINFA, Pamplona)

#### *4.6.9. Análisis estadístico*

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM Statistical Package (SPSS versión 22) y Graphpad Prism (Graphpad Prism versión 6.01 San Diego, CA). Los datos se expresaron en promedio y desviación estándar (DS). Se consideraron muestras significativas para p<0,0

#### *4.6.10. Fármacos utilizados*

En la tabla 3 se muestran los medicamentos que contienen vitamina D diferenciándolos según el principio activo.

Tabla 3. Medicamentos con vitamina D comercializados en España.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO
Hidroferol solución oral, Hidroferol gotas, Hidroferol Choque.	Calcifediol 25(OH)D
Vitamina D3 Kern Pharma Sol, Natecal D, Bonesil D, Calcial D, Calcio D ISDIN, Carbocal D, Cimascal D Forte, Decaltrex Flas, Disnal, Reliveran, Carbonato Cálcico/ Colecalciferol EFG, Veriscal D Calcio D Arkomedica, Carbocal D, IDEOS masticable, Mastical D, Ostine masticable (fichas técnica). Calcio/Vitamina D3 Recordati susp. oral, CalcUlm Sandoz D, Calodis efervescente, Unidia, Mastical D masticable/ Unidia, Osteovit susp. oral, Kalcipos D Adrovanse, Fosavance.	Colecalciferol

Fuente: Bot Plus Web. Excluidos los complejos multivitamínicos.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Características de la población.

La población que ha participado en el ensayo clínico son una muestra de 19 varones de la provincia de Soria, con una edad media de  $71 \pm 8$  años, IMC  $27,11 \text{ kg/m}^2 \pm 3,03$  y IMME  $9,14 \text{ Kg/m}^2 \pm 2,53$ . Todos ellos toman suplementos de Colecalciferol o Calcifediol por prescripción médica.

### 5.2. Descriptores farmacológicos.

Tabla 4. Fármacos de vitamina D y dosis.

FÁRMACO	DOSIS	
Colecalciferol	<800UI	>800UI
	4 varones	5 varones
Calcifediol	2 varones	8 varones

Fuente: Elaboración propia.

La tabla 4 recoge la información de la suplementación de Vitamina D de los 19 varones diferenciándola según el principio activo (colecalciferol y calcifediol), y a su vez en la dosis (< ó > de 800 UI). Predominan las dosis de suplementación mayores de 800 UI, en especial con el principio activo de Calcifediol.

### 5.3 Asociado a la radiación solar

Tabla 5. Tiempo de exposición solar diaria

<b>Minutos/día de exposición solar total</b>	<b>19 varones totales</b>	<b>17,37minutos ± 6,76</b>
<b>&lt;15minutos/día de exposición solar</b>	5 varones	8min ± 2,44
<b>&gt;15minutos/día de exposición solar</b>	14 varones	21,42 min ± 4,40

Promedio ± DS.

Fuente: Elaboración propia.

En función de la estación del año y el momento del día, es aconsejable presentar una exposición de luz solar de aproximadamente 15-20 minutos (19). El 73,68% de los varones participantes en el estudio, afirmaban tener una exposición solar de 15 o más minutos al día. En la tabla 5, se muestra que la media de exposición solar de los 19 varones es de 17,37minutos ± 6,76minutos al día.

### 5.4 Polimorfismos genéticos.

Tabla 6. Polimorfismos del gen CYP2R1, GC y MLCK

<b>POLIMORFISMOS GENÉTICOS</b>	<i>PORCENTAJE (%)</i>
<b>Gen CYP2R1</b>	
<b>AA</b>	26,32%
<b>GA</b>	42,10%
<b>GG</b>	31,57%
<b>Gen GC</b>	
<b>TT</b>	21,06%
<b>GT</b>	42,10%
<b>GG</b>	36,84%
<b>Gen MLCK</b>	
<b>CC</b>	47,36%
<b>CT</b>	26,32%
<b>TT</b>	26,32%

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla 6, están reflejados los porcentajes de los polimorfismos genéticos de los 19 varones participantes en el estudio, diferenciándose el gen CYP2R1, CG y MLCK. En el gen CYP2R1, el alelo con más común en nuestra muestra es el GA (con un 42,30%) y el alelo con menor incidencia es AA (26,32%). En el gen GC, presenta mayor incidencia el alelo GT (42,10%)

y menor el alelo TT (21,05%). Por último, en el gen MLCK el alelo con mayor incidencia es el CC (47,36%) y el alelo CT y TT presentan la misma incidencia (26,32%).

