

## Evaluación de COX-2 como marcador de inflamación, lesión aterosclerótica y eventos cardiovasculares. Su utilidad como biomarcador de envejecimiento

J. A. Páramo, O. Beloqui, I. Colina, A. Fortuño, I. Monreal, A. Benito, J. Orbe

Laboratorio de Aterosclerosis. División de Fisiopatología Cardiovascular y Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.

### FUNDAMENTO

Existen diversas evidencias sobre la participación de las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) en la patogénesis de la aterosclerosis. COX-1 y COX-2 son enzimas clave en la generación de prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TX) en diversos tipos celulares, que actúan como mediadores de la respuesta inflamatoria y están presentes en lesiones ateroscleróticas humanas, pudiendo estar además implicadas en los procesos de degradación y ruptura de la placa aterosclerótica. También se ha sugerido la implicación de la COX-2 en la aparición y desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, en relación con el envejecimiento.

El objetivo general del presente proyecto ha sido explorar el papel fisiopatológico de la COX-2 en la aparición y desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, así como su posible relación con el proceso de envejecimiento. Para ello se ha determinado la actividad COX-2 en células mononucleares de sangre periférica de sujetos sin enfermedad cardiovascular aparente, mediante la producción "in vitro" de PGE<sub>2</sub>, así como otros biomarcadores de inflamación y daño endotelial, como fibrinógeno, factor von Willebrand, interleucina-6 y proteína C-reactiva. La actividad COX-2 y la de los restantes biomarcadores se ha relacionado con la presencia de factores clásicos de riesgo vascular, y con marcadores de aterosclerosis subclínica, como es el espesor íntima-media de las arterias carótidas.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se han incluido 321 sujetos de ambos sexos, sin síntomas de enfermedad cardiovascular previa, que acudieron para evaluación general a la Unidad de Cheques y Área de Riesgo Vascular de la CUN. En cada paciente se han efectuado los siguientes estudios:

1. Anamnesis, recogida de antecedentes personales y familiares. Exploración física y datos antropométricos.
2. Evaluación de la extensión de la aterosclerosis mediante doppler carotídeo vascular (EIM carotídeo).
3. Evaluación del riesgo vascular global, calculado por el índice PROCAM.
4. Estudio de factores de riesgo vascular:
  - Perfil lipídico: HDL, LDL, triglicéridos.

- Perfil inflamatorio: fibrinógeno, proteína C reactiva, factor Von Willebrand e IL-6.

#### 5. Estudio de COX-2:

- Actividad monocitaria: liberación de PGE<sub>2</sub> por monocitos estimulados con LPS.
- Expresión génica de COX-2 en monocitos circulantes mediante RT-PCR.

### RESULTADOS

La producción monocitaria de PGE<sub>2</sub> se asoció con tabaquismo y diabetes ( $p < 0,05$ ), pero no con hipertensión arterial, dislipemia u obesidad. Sujetos en el tercil más elevado de liberación de PGE<sub>2</sub> presentaron un incremento significativo del espesor íntima-media carotídeo, en relación con terciles inferiores (Fig. 1). No existieron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de diversos marcadores inflamatorios (fibrinógeno, PCR, factor Willebrand e IL-6) en relación con los terciles de PGE<sub>2</sub>. En el análisis multivariado la asociación entre PGE<sub>2</sub> y EIM carotídeo permaneció estadísticamente significativa ( $p = 0,013$ ) tras ajustar para factores de riesgo cardiovascular y marcadores inflamatorios. Se observó una asociación significativa ( $p < 0,005$ ) entre la expresión de COX-2 y la liberación de PGE<sub>2</sub>. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la producción de PGE<sub>2</sub> en relación con los diversos grupos de edad (Tabla 1). No obstante, los sujetos de mayor edad presentaron niveles más elevados de presión arterial, fibrinógeno, proteína C-reactiva, IL-6 y factor Willebrand. En estos sujetos existía, asimismo, un incremento del EIM carotídeo. Estos datos, en su conjunto, indican que en la población de sujetos asintomáticos de mayor edad existe un estado proinflamatorio y de aterosclerosis subclínica, que podría favorecer el desarrollo de complicaciones aterotrombóticas. La identificación de subgrupos con mayor riesgo podría tener importantes implicaciones clínicas, por la posibilidad de identificar sujetos asintomáticos que podrían beneficiarse de una estrategia antiaterosclerótica más agresiva.

### CONCLUSIONES

1. Se ha establecido la validez de la determinación de la actividad COX-2 monocitaria, medida como liberación al medio de PGE<sub>2</sub>, como marcador de inflamación y aterosclerosis subclínica, independiente de otros parámetros inflamatorios establecidos.

NOTAS INFORMATIVAS

2. Se ha observado una asociación significativa entre la actividad COX-2 y el espesor íntima-media carotídeo, indicando una relación entre dicha actividad y la intensidad de las lesiones ateroscleróticas.

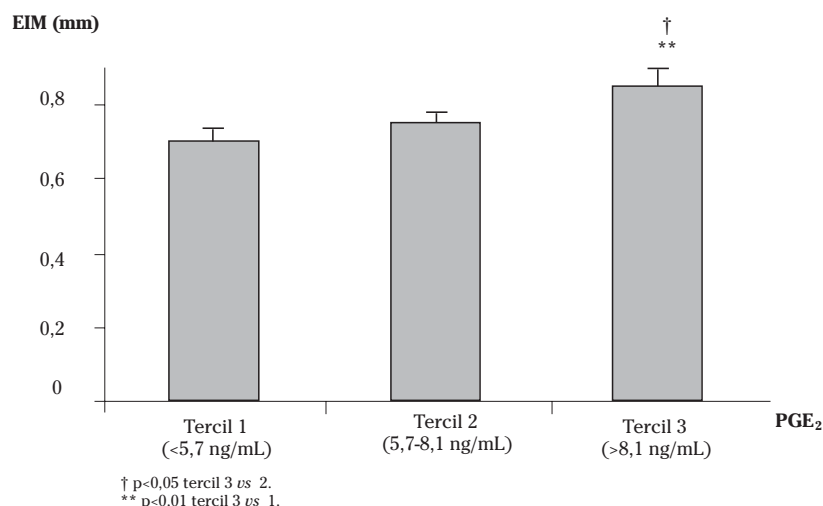
3. No se observaron diferencias en la actividad COX-2 en los diferentes grupos de edad.

Estos resultados indican que la COX-2 no representa un marcador inflamatorio del proceso de envejecimiento. Sin embargo, se observó un estado proinflamatorio en los sujetos de mayor edad que podría representar un factor adicional de riesgo cardiovascular.

**Tabla 1.** Características de la población por cuartiles de edad.

	<b>Q1</b> <b>&lt;49 años</b> <b>n=64</b>	<b>Q2</b> <b>50&lt;años&lt;57</b> <b>n=91</b>	<b>Q3</b> <b>58&lt;años&lt;66</b> <b>n=76</b>	<b>Q4</b> <b>años&lt;66</b> <b>n=90</b>	<b>P (ANOVA)</b> <b>N<sub>total</sub>=321</b>
Varón (%)	84,6	72,5	79,5	71,5	ns
Tabaquismo (%)	42,2*	51,7**	22,3	18,4	0,001
PAS	124,8±18,1**	129,0±20,3**	134,7±21,4	140,9±18,6	<0,001
PAD	81,1±11,3	83,5±10,9	82,5±10,1	81,5±8,3	ns
IMC	28,3±4,2	27,5±3,8	27,9±3,8	28,5±4,5	ns
Glucosa	99,0±25,8	103,1±31,8	108,5±33,2	107,7±32,8	ns
Colesterol	217,3±38,9	227,9±40,4	227,4±45,0	217,2±37,1	ns
HDL	44,7±10,9**	50,5±14,6	51,0±13,0	51,7±13,7	0,008
LDL	147,4±33,4	152,4±38,2	155,8±38,5	145,5±31,8	ns
Triglicéridos	131,2±84,4*	124,8±78,3	102,7±52,0	103,6±49,5	0,014
CRP	0,31±0,22*	0,39±0,46	0,39±0,48	0,57±0,92	0,045
fibrinógeno	311,5±74,1*	308,2±68,9*	309,8±77,5*	344,6±97,7	0,008
vWF	101,7±46,4**	102,1±40,9**	125,6±47,9*	147,2±71,1	<0,001
PGE <sub>2</sub>	7,7±4,6	7,6±4,3	7,1±5,0	6,8±4,0	ns
COX-2	0,16±0,10	0,16±0,17	0,15±0,12	0,15±0,12	ns
IL-6	1,6±1,5**	1,7±2,2**	1,8±1,6**	3,7±4,9	<0,001
EIM carotídeo	0,66±0,14**	0,68±0,15**	0,71±0,16**	0,80±0,21	<0,001
Hipolip. (%)	9,4**	25,3	61,7	40,6	0,002
Antihipert (%)	12,5**	30,8**	43,4	52,2	<0,001