### 5.5 Indicadores de sarcopenia.

Tabla 7. Indicadores de sarcopenia.

<b>IMME (kg/m<sup>2</sup>).</b>	9,14 (kg/m <sup>2</sup> ) ± 2,53
<b>Fuerza prensil (kg).</b>	26,42 (kg) ± 5,40
<b>Rendimiento físico (seg).</b>	15,63 (seg) ± 6,35
<b>Grado de sarcopenia.</b>	1,47 ± 1,18

Promedio ± DS.

Fuente: Elaboración propia.

Los varones que participaron en el estudio, según los datos recogidos presentan un promedio de IMME mayor de 7kg/m<sup>2</sup>, lo cual no es indicador de sarcopenia. El promedio ± DS de la fuerza prensil es de 26,42 kg ± 5,40 Kg, siendo menor de 27kg indicador de sarcopenia (5). El rendimiento físico fue de 15,63seg ± 6,31seg y el promedio de sarcopenia fue de 1,47 ± 1,18, considerándose 0 ausencia de sarcopenia, 1 presarcopenia, 2 sarcopenia diagnosticada, 3 sarcopenia grave (Tabla 7).

Tabla 8. Grados de sarcopenia según el gen CYP2R1, GC y MLCK.

Gen CYP2R1	Ausencia de sarcopenia	Presarcopenia	Sarcopenia	Sarcopenia grave
<b>AA</b>	4	0	1	0
<b>GA</b>	1	3	2	2
<b>CC</b>	1	0	2	3
Gen GC				
<b>TT</b>	4	0	0	0
<b>GT</b>	1	2	2	3
<b>GG</b>	1	1	3	2
Gen MLCK				
<b>CC</b>	6	1	1	1
<b>CT</b>	0	2	1	2
<b>TT</b>	0	0	3	2

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla 8, podemos observar la incidencia de la sarcopenia según los polimorfismos del gen CYP2R1, CG y MLCK. El alelo AA del gen CYP2R1, TT del gen GC, y CC del gen MLCK son favorables ante la sarcopenia, presentando una menor incidencia.

## 5.6 Correlaciones

A continuación, se expondrán las figuras que representan la concentración de 25(OH)D plasmática con la fuerza prensil (kg), IMME, grado de sarcopenia y rendimiento físico, resaltando la variación de estas a partir de una concentración plasmática de 25(OH)D de 30 ng/ml.

### 5.6.1 Correlación fuerza prensil (kg) con la concentración de 25(OH)D.

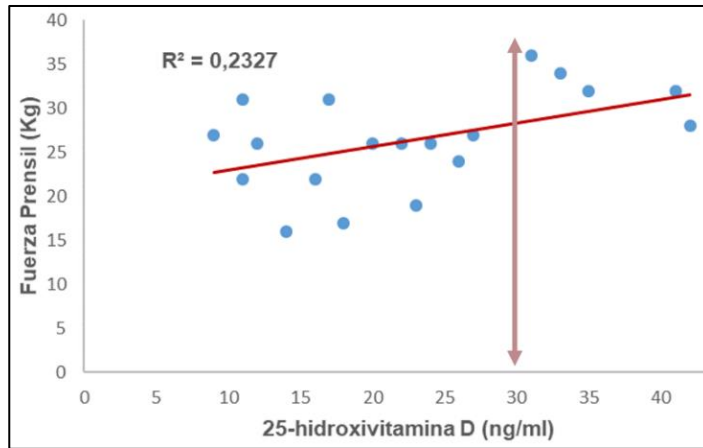


Figura 5. Correlación de fuerza prensil (kg) con 25(OH)D. R2(Correlación de Pearson)

Fuente: Elaboración propia.