\*p<0,05 y \*\* p<0,01 vs Q4



**Figura 1.** Terciles de PGE<sub>2</sub> y EIM carotídeo en sujetos asintomáticos.

## Estudio de los componentes alterados en los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) de pacientes con mioclonías corticales mediante análisis de componentes independientes (ICA)

J. Artieda

Servicio de Neurofisiología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

### FUNDAMENTO

Las mioclonías son sacudidas bruscas, breves, resultado de una contracción muscular involuntaria habitualmente sincrona entre músculos antagonistas, con origen en el sistema nervioso central. En función de su origen fisiopatológico, se distinguen mioclonías corticales, subcorticales y espinales. Las mioclonías corticales se caracterizan desde el punto de vista neurofisiológico por la presencia de una punta de origen cortical que precede en torno a 20-30 ms a la mioclonía en la mediación retrógrada, así como por un incremento de amplitud en los potenciales evocados somatosensoriales (PESS). Se han descrito aumentos en varios de los componentes corticales de los PESS (N20/P20, P22, P27/N30), especialmente de los dos últimos y de componentes más tardíos. No se conoce con seguridad si el aumento de tamaño se debe a un incremento en las ondas conocidas, a la aparición de componentes nuevos o a la reverberación de algunas de ellas.

El análisis de componentes independientes (*Independent Component Analysis* o ICA) es una de las técnicas propuestas para resolver el problema de la separación ciega de fuentes (*Blind Source Separation* BSS), bajo las hipótesis de linealidad de las mezclas e independencia de las fuentes. Este problema se presenta en comunicaciones, radar, sonar, en la separación de distintas voces que entran en un mismo micrófono (problema del "cocktail-party") o, como en el caso que nos ocupa, en registros biomédicos realizados con multisensores. Esta técnica de análisis ya ha sido aplicada con éxito a señales electroencefalográficas. La separación de los distintos componentes presentes en los PESS normales y patológicos puede permitir un análisis más certero de las alteraciones existentes en pacientes mioclónicos.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron un total de 30 registros de potenciales evocados somatosensoriales, 10 correspondientes a sujetos controles y 20 correspondientes a pacientes con mioclonías corticales de diversos orígenes (Tabla 1), con edades similares. Los registros procedieron de la base de datos anonimizada de señales digitales del Servicio de Neurofisiología de la Clínica Universitaria de Navarra. En primer lugar se determinó la latencia y topografía de las distintas ondas clásicamente descritas (P14, N20/P20, P22, etc.) en cada uno de los sujetos. Posteriormente, se aplicó un análisis de componentes independientes (algoritmo JADE) sobre los 50 ms iniciales de los potenciales de cada sujeto, limitando el número de componentes a 16 (número de canales reales disponibles). Se determinó a continuación la topografía de cada uno de esos 16 componentes, así como el valor de

latencia de la onda u ondas observables en cada uno de ellos, para intentar correlacionarlos con las ondas clásicamente descritas en los potenciales evocados somatosensoriales. Finalmente, se comparó la distribución topográfica y los valores de latencia entre los componentes de ambos grupos (controles y pacientes).

### RESULTADOS

Se encontraron en todos los sujetos controles componentes correspondientes a cada una de las ondas típicas de los potenciales evocados somatosensoriales (P14, N20/P20, P22, P27/N27, N30). En algunos casos, existía más de un componente correspondiente a cada onda, reconstruyéndose mejor dicha onda con la suma de todos. En la figura 1 se representa la latencia de cada uno de los componentes (medida en el primer pico observable), frente a la diferencia entre su valor en F3 y C3 (medida de la tangencialidad del dipolo generado). Pueden observarse componentes que se acumulan con latencias en torno a 18 ms, con negatividad parietal y positividad frontal (correspondientes a la N20), así como en torno a 25 ms con polaridad inversa (P27). Entre ambos grupos quedan los componentes correspondientes a la P22. Todos los componentes presentan amplitudes bajas (normales).

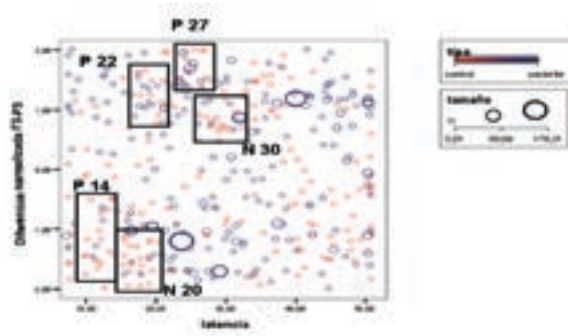
En los pacientes, la distribución de los componentes fue más aleatoria. En algunos casos, no se observaron componentes correspondientes a la P14. A partir de 17 ms tras el estímulo, se observó una sucesión de componentes correspondientes a dipolos radiales y tangenciales, pero sin la agregación en torno a valores concretos de latencia que pudo observarse en los controles (Fig. 1). La amplitud de los componentes a partir de 15 ms fue claramente mayor que en los sujetos controles.

### DISCUSIÓN

El análisis de componentes independientes permite la separación de distintos componentes que se corresponden con las ondas clásicas de los potenciales evocados somatosensoriales. Nuestros resultados sugieren que el aumento de tamaño de los potenciales evocados somatosensoriales de los pacientes con mioclonías corticales no sólo se debe a una mayor amplitud de los componentes presentes en sujetos normales, sino a la aparición de componentes diferentes, correspondientes tanto a dipolos radiales como tangenciales, sin una distribución topográfica constante de un sujeto a otro. Esta gran diferencia interindividual en los componentes de los PESS gigantes de los pacientes con mioclonías corticales es posiblemente debida a las distintas enfermedades de base que provocan afectación de distintas redes neuronales lo que sugiere que la fisiopatología de las mioclonías corticales es heterogénea.

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes.

Edad	Sexo	Diagnóstico clínico	Mioclónías de acción	Mioclónías reflejas	Epilepsia	Ataxia
66	F	OPCA	SI	NO	NO	SI
65	F	OPCA	NO	SI	NO	SI
67	F	OPCA	NO	SI	NO	SI
70	F	OPCA	SI	SI	NO	SI
55	F	Atrofia multi-sistema	SI	SI	NO	SI
70	F	Atrofia multi-sistema	SI	NO	NO	SI
20	M	Síndrome de Ramsay Hunt	SI	NO	SI	SI
21	F	Síndrome de Ramsay Hunt	SI	SI	SI	SI
27	M	Síndrome de Ramsay Hunt	SI	NO	SI	SI
28	F	Síndrome de Ramsay Hunt	SI	NO	SI	SI
46	F	Mitocondriopatía (May-White)	NO	SI	NO	SI
47	M	Mitocondriopatía (May-White)	SI	SI	NO	SI
81	F	Mitocondriopatía (May-White)	SI	SI	NO	SI
17	F	Mitocondriopatía (EMP)	SI	SI	SI	SI
15	F	Enfermedad de Lafora	SI	SI	SI	SI
15	M	Sialidosis	SI	SI	SI	SI
65	F	Ataxia y mioclónías (no filiadas)	SI	NO	NO	SI
60	M	Enfermedad celiaca	SI	SI	NO	SI
65	M	Parkinsonismo con mioclónías	SI	SI	NO	NO
67	F	Epilepsia mioclónica no progresiva	SI	SI	SI	NO



**Figura 1.** Gráfico que muestra la latencia y topografía (diferencia F3-P3, normalizada en función de la amplitud) de los distintos componentes obtenidos en cada uno de los controles (en rojo) y pacientes (azul). El tamaño del círculo indica la amplitud de cada componente. Los componentes que corresponden a dipolos radiales se encuentran más próximos al 0 en el eje de ordenadas, mientras que los que corresponden a dipolos tangenciales se encuentran en torno a valores más extremos de diferencia F3-P3. Los rectángulos negros agrupan a los componentes relacionados con cada una de las ondas clásicas de los PESS. Se observa en general una distribución más agrupada en "clusters" en torno a las ondas típicas de los componentes de los controles, mientras que la distribución en los pacientes es más aleatoria.