EWGSOP (5), establece como punto de corte de fuerza prensil mediante dinamometría manual en varones <27kg para ser criterio de sarcopenia. En la figura 5, se aprecia que la fuerza prensil (kg) es proporcional a la concentración de 25-hidroxitamina D (ng/ml) en plasma, presentando a partir de 30 ng/ml mayor fuerza prensil.

### 5.6.2 Correlación IMME con la concentración de 25(OH)D.

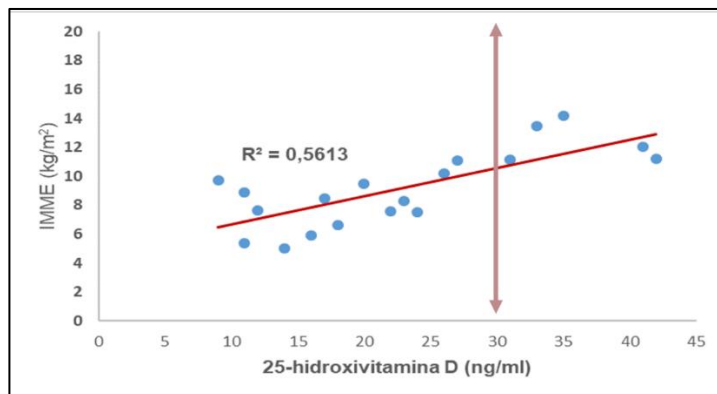


Figura 6. Correlación IMME con la concentración de 25(OH)D.

Fuente: Elaboración propia.

El punto de corte de IMME según EWGSOP (5), es de más de 7 kg/m<sup>2</sup>. La figura 6, representa que cuanto mayor es la concentración de 25(OH)D en suero, mayor es el IMME.



### 5.6.3 Correlación del rendimiento físico (seg) con la concentración de 25(OH)D.

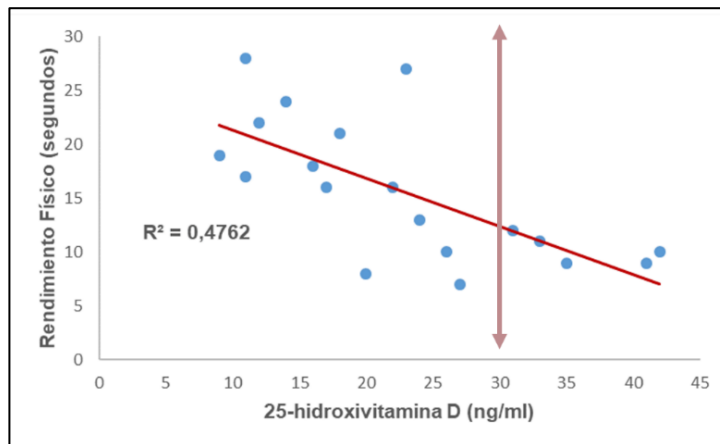


Figura 7. Correlación de rendimiento físico (segundos) con 25(OH)D.

Fuente: Elaboración propia.

El rendimiento físico mostrado en la figura 7, muestra que a partir de concentraciones de 25(OH)D en plasma mayor de 30 ng/ml el rendimiento físico aumenta, ya que el tiempo requerido para realizar la prueba es menor, y aquellos que realizaron la prueba del TUG en más de 20 segundos presentaban concentraciones deficientes de Vit. D (<20 ng/ml).

### 5.6.4 Correlación del grado de sarcopenia con la concentración de 25(OH)D.

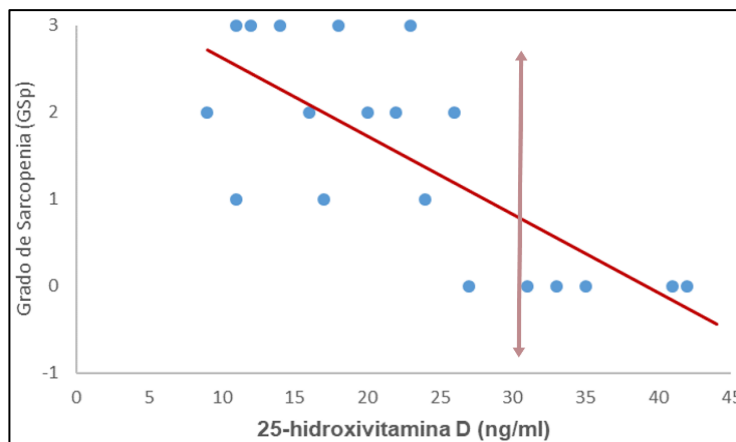


Figura 8. Correlación del grado de sarcopenia con 25(OH)D.