## Desarrollo de nuevas tecnologías para la detección de marcadores moleculares en esputo y lavado bronquial en protocolos de detección precoz de cáncer de pulmón

**L. Montuenga<sup>1,6</sup>, I. Zudaire<sup>1,7</sup>, R. Pío<sup>1,8</sup>, M. J. Pajares<sup>1,6</sup>, M. D. Lozano<sup>2</sup>, J. Agorreta<sup>1,6</sup>, G. Bastarrika<sup>3</sup>, W. Torre<sup>4</sup>, N. Spitteri<sup>4</sup>, A. Remírez<sup>1</sup>, U. Montes<sup>1,5</sup>, A. Campo<sup>5</sup>, J. García<sup>5</sup>, J. J. Zulueta<sup>5</sup>**

1. Área de Oncología. Centro de Investigación Médica Aplicada. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.
2. Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.
3. Departamento de Radiología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.
4. Departamento de Cirugía Torácica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.
5. Departamento de Neumología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.
6. Departamentos de Histología y Anatomía Patológica. Facultades de Medicina y Ciencias. Universidad de Navarra. Pamplona.
7. Departamento de Genética. Facultades de Medicina y Ciencias. Universidad de Navarra. Pamplona.
8. Departamento de Bioquímica. Facultades de Medicina y Ciencias. Universidad de Navarra. Pamplona.

El proyecto ha tenido como objetivo general la optimización de protocolos de obtención y análisis molecular de muestras de esputo y lavado bronquial, así como el desarrollo de nuevas tecnologías moleculares que puedan ser utilizadas en protocolos de detección precoz de marcadores tumorales en cáncer de pulmón. El estudio se ha llevado a cabo en tres series de pacientes: una serie de 30 pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en estadios I ó II. Una segunda serie de individuos sanos con alto riesgo de padecer un cáncer de pulmón que han participado en el protocolo de detección precoz mediante TAC helicoidal, internacional-ELCAP de la Clínica Universitaria de Navarra. Y una tercera serie de lavados bronquiales procedentes de bronoscopias de pacientes con sospecha de neoplasia pulmonar. La recogida de las muestras se ha llevado a cabo gracias a la coordinación de distintos servicios de la Clínica Universitaria, lo que ha permitido garantizar la idoneidad de las muestras clínicas y minimizar el tiempo transcurrido entre la obtención de la muestra, su procesado y su almacenamiento. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para el uso de estas muestras.

Durante el desarrollo del proyecto se han puesto a punto las técnicas necesarias para el estudio de la metilación de los genes p16 y RASSF1, las mutaciones presentes en el gen K-ras y la expresión de la proteína p53 en material exfoliativo de pulmón. Los resultados obtenidos en el análisis de las muestras indican que la metilación de p16 y de RASSF1A son más frecuentes que las mutaciones de K-ras. Asimismo, desde el punto de vista de desarrollo tecnológico, hemos comprobado que el análisis de la metilación de RASSF1A es una técnica robusta y reproducible. La literatura reciente también apoya esta conclusión. En concreto, existe ya un cierto consenso que propone la metilación de RASSF1A como un marcador más específico que p16 para el cáncer de pulmón. La optimización de estos protocolos de análisis molecular nos ha abierto el campo para el estudio de otro marcador proteico, el Factor H, del que hemos

publicado recientemente su sobreexpresión en carcinoma no microcítico de pulmón (Ajona y col Cancer Research 2004).