Fuente: Elaboración propia

La concentración de 25(OH)D en plasma es inversamente proporcional al grado de sarcopenia, presentando con concentraciones mayores a 30 ng/ml ausencia de sarcopenia.

### 5.6.5 Comparaciones entre polimorfismo con 25 (OH)D.

Tabla 9. Comparaciones entre polimorfismos Vs 25(OH)D.

Gen	Polimorfismos	*(25-OH/D)	¡comparaciones entre polimorfismos VS (25-OH/D)		P
<b>GC</b>	GG	16.71±6.24	GG	GT	>0.05
	GT	20.50±6.90	TT	GG	<0.05
	TT	37.75±4.42	TT	GT	<0.05
	GG/GT/TT	22.74±10.06	TT/GT/GG		<0.05
<b>CYP2R1</b>	AA	30.00±12.45	AA	GA	>0.05
	GA	22.75±8.77	AA	GG	>0.05
	GG	16.67±5.98	GA	GG	>0.05
	AA/GA/GG	22.74±10.06	AA/GA/GG		>0.05
<b>MLCK</b>	CC	29.89±9.58	CC	CT	<0.05
	CT	18.60±3.71	CC	TT	<0.05
	TT	14.00±5.14	CT	TT	>0.05
	CC/CT/GG	22.42±10.06	CC/CT/TT		<0.05

\*:Los Datos media ± DS; †: Test de Bonferroni'

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla 9 se muestran la comparación entre los polimorfismos de los genes GC, CYP2R1 y MLCK con 25-OH-D. Se consideran valores significativos cuando  $p < 0.05$ , por lo que en la variante homocigótica TT el gen GC y CC en el gen MLCK, se obtienen valores significativos y concentraciones de 25(OH)D superiores a otros polimorfismos (TT/GT en el gen GC y CC/CT en el gen MLCK). Sin embargo, en el gen CYP2R1 no existen diferencias significativas entre sus polimorfismos.

## 6. DISCUSIÓN

En este estudio se han analizado a 19 varones mayores de 55 años suplementados con vitamina D por prescripción médica para identificar las variantes genéticas de CYP2R1, MLCK y GC y su relación con 25(OH)D y GSp. Para evaluar la sarcopenia se han utilizado los criterios diagnósticos del EWGSOP (5) analizando la fuerza muscular mediante la dinamometría manual, la cantidad muscular por medio de AIB y la resistencia física con la velocidad de la marcha. El promedio ± DS de la fuerza prensil de nuestra muestra es de  $26.42\text{kg} \pm 5.40\text{kg}$ , estableciendo como punto de corte EWGSOP (5)  $27\text{kg}$  indicador de sarcopenia. El IMME fue de  $9.14\text{kg}/\text{m}^2 \pm 2.53\text{kg}/\text{m}^2$ , siendo criterio de sarcopenia menor de  $7\text{kg}/\text{m}^2$ . El RF fue evaluado mediante el TUG; los pacientes han de levantarse de una silla andar 3 metros y volver a sentarse. El punto de corte establecido por EWGSOP es realizar la prueba en menos de 20 segundos y nuestra muestra la realizó con un promedio de  $15.63\text{seg} \pm 6.35\text{seg}$ .

El 73,68% de la muestra afirmaban que su exposición solar diaria era  $\geq 15$  minutos diarios, por lo que se encuentran dentro del rango recomendado de exposición solar para sintetizar vitamina D. La vitamina D se obtiene mediante la exposición solar (90%), hábitos dietéticos y suplementación farmacológica. Como ya se ha citado anteriormente, su deficiencia está asociada a la sarcopenia, incrementando la debilidad muscular, probabilidad de sufrir caídas y lesiones. El indicador utilizado para medir las concentraciones de vitamina D, es la 25(OH)D debido a su mayor vida media y por ser un sustrato imprescindible para la síntesis de 125(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol), el metabolito hormonalmente activo (19).

Las necesidades óptimas de vitamina D son aquellas que mantienen los niveles séricos de 25(OH)D por encima de 72.5nmol/l (30ng/ml). Con valores superiores a 150 ng/ml (375 nmol/l) se considera sobredosis de vitamina D, y se manifiesta mediante hipercalcemia sanguínea, alteraciones cardíacas y estado de confusión entre otros síntomas (33).

Según la Fundación Internacional de Osteoporosis (FIO) las dosis recomendadas en individuos sanos son 800-1.000UI/día, mientras que en individuos con riesgo de insuficiencia de 25(OH)D las dosis se pueden incrementar hasta 2.000UI/día (33). La FIO presentan discrepancia frente a la Sociedad Endocrina norteamericana, establece que los pacientes con riesgo de insuficiencia pueden ser suplementados con 6.000-10.000 UI/día, continuadas por dosis de mantenimiento de 3.000-6.000UI/día (34). Según el estudio realizado por Moreira-Pfrimer et al. (33) en cual analizó la fuerza muscular a sujetos institucionalizados mayores de 65 años suplementándoles de forma aleatoria colecalciferol oral con dosis iniciales de 150.000UI mensuales durante dos meses, seguidas de 90.000UI mensuales durante 4 meses, observaron que la fuerza muscular en ausencia de ejercicio físico incrementó.

Nuestra muestra fue diferenciada según si la dosis de fármaco era mayor o menor de 800UI y en función de si el principio activo era calcifediol o colecalciferol. El promedio  $\pm$  DS de niveles séricos de 25(OH)D fueron 22,73 $\pm$ 9,70 ng/ml, presentando niveles superiores a 30ng/ml tan solo 5 varones. En este estudio, se han tenido en cuenta los polimorfismos de tres genes, que podrían influir en las concentraciones de 25(OH)D por sus funciones y relación con la fuerza muscular (MLCK, CYP2R1 y GC). En nuestra muestra, los polimorfismos del gen GC y MLCK si son significativos en cuanto a las concentraciones de 25(OH)D, sin embargo, el gen CYP2R1 no presenta relevancia. Los varones con los alelos TT para el gen GC, presentan concentraciones de 25(OH)D mayores y los cuatro varones con dicho alelo no presentaban sarcopenia. Aquellos que presentaban el alelo CC para el gen MLCK poseían concentraciones de 25(OH)D mayores; de los 9 varones con este alelo, 6 no padecían sarcopenia y los otros tres presentaban sarcopenia en sus diferentes niveles (presarcopenia, sarcopenia y sarcopenia severa).

En el estudio realizado por Wang TJ et al. (29) se analiza el gen GC y CYP2R1 afirmando que su variación genética presenta alteraciones en las concentraciones séricas de 25(OH)D. Afirman que los alelos GG o GT para el gen GC y CC o CT para el gen MLCK multiplican la probabilidad de padecer insuficiencia de vitamina D. Además, demuestran que los alelos de GC asociados a una menor concentración de 25(OH)D también presentaban niveles inferiores de DBP.

Un ensayo de intervención aleatorizado controlado con placebo en población caucásica sana llevada a cabo por Nissen J. et al. (31) sobre el gen CYP2R1 concluía en que sus polimorfismos sí afectaban en las concentraciones de 25(OH)D, presentando las

concentraciones más altas los alelos AA, intermedias GA y más bajas los alelos GG, presentando resultados contrarios que nuestro estudio. También encontraron datos significantes en el gen GC, presentando mayores niveles de 25(OH)D en el alelo TT, posteriormente en el alelo GT y finalmente en el GG.

Estudios anteriores han analizado la relación entre el gen MLCK y la fuerza muscular, como Clarkson H. (32), el cual observó que la presencia del alelo T en dicho gen, estaba asociado con un mayor daño muscular y pérdida de fuerza. Sin embargo, un estudio posterior (16) reflejaba en resultados contrarios en su investigación, ya que a pesar de que en su muestra no presentaba todas las variantes de polimorfismos del gen, asociaba el alelo C a un mayor daño muscular, pérdida de fuerza y potencia.