Otro logro importante de este proyecto ha sido la optimización de la tecnología FICTION en muestras de material exfoliativo de pacientes con cáncer de pulmón (lavado bronquial y esputo). Esta tecnología permite realizar simultáneamente el inmunofenotipaje y el análisis de alteraciones genotípicas mediante multiFISH en una población heterogénea de células. Inicialmente se ha llevado a cabo el estudio de la expresión diferencial de un panel de 6 marcadores con el objeto de valorar su posible utilidad como marcador inmunofenotípico. Para el estudio citogenético se ha seleccionado el kit de sondas comercial LAVision (que contiene sondas para 5p15.2, EGFR, CMYC y el centrómero del cromosoma 6) y se han diseñado distintos paneles de sondas no comerciales para seis nuevos genes. Todas las sondas están siendo validadas mediante el análisis de las secciones de tejido tumoral, tejido pulmonar adyacente al tumor y tejido normal pertenecientes a cada paciente, además del estudio del material exfoliativo del que se dispone. Durante el tiempo de vigencia de este proyecto hemos conseguido la optimización de esta técnica FICTION. A partir de ahora, se va a proceder al análisis de las series de pacientes seleccionados en el contexto de otro proyecto ya aprobado por el Gobierno de Navarra para los próximos tres años (35/2004. Investigador principal: Dra. Isabel Zudaire).

En la fase final de nuestro estudio, hemos determinado el perfil biológico de los nódulos detectados por TAC helicoidal y resecaos quirúrgicamente en el contexto del proyecto multicéntrico I-ELCAP de detección precoz de cáncer de pulmón. Tras el estudio de 17 marcadores (13 por inmunohistoquímica y 4 por FISH) del material incluido en parafina, nos proponemos ahora averiguar la correlación existente entre los marcadores presentes en los tumores primarios y en los muestras fluidos biológicos (lavado bronquial y esputo) obtenidos de los mismos pacientes.

## Valoración de la utilidad del método Pető (educación conductiva) en el tratamiento de la rehabilitación de niños con parálisis cerebral

R. Larumbe

Departamento Médico. Fundación ASPACE Navarra. Pamplona.

### FUNDAMENTO

La educación conductiva o método Pető puede considerarse como una técnica de neurorrehabilitación novedosa en nuestro país. En el Instituto Español de Educación Conductiva de la Fundación Aspace Navarra se viene trabajando con este sistema desde el año 1998.

Este método proveniente de Hungría, en donde goza de gran respaldo y reconocimiento, ha sido exportado a diferentes países (Inglaterra, Australia, Japón, Alemania, España, etc.). Este tratamiento rehabilitador utilizado en niños con parálisis cerebral se caracteriza por prestar atención a distintas áreas de desarrollo: motricidad, personalidad, cognición, lenguaje y adaptación social (comida, vestido, aseo, socialización). Por otra parte, y ésta es una de las características esenciales que diferencian el método Pető de otros sistemas de rehabilitación, la participación activa del niño en el programa, que tiene lugar en grupo, se convierte en un elemento clave. El "conductor" orienta y guía la actividad.

Las mejoras o avances observados en los niños son importantes, así queda recogido en los informes emitidos por el Instituto Pető de Budapest y los testimonios de padres. No obstante se hace necesario desarrollar un mayor número de investigaciones científicas que aporten datos objetivos sobre el tipo y grado de mejoría experimentado por los niños que asisten a programas de educación conductiva.

En este sentido, el informe elaborado por Darrah y col (2003) para la AACPD (American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine) sobre la eficacia de la educación conductiva o método Pető es concluyente. La literatura revisada no proporciona evidencia científica ni a favor ni en contra de este método. El número de estudios, quince en total, en donde se valoran los efectos de los programas de rehabilitación desarrollados bajo el enfoque de educación conductiva en niños con parálisis cerebral es todavía limitado según estos autores.

### MATERIAL Y MÉTODOS

En el estudio han participado un total de 30 niños con parálisis cerebral. Los criterios de inclusión en el estudio han sido los siguientes: nivel cognitivo suficiente para comprender órdenes sencillas, no tener trastornos graves de conducta (el autismo es criterio de exclusión), ausencia de déficit sensorial severo, y niños que previamente han recibido tratamiento según método Pető, siempre que hayan pasado al menos 6 meses desde el último período de tratamiento.

De lunes a viernes, los niños han asistido a un tratamiento intensivo de cinco semanas basado en el

método Pető, en horario de 9:30 a 16:30 (7 horas). Todos los niños participantes en el estudio han sido examinados por el mismo neurólogo y pedagogo al menos en dos ocasiones (al inicio y al final del tratamiento), y unos pocos han podido ser evaluados en tres momentos (un mes antes del tratamiento, antes y después del tratamiento).