Analizando estudios anteriores y el actual, podemos concluir con que la insuficiencia de vitamina D presenta una influencia genética según los alelos desarrollados en los genes GC y MLCK. El gen CYP2R1 en nuestro estudio ha resultado no ser significativo con los niveles séricos, resultado contrario al de trabajos anteriores, uno de los factores podría ser el reducido tamaño de la muestra. A pesar de ello, se confirma que la suplementación de vitamina D, debería de ser escogida según los polimorfismos individuales, ya que algunos pacientes presentan el alelo GG en el gen GC, encargado de codificar la unión de DBP a 25(OH)D y sus metabolitos y presenta menor afinidad que aquellos portadores del alelo TT por lo que la suplementación sería más adecuada con calcitriol. En cuanto a los pacientes con el alelo TT al gen MLCK están más predispuestos a sufrir daño y debilidad muscular, por lo que las dosis de suplementación han de ser mayores, además de fomentar el abordaje no farmacológico.

## **7. APLICACIÓN EN EL CAMPO DE LA ENFERMERÍA**

En mi futuro laboral como enfermera, plasmaré los conocimientos aprendidos en este trabajo mejorando mi práctica clínica ya que, la sarcopenia es un trastorno muscular ligado a efectos adversos que influyen en el ámbito personal, social, económico y sanitario, muy en auge en nuestro país ya que presenta una íntima relación con el envejecimiento, y nuestra pirámide de población está invertida.

Tras el Real Decreto 1302/2018, la vitamina D es un fármaco que podría prescribirse por el personal de enfermería, ya que el diagnóstico de sarcopenia se realiza con unos criterios de fácil interpretación. Debido a ello, la formación continuada es primordial para ejercer unos cuidados basados en la evidencia y de calidad. La vitamina D, es fundamental para la prevención y tratamiento de dicho trastorno, por ello, además de inculcar en los usuarios unos hábitos dietéticos saludables (dieta y ejercicio físico personalizado) debemos asegurar una buena adherencia terapéutica. Todo ello se debe realizar teniendo en cuenta los polimorfismos genéticos presentes en cada usuario, ya que la eficacia del tratamiento se verá notoriamente incrementada, adecuando el principio activo y la dosis según la evidencia científica.