En la primera evaluación se cumplimenta la historia clínica y se realiza una exploración motriz, cognitiva y adaptativa. En la segunda evaluación se vuelve a repetir la exploración de la motricidad y de las destrezas adaptativas del sujeto. La exploración motriz se ha realizado mediante la *Gross Motor Function Measure* (GMFM) de Russell y col (2002) y ha sido grabada en vídeo. En el caso de la valoración de las destrezas adaptativas se ha utilizado una selección de distintos módulos pertenecientes al inventario de destrezas adaptativas (CALS) de Morreau y col (2002). Teniendo en cuenta la edad y las posibilidades de cada sujeto se han aplicado distintas subescalas pertenecientes a las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil, las Escalas McArthur de aptitudes y psicomotricidad para niños y la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R).

Se han establecido cuatro grupos de niños en función de los grupos de edades que se recogen en el sistema de clasificación de la GMFM para valorar la afectación motriz de los niños con PCI. El número de sujetos en cada grupo es el siguiente: grupo 1 (0-2 años): 7 casos; grupo 2 (2-4 años): 5 casos; grupo 3 (4-6 años): 10 casos y grupo 4 (6-12 años): 8 casos.

La escala utilizada para evaluar la función motriz gruesa (*Gross Motor Function Measure*) incorpora en su manual de aplicación unos baremos en donde ofrece las puntuaciones medias obtenidas en la GMFM-88 y 66 para distintos grupos de edad y nivel de clasificación de la afectación motriz. Esta valiosa aportación de la escala se ha utilizado como referencia para establecer un grupo de control. Así se han comparado las puntuaciones obtenidas por los sujetos de nuestro estudio con las obtenidas por los 652 niños del estudio de Russel y col (2002) Se trata de niños que regularmente asisten a rehabilitación en sus centros educativos o sanitarios siguiendo técnicas más tradicionales como el Bobath o el Vojta. Esta misma condición se cumple en los niños de nuestro estudio antes de iniciar la terapia intensiva con educación conductiva.

### RESULTADOS

Ciñéndonos al estudio del patrón motor grueso, del estudio de cada uno de los grupos de edades cabe destacar los siguientes resultados. En el grupo 1 (0-2

años) 6 de los 7 niños que forman la muestra presentan diferencias significativas en las puntuaciones totales obtenidas en la GMFM-88. Estas diferencias han sido establecidas teniendo en cuenta los baremos que ofrece la GMFM-88 (media y desviación típica) para cada grupo de edad y nivel de afectación. En el grupo 2 (2-4 años) se dan diferencias significativas en 3 de los 5 niños evaluados. En el grupo 3 (4-6 años) 7 de los 10 niños evaluados experimenta diferencias significativas. En el grupo 4 (6-12 años) 5 de los 8 niños evaluados experimenta diferencias significativas. Por tanto, y en total, de los treinta niños evaluados en el estudio, 21 presentan diferencias significativas entre las puntuaciones obtenidas en la GMFM-88 antes y después del tratamiento. La mayor parte de estos niños presentan progresos en dos o más de las cinco dimensiones que explora esta escala.

En general, el cambio más valorado por los padres también hace hincapié en este aspecto: el progreso motriz. Aunque también valoran de modo muy positivo el desarrollo de conductas que se caracterizan por un mayor grado de autonomía y de colaboración tras la intervención, así como niños más motivados en la realización de tareas motoras.

#### DISCUSIÓN

El programa de intervención terapéutica evaluado en este estudio es eficaz, ya que produce progresos significativos en el patrón motor grueso de los niños con PC. El análisis de las puntuaciones obtenidas en la *Gross Motor Function Measure* -88 indica que un 70% de los niños con PC evaluados experimentan progresos significativos en su patrón motor grueso. El abordaje

global del niño con PC en los programas de rehabilitación, y la sistematización y frecuencia del tratamiento, posibilitan una progresión más rápida en sus adquisiciones motrices, y contribuyen a la generalización del progreso al ámbito social cotidiano del niño. Queda por determinar la eficacia a largo plazo de estos programas, lo que debería ser objeto de nuevas investigaciones.

Por otra parte, la valoración que hacen los padres de los progresos realizados por sus hijos en este aspecto también es positiva. Es interesante considerar otros aspectos, como son la motivación y el interés que presentan estos niños durante el tratamiento a pesar de su intensidad. Ello es fruto, de las características del método Petô concebido como un método integral, en donde además del enfoque médico rehabilitador, prima un enfoque educativo, que resulta más beneficioso para los niños con discapacidad motriz.

Este trabajo preliminar pretende servir como precedente y hacer una modesta contribución a la cuestión abordada: ¿son eficaces los programas intensivos de educación conductiva? A la vista de los resultados que se desprenden de este estudio, la respuesta es sí. Sin embargo, quedan pendientes otras cuestiones que necesariamente deberán ser abordadas en estudios posteriores como la búsqueda de grupo control adecuado, la inclusión de casos con mayor diversidad de niveles de afectación y lo anteriormente reseñado acerca del seguimiento de estos niños a través del tiempo con el fin de observar si estos cambios se mantienen con la rehabilitación que habitualmente realizan.

## Alteraciones cerebrales estructurales en adolescentes con primeros episodios de esquizofrenia o trastornos del humor con síntomas psicóticos

C. Soutullo, F. Ortuño, I. Landecho, M. Rapado

Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona.

### INTRODUCCIÓN

El diagnóstico diferencial de primeros episodios psicóticos en adolescentes es difícil, y con frecuencia se diagnostica de esquizofrenia a pacientes con trastornos del humor. Nuestro objetivo principal fue analizar las alteraciones estructurales mediante resonancia magnética cerebral en jóvenes con esquizofrenia, trastornos del humor con síntomas psicóticos y en un grupo control.

### MÉTODO

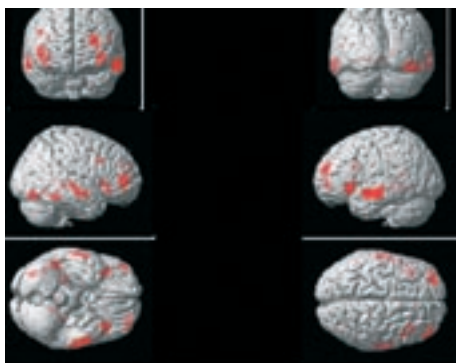
Estudio prospectivo en el que se comparó un grupo de 13 adolescentes con esquizofrenia, 12 con un trastorno del humor con síntomas psicóticos y un grupo de 10 controles sanos. Para valorar las alteraciones cerebrales se empleó la resonancia magnética, con el procedimiento de morfometría basada en vóxels.

### RESULTADOS

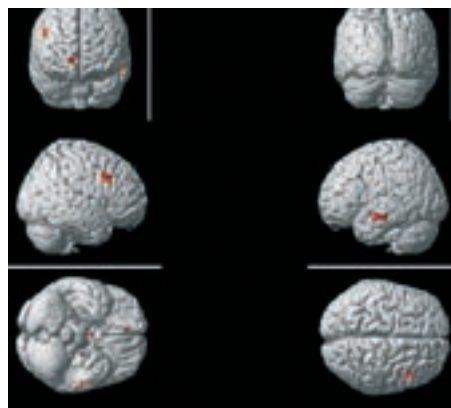
La edad media de los pacientes era de 15,8 (12-25), 7 varones y 3 mujeres y los controles edad media 18,5 (13-25), 18 varones y 6 mujeres. Los pacientes con esquizofrenia presentaban una reducción de la corteza insular, del giro prefrontal inferior y de la corteza temporal lateral bilateral, en comparación con los controles y con los pacientes con trastorno del humor. El grupo de pacientes con psicosis afectiva presentaba una reducción de la corteza prefrontal media, corteza subgenual derecha, complejo amígdalohipocámpal izquierdo y giro temporal medio izquierdo en comparación con controles sanos.

### DISCUSIÓN

En este grupo de pacientes jóvenes con esquizofrenia y trastornos del humor con síntomas psicóticos se muestran diferencias estructurales entre ambos grupos con la morfometría basada en vóxels. Sin embargo, la principal limitación del estudio fue su tamaño muestral, por lo que es preciso otras investigaciones que confirmen nuestros resultados.



Pacientes



Controles