## 8. CONCLUSIONES

- Los polimorfismos genéticos de los genes MLCK y GC afectan a los niveles séricos de 25(OH)D. En nuestro estudio, los resultados de polimorfismo del gen CYP2R1 no eran significativos, podría ser por el pequeño tamaño de la muestra, pero en estudios anteriores los alelos si son relevantes.
- Debido a la relación existente entre los polimorfismos genéticos y la concentración de 25(OH)D, la suplementación de vitamina D debería estar ligada al genotipo individual para incrementar la eficacia del fármaco.
- En aquellos pacientes con alelo GG en el gen GC el riesgo para padecer insuficiencia de vitamina D se incrementa por cuatro. Por ello, la suplementación de vitamina D sería más favorable con calcitriol.
- Los pacientes con los alelos TT para el gen MLCK presentan mayor tendencia a sufrir daño muscular, por ello las dosis deben incrementarse, además combinar este enfoque farmacológico con un aporte proteico adecuado en la dieta y ejercicio físico.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J bone Metab*. 2013 May; 20(1):1–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3780834/>
- (2) Pillatt AP, Patias RS, Berlezi EM, Schneider RH, Pillatt AP, Patias RS, et al. Which factors are associated with sarcopenia and frailty in elderly persons residing in the community? *Rev Bras Geriatr e Gerontol* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Feb 24];21(6):755–66. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1809-98232018000600755&lang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232018000600755&lang=pt)
- (3) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: consenso europeo sobre su definición y diagnóstico Informe del Grupo europeo de trabajo sobre la sarcopenia en personas de edad avanzada. 2010 [cited 2020 Feb 24];39(4):412–23. Available from: <http://www.sagg.org.ar/wp/wp-content/uploads/2015/11/Consenso-2010-Sarcopenia-Age-and-aging.pdf>
- (4) WHO. Envejecimiento y salud [sede web]. 2019. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/es/>.
- (5) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Feb 24];48(1):16–31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312372>
- (6) Sociedad Española de Enfermería Geriátrica y Gerontológica. JA, Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. MS, Rubio del Peral JA, Gracia Josa MS. Gerokomos : revista de la Sociedad Española de Enfermería Geriátrica y Gerontológica. [Internet]. Vol. 30, Gerokomos. Ediciones SPA Place of publication not identified; 2019. 23-27 p. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-928X2019000100023&lang=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2019000100023&lang=pt)
- (7) Masanés Torán F, Navarro López M, Sacanella Meseguer E, López Soto A. ¿Qué es la sarcopenia? *Semin la Fund Española Reumatol* [Internet]. 2010 Jan 1;11(1):14–23. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-que-es-sarcopenia-S1577356609000128>
- (8) Salva A, Serra-Rexacj J.A, Artaza I, Formiga F et al. La prevalencia de sarcopenia en residencias de España: comparación de los resultados del estudio multicéntrico ELLI con otras poblaciones. 2016 [cited 2020 Feb 24];51(5):260–4. Disponible en: <http://www.esceo.org/sites/esceo/files/publications/2016%20REGG%20Prevalencia%20de%20sarcopenia%20residencias%20ELLI.pdf>
- (9) Luo J, Quan Z, Lin S, Cui L. The association between blood concentration of 25-hydroxyvitamin D and sarcopenia: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* [Internet]. 2018;27(6):1258–70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30485925>
- (10) Remelli F, Vitali A, Zurlo A, Volpato S. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. [cited 2020 May 8]; Disponible en: [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)
- (11) Hernández Rodríguez J, Licea-Puig ME. Generalidades y tratamiento de la sarcopenia. *MED. UIS*. 2017; 30(2):71-81. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v30n2/0121-0319-muis30-02-00071.pdf>
- (12) Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2014 Sep;11(3):177–80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269139/>

- (13) Castillo Santos FE, Fetter H, Gamboa de Buen B, Núñez-Medina F. Papel de las células satélite en la hipertrofia y regeneración muscular en respuesta al ejercicio. *J Math Anal Appl*. 2014;419:727–37.
- (14) Gregorio PG, Ramos P, Cuesta F, et al. Nutrición en el anciano. Guía de buena práctica clínica [Internet]. Vol. 28, Sociedad española de geriatría y gerontología. Madrid; 2013 [cited 2020 Mar 7]. 73 p. Disponible en: [file:///C:/Users/Enter%20Tienda%20Soria/Downloads/guia\\_NESTLE%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Enter%20Tienda%20Soria/Downloads/guia_NESTLE%20(2).pdf)
- (15) Rosendo Crushirira O, Bastidas GD, Yopez PE, Vilatuña KA, Agualongo PA, et al. Sarcopenia: aspectos clínico-terapéuticos - Public Health Database - ProQuest [Internet]. 2019. p. 72–6. Disponible en: <https://search.proquest.com/publichealth/docview/2215485056/20928BA3B1FC464APQ/1?accountid=14778>
- (16) Del Coso J, Valero M, Lara B, Salinero JJ, Gallo-Salazar C, Areces F. Myosin Light Chain Kinase (MLCK) Gene Influences Exercise Induced Muscle Damage during a Competitive Marathon. Weber CR, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Aug 2;11(8):e0160053.
- (17) Boletín Oficial del Estado (BOE). Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. 23 de octubre 2018. Núm 256 Sec. I. Pág. 102636.
- (18) Fuentes-Barría H, Aguilera-Eguía R, González-Wong C, Fuentes-Barría H, Aguilera-Eguía R, González-Wong C. El rol de la vitamina D en la prevención de caídas en sujetos con sarcopenia. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2018 Sep;45(3):279–84. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182018000400279&lang=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182018000400279&lang=es)
- (19) Quesada Gómez JM SHM. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. 2011 [cited 2020 Feb 24];3(4):165–82. Disponible en: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/12011030401650182.pdf>
- (20) Bhattoa HP, Konstantynowicz J, Laszcz N, Wojcik M, Pludowski P. Vitamin D: Musculoskeletal health. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2017 Sep 29;18(3):363–71.
- (21) Guest NS, Horne J, Vanderhout SM, El-Sohehy A. Sport nutrigenomics: Personalized nutrition for athletic performance. Vol. 6, *Frontiers in Nutrition*. Frontiers Media S.A.; 2019.
- (22) Kamwa V, Hassan-Smith ZK. The inter-relationship between marginal vitamin D deficiency and muscle. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2019 Dec;26(6):322–8. Disponible en: <http://insights.ovid.com/crossref?an=01266029-201912000-00009>
- (23) Coronado H M, Vega y León S, Gutiérrez T R, Pérez G J, Peláez M K. Nutrigenética aplicada: Dieta personalizada y formación académica para la práctica profesional. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Mar 10];38(4):492–500.
- (24) Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* [Internet]. 2010 Jul;376(9736):180–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610605880>
- (25) Lukaski HC. Assessment of body composition using tetrapolar impedance analysis. In: Whitehead RG, Prentice A, editors. *New techniques in nutritional research*. San Diego: Academic Press. 1991. pp. 303-15.
- (26) Schutz Y, Kyle UU, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26: 953-60.
- (27) Wanden-Berghe C. Valoración antropométrica. En: Valoración nutricional en el anciano. Recomendaciones prácticas de los expertos en geriatría y nutrición. (SENPE y SEGG). Madrid: Galénitas-Nigra Trea; 2007, pp.77-96

- (28) Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am*. 1984; 9: 222-26
- (29) Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, Van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. *Lancet*. 2010;376(9736):180–8.
- (30) Nissen J, Rasmussen LB, Ravn-Haren G, Wreford Andersen E, Hansen B, Andersen R, et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2).
- (31) Nissen J, Vogel U, Ravn-Haren G, et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes are both determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations after UVB irradiation and after consumption of vitamin D3-fortified bread and milk during winter in Denmark. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2015 Jan 1;101(1):218–27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25527766>
- (32) Clarkson PM, Hoffman EP, Zambraski E, Gordish-Dressman H, Kearns A, Hubal M, et al. Asociaciones de genotipo ACTN3 y MLCK con daño muscular por esfuerzo. *Revista de fisiología aplicada* (Bethesda, Md: 1985). 2005; 99 (2): 564–9. Epub 2005/04/09. pmid: 15817725.
- (33) M, Sosa Henríquez M, del Pino Montes J, Jodar Gimeno E, Quesada Gómez J, Cancelo Hidalgo M, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral*. [Internet]. Vol. 3, *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. [Ibáñez & Plaza]; 2011;53-64 p. Available from: <https://medes.com/publication/64883>
- (34) Jódar Gimeno E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D: guías internacionales y nacionales. *Rev Osteoporos y Metab Miner* [Internet]. 2014 Mar;6:19–22. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1889-836X2014000500004&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2014000500004&lng=en&nrm=iso&tlng=en)



## **ANEXO**

### **Impreso de consentimiento informado para el participante o su representante legal.**

ESTUDIO DE SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D EN PACIENTES SARCOPENICOS:  
EVALUACIÓN GENÓMICA.

Nombre, dirección y teléfono del investigador principal:

Nombre, dirección y teléfono del participante:

Le pedimos su participación en este estudio ya que usted es mayor de 55 años y presenta una suplementación de vitamina D por prescripción médica. Este estudio se realiza para conocer la relación entre los polimorfismos genéticos de CYP2R1, GC y MLCK con la concentración de vitamina D plasmática y su relación con la sarcopenia.

Su participación es completamente voluntaria y puede abandonar el estudio cuando quiera, sin dar explicaciones y sin que repercuta en su tratamiento médico.

Afirma que ha sido informado sobre el estudio, ha recibido una hoja de información completaría, ha podido realizar preguntas sobre el estudio y las respuestas a dichas preguntas han sido satisfactorias.

Con todo ello, presta su conformidad para participar en el estudio.

En                   , a / / /

Firmado: