

Cuantificación de la masa grasa mediante pletismografía por desplazamiento de aire (PDA) (Sistema BOD-POD) y del gasto energético en reposo mediante calorimetría indirecta en niños y adolescentes sanos de la población de Navarra: elaboración de curvas de normalidad y comparación de los valores de masa grasa determinada por PDA con métodos convencionales (antropometría e impedanciometría).

C. Azcona, N. Köek, M. Gaboli, D. Jiménez Villarreal, S. Raggio, G. Frühbeck, P. Díaz-Tejeiro

Clínica Universitaria. Unidad de Endocrinología Pediátrica del Departamento de Pediatría y Área de Nutrición del Departamento de Endocrinología.

Fundamento. El criterio más exacto para el diagnóstico de obesidad es la determinación del porcentaje de grasa que contiene el organismo. Para realizar una adecuada valoración de la composición corporal en sujetos pediátricos, se necesitan métodos exactos, precisos y libres de sesgo. La utilización de índices antropométricos tales como el índice de composición corporal (IMC) u otros que también relacionan el peso con la talla, no aporta información sobre la composición corporal. La medición de los pliegues subcutáneos para estimar la grasa corporal es imprecisa y está sujeta a variaciones dependientes de la persona que realiza la medición. Es por ello necesario utilizar otros métodos que valoren de forma más adecuada la composición corporal como pueden ser entre otros, la absorciometría de rayos X de energía dual (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*, DEXA), la impedanciometría y la pletismografía por desplazamiento de aire (PDA).

En adultos, se considera que el porcentaje normal de masa grasa debe ser inferior al 25% y 30% en varones y mujeres respectivamente. En la población infantil, la masa grasa sufre cambios importantes a lo largo del desarrollo, por lo que es necesario disponer de valores de normalidad a lo largo de toda la infancia y adolescencia para poder interpretar si la cantidad de masa grasa es adecuada para la edad, sexo y estadio de desarrollo puberal. En la literatura actual no se disponen de valores de referencia de masa grasa en niños y adolescentes utilizando la PDA, por lo que la obtención de estos datos en una población pediátrica es un objetivo de este estudio.

Los valores de masa grasa obtenidos por PDA mediante sistema BOD-POD los hemos comparado con dos métodos convencionales de medición de obesidad (antropometría e impedanciometría) siguiendo el modelo bicompartimental con el fin de valorar si se pueden utilizar de igual forma en la práctica clínica.

Analizamos también el gasto energético en reposo (GER) mediante calorimetría indirecta, con la finalidad de obtener unos valores de referencia y poder así interpretar el GER de niños y adolescentes con exceso de

masas grasa, ya que los datos disponibles en la literatura son escasos y controvertidos.

Material y métodos. Se reclutaron 236 de forma voluntaria mediante invitación a los padres de trabajadores de la Clínica Universitaria y de la Universidad de Navarra, que tuvieran hijos de edades comprendidas entre 7 y 22 años. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Clínica Universitaria de Navarra. Se obtuvo consentimiento informado.

Los sujetos acudieron durante dos días en ayunas a primera hora de la mañana para la realización de las siguientes exploraciones y recogida de datos. Primer día: anamnesis para descartar patología, exploración física, valoración del desarrollo puberal según los estadios de Tanner, determinaciones antropométricas (peso, talla, IMC, pliegues subcutáneos, y perímetro de la cintura y de la cadera) e impedanciometría monofrecuencia con el modelo TBF-410 (Tanita, Tokio, Japan). Segundo día: PDA mediante sistema BOD-POD (Life Measurement, California, USA) y calorimetría indirecta mediante calorímetro SensorMedics Vmax29 (SensorMedics Corporation®, California, USA).

El análisis estadístico y la recogida de datos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 11.0. Se determinó la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (Lilliefors) para poder utilizar según la mismas, test de muestras pareadas independientes y coeficientes de correlación, paramétricos o no paramétricos. Para estudiar la concordancia en los valores de estimación de masa grasa determinados por las tres técnicas se utilizó la prueba de concordancia de Bland-Altman.

Resultados. La tabla 1 resume las características antropométricas de los sujetos estudiados junto con los valores medios de masa grasa determinados por PDA, impedanciometría y pliegues subcutáneos. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre mujeres y varones con relación al peso, talla, edad, e IMC; sin embargo, sí que las hemos encontrado como era de esperar, en el cociente cintura/ cadera

Tabla 1. Características de los pacientes y resultados de masa grasa y GER.

	MUJERES, n=139	VARONES, n=97
	Media (IC 95%)	Media (IC 95%)
Edad	12,63 (11,97; 13,28)	12,38 (11,69; 13,07)
Peso (SDS)	1,00 (0,77; 1,22)	1,08 (0,82; 1,34)
Talla (SDS)	0,41 (0,19; 0,64)	0,29 (0,20; 0,86)
IMC (SDS)	1,03 (0,80; 1,25)	1,22 (0,91; 1,53)
Cintura/Cadera	0,81 (0,79; 0,82)	0,85 (0,84; 0,87)
Masa grasa (%) PDA	28,45 (27,02; 29,87)	22,63 (20,23; 25,02)
Masa grasa (%) impedanciometría	25,99 (24,28; 27,50)	18,58 (16,60; 20,56)
Masa grasa (%) pliegues	31,67 (29,41; 33,93)	26,6 (23,92; 29,27)
Gasto energético en reposo (%)	112 (110; 115)	117 (114; 121)

($p < 0,0001$), GER ($p < 0,01$) y masa grasa ($p < 0,001$) determinada por los tres métodos.

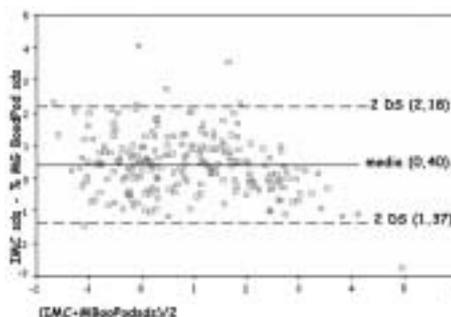
La PDA mediante el sistema BOD-POD fue la técnica utilizada como "gold-standard" para comparar el resto de los métodos (impedanciometría, pliegues). El coeficiente de correlación entre el porcentaje de masa grasa determinada por PDA y masa grasa obtenida a partir de los pliegues subcutáneos e impedanciometría fue de $\rho = 0,86$; $p < 0,001$ y $r = 0,88$ $p < 0,001$ respectivamente. La impedanciometría subestimó de forma significativa el porcentaje de masa grasa cuantifica con PDA, mientras que la utilización de los pliegues subcutáneos lo sobrestimó (Fig. 1). Los límites concordancia (95%) entre PDA y impedanciometría fueron: -7,02; 13,07 y la media de las diferencias en el porcentaje de masa grasa determinado por ambas técnicas fue 3,02% (IC 95%: 2,28; 3,75) ($p < 0,001$). La media de las diferencias en el porcentaje de masa grasa determinado por PDA y pliegues fue 2,17% (IC 95%: 1,12; 3,22) ($p < 0,001$) y los límites de concordancia entre ambas técnicas fueron -9,61; 13,95.

Hemos elaborado los percentiles del 5 al 95 de masa grasa (determinada por PDA) según los 5 estadios de desarrollo puberal y observamos que el porcentaje de masa grasa aumenta del estadio 1 (prepube-

ral) al 2 tanto en niños como en niñas. En los chicos el porcentaje de grasa disminuye progresivamente hasta el estadio 5. En chicas, el porcentaje de masa grasa desciende del estadio 2 al 3, aumenta del 3 al 4 y por último disminuye de nuevo en el estadio 5.

El GER (%) disminuye al aumentar la edad de los sujetos. El GER se correlaciona con el IMC ($r = 0,56$; $p < 0,0001$), la masa magra (kg) ($r = 0,69$; $p = 0,0001$) y la masa grasa (Kg) ($r = 0,42$; $p < 0,0001$). Los sujetos con un porcentaje de masa grasa superior al 25% en varones y 30% en mujeres presentan un GER significativamente superior ($p < 0,0001$) al de los sujetos con masa grasa por debajo de los porcentajes mencionados.

Conclusiones. Los métodos de análisis de composición corporal comparados en este estudio no se pueden utilizar de forma intercambiable, a pesar de mostrar una correlación altamente significativa, porque los límites de concordancia son muy amplios. Describimos los cambios observados en el porcentaje de masa grasa según el estadio de desarrollo puberal en sujetos sanos de 7 a 22 años del área de Navarra. El GER (%) es diferente según la composición corporal de un sujeto. Así, cuanto mayor es el porcentaje de grasa, mayor es también el GER (%).

**Figura 1.** Concordancia PDA y pliegues subcutáneos (Bland-Atman)

Epidemiología y evolución de las cardiopatías congénitas en Navarra (1989-98)

P. Martínez Olorón¹, C. Romero¹, V. Alzina²

1. Sección de Cardiología. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

2. Sección de Neomatología. Servicio de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra.

Fundamento. Las cardiopatías congénitas son las malformaciones congénitas más frecuentes. La incidencia de las cardiopatías congénitas estimada en los países desarrollados varía entre el 5,2 y el 12,5%. A pesar de su frecuencia, sólo se puede llegar a un diagnóstico etiológico concreto en el 10-20% de los casos, mientras que en el 80-90% de las cardiopatías congénitas la causa es desconocida.

El objetivo del presente estudio es conocer la incidencia y la evolución de las cardiopatías congénitas en Navarra, así como detectar posibles factores etiopatogénicos de las mismas.

Material y métodos. Se realiza un estudio retrospectivo en el que se investiga la existencia de malformación cardiaca entre los niños navarros nacidos en el periodo 1989-1998. La búsqueda se realiza, por un lado, en los hospitales y clínicas de referencia de la Comunidad Foral (centros receptores) y, por otro lado, a partir de los centros de Atención Primaria del territorio navarro (centros derivadores). El objetivo de esta doble vía de detección de casos es el de obtener una máxima precisión en la estimación de la incidencia de las cardiopatías congénitas en Navarra.

En los 428 niños detectados, portadores de una cardiopatía congénita, se estudian las siguientes características: el tipo de cardiopatía que presenta; el momento y el lugar del territorio navarro en el que aparece; la gestación y el parto del niño cardiópata; el diagnóstico y la evolución de la malformación cardiaca; la necesidad o no de realizar tratamientos invasivos; las arritmias asociadas, así como las malformaciones extracardiacas asociadas y la existencia de síndromes de base en las cardiopatías congénitas; por último, los antecedentes familiares de malformaciones congénitas y, en concreto, de malformaciones cardiacas.

Resultados. La incidencia de cardiopatías congénitas en Navarra es de 8,96 ‰ recién nacidos vivos. Los distintos tipos de cardiopatías congénitas registradas se exponen en la tabla 1. El 90% de las cardiopatías congénitas diagnosticadas corresponden a 10 tipos de lesiones cardiacas. La frecuencia relativa de estas cardiopatías más prevalentes, se representa en la figura 1 y es la siguiente: comunicación interventricular en un 39%, comunicación interauricular tipo ostium secundum en un 12,6%, estenosis pulmonar en un 7,7%, persistencia del ductus arterioso en un 5,4%, defecto de cojines endocárdicos (incluye canal auriculoventricular completo y comunicación interauricular tipo ostium primum) en un 5,1%, trasposición de los grandes vasos en un 4,4%, tetralogía de Fallot en un 4,2%, estenosis aórtica en un 4,2%, coartación de aorta en un 3,3% y tronco arterioso en un 1,4%. La introducción de

la ecocardiografía como arma diagnóstica rutinaria ha originado un aumento muy significativo ($p < 0,01$) en la cantidad de cardiopatías congénitas detectadas. En la población cardiópata hay un leve predominio del sexo femenino (51,9%) sobre el masculino (48,1%).

Se detecta una mayor cantidad de casos de comunicación interauricular-ostium secundum en las zonas rurales ($p = 0,012$) y de tetralogía de Fallot en los núcleos urbanos ($p = 0,000$). También se registra un mayor número de casos de trasposición de los grandes vasos en la Mancomunidad de la Sakana ($p = 0,008$), que posee los niveles de magnesio más bajos de las aguas de consumo de Navarra.

En los meses de septiembre a noviembre hay una mayor cantidad de corazones en formación en los fetos portadores de una malformación cardiaca ($p = 0,035$). Las oleadas de la gripe en Navarra no coinciden con esta distribución.

Entre las madres gestantes de fetos portadores de una estenosis aórtica hay un mayor consumo de anti-conceptivos orales previos al embarazo ($p = 0,011$), así como un mayor consumo de preparados hormonales ginecológicos durante el primer trimestre de la gestación ($p = 0,021$). En las madres de niños con trasposición de grandes vasos se detecta un mayor consumo de fármacos de acción cardiovascular durante el primer trimestre del embarazo ($p = 0,009$).

Se registra una mayor aparición de casos de estenosis pulmonar tanto en las madres como en los padres de edades más elevadas ($p = 0,009$ y $0,007$, respectivamente).

Se detecta un número significativamente elevado de estenosis aórtica en la descendencia de las madres que trabajan fuera de casa ($p = 0,041$), sin haber podido detectar un contaminante específico en el lugar de trabajo.

El número de madres gestantes fumadoras es mayor en los embarazos de niños con estenosis pulmonar ($p = 0,049$), con trasposición de los grandes vasos ($p = 0,031$) y, en general, en todas las cardiopatías con afectación del tronco-cono del corazón ($p = 0,011$).

La ecografía prenatal presenta una sensibilidad en la detección de cardiopatías congénitas intraútero del 1,27%.

El índice de prematuridad (edad gestacional < 37 semanas) en los niños con cardiopatía congénita es del 15,9%. El peso medio de un recién nacido portador de una lesión cardiaca es de 2.983 g, la longitud media es de 48,7 cm, el perímetro cefálico medio es de 33,88 cm y el perímetro torácico es de 32,35 cm. El 11,7% de los recién nacidos con cardiopatía congénita presenta un retraso del crecimiento intrauterino (CIUR). Los niños

Tabla 1. Cardiopatías congénitas en Navarra.

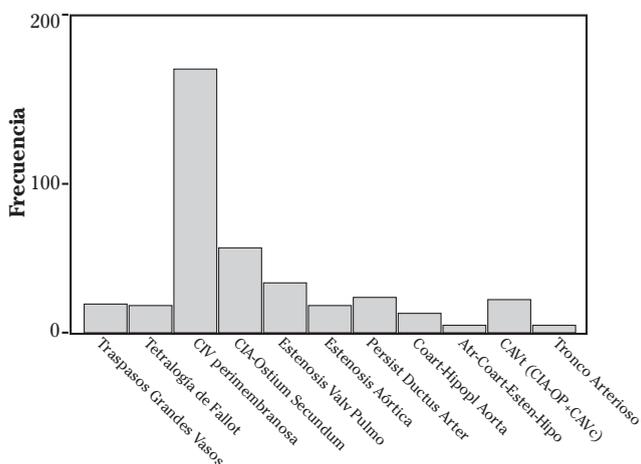
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS	Número de casos
Neoplasia benigna del corazón	3
Trastorno de la válvula mitral	2
Trastorno de la válvula tricúspide	1
Fibrosis endomiocárdica	1
Fibroelastosis endocárdica	2
Miocardopatía hipertrófica obstructiva	5
Miocardopatía hipertrófica restrictiva	1
Tronco arterioso común	2
Comunicación interventricular con defecto tabique aortopulmonar	4
Trasposición de los grandes vasos	19
Ventrículo derecho de doble salida	1
Tetralogía de Fallot	18
Ventrículo único	5
Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico	4
Comunicación interventricular	167
Comunicación interauricular tipo ostium secundum	54
Comunicación interauricular tipo ostium primum	4
Canal auriculoventricular completo	18
Atresia pulmonar	2
Atresia pulmonar con comunicación interventricular (Fallot extremo)	3
Estenosis valvular pulmonar	33
Atresia tricuspídea	1
Anomalia de Ebstein	2
Estenosis aórtica	18
Estenosis subaórtica	2
Corazón Ttriauricular	1
Otras anomalías cardíacas no especificadas	4
Persistencia del ductus arterioso	23
Coartación de aorta e hipoplasia de cayado	14
Cayado aórtico derecho	2
Estenosis de la arteria pulmonar	6
Conexión venosa pulmonar anómala total	1
Conexión venosa pulmonar anómala parcial	1
Dextrocardia	3
Situs inversus	1
TOTAL	428

portadores de una comunicación interauricular-ostium secundum son los más pequeños (pesos menores) y los portadores de una trasposición de los grandes vasos son los más grandes (pesos y longitudes mayores). Sin embargo, la valoración del peso en función de la edad gestacional (peso/edad gestacional) no arroja diferencias significativas entre las distintas cardiopatías ($p>0,05$).

Las cardiopatías congénitas presentan un valor medio de Apgar al primer minuto de 7,7 y al quinto minuto de 8,9, así como un pH de cordón arterial de

7,22 y venoso de 7,29. Las cardiopatías congénitas cianógenas (aquellas que se manifiestan por una cianosis clínica) presentan pH arteriales de cordón inferiores a las cardiopatías no cianógenas ($p=0,048$) y una mayor frecuencia de asfixias medias y leves (Apgar de 7 a 4) al quinto minuto de vida, en comparación con las no cianógenas ($p=0,005$). El 28% de los recién nacidos cardiopatas padecen un sufrimiento fetal agudo bioquímico (pH de cordón arterial o venoso $<7,20$).

El 1,27% de las cardiopatías congénitas se diagnostican en época prenatal, el 15,3% en el primer día de



Diagnóstico cardiológico principal

Figura 1. Frecuencia relativa de cardiopatías congénitas.

vida, el 35,2% en la primera semana de vida, el 57,5% en el primer mes de vida y el 84,5% en el primer año de vida. Entre los métodos diagnósticos empleados, se realiza cateterismo diagnóstico en el 19,1% de las cardiopatías, se requiere una resonancia magnética en el 4,3% de los casos, se precisa estudio gammagráfico en el 1,2% y la realización de un esofagograma en el 0,7% de las cardiopatías congénitas.

Se resuelven espontáneamente el 55,4% de las comunicaciones interventriculares, el 33,3% de las neoplasias benignas intracardiacas, el 26,5% de las comunicaciones interauriculares-ostium secundum y el 4,8% de las persistencias del ductus.

El 8,4% de las cardiopatías congénitas requiere un apoyo farmacológico en algún momento de su evolución. El 30,8% son sometidas a tratamiento invasivo: un 25,4% a cirugía cardiaca y un 6,4% a cateterismo intervencionista. Los resultados son "muy buenos" (sin ninguna lesión residual) en el 16,5%, "buenos" (con alguna lesión residual o secundaria, sin importancia funcional) en el 45,6%, "regulares" (mejoría ligera, con lesiones residuales o secundarias) en el 10,8%, "malos" (lesiones residuales o secundarias con repercusión clínica importante) en el 8,9% y "éxito postoperatorio" en el 18,4% (10,8% éxito inmediato -en la primera semana-, 7% éxito tardío y 0,6% éxito extracardiaco). El 48% de las cardiopatías intervenidas presentan una lesión cardiaca residual o secundaria al tratamiento invasivo. El 9,8% de los intervenidos presenta un trastorno del ritmo permanente secundario y el 9,9% sufre una lesión a nivel de órganos y/o sistemas extracardiacos.

La tasa de mortalidad de las cardiopatías congénitas en Navarra durante los años 1989-1998 es del 20,2%. La incidencia de mortalidad es significativamente mayor en el canal auriculoventricular completo ($p=0,002$) y en el tronco arterioso ($p=0,017$). El 5,4% de las cardiopatías congénitas fallecen en la primera

semana de vida, el 9,6% durante el primer mes de vida y el 16,4% a lo largo del primer año de vida. El motivo de muerte más frecuente es el cardiaco (parada cardiorrespiratoria, shock cardiogénico y mala evolución de la cardiopatía, incluido el desarrollo de hipertensión pulmonar secundaria), que origina el 48,7% de los éxitos.

El 5,5% de las cardiopatías congénitas presentan un trastorno del ritmo asociado. Las arritmias más frecuentemente detectadas son los extrasístoles, presentes en un 26,9% de los casos.

El 30,5% de las cardiopatías congénitas presentan una malformación extracardiaca asociada. Las malformaciones extracardiacas más frecuentemente detectadas se encuentran a nivel musculoesquelético, que se registran en el 22,1% de los casos. Entre los niños con trasposición de grandes vasos se detecta una menor cantidad de malformaciones extracardiacas ($p=0,017$). Las malformaciones de cara y cuello se han visto asociadas de forma características con el tronco arterioso ($p=0,017$).

El 16,5% de las cardiopatías congénitas presenta un síndrome de base. El 10,3% de las cardiopatías tiene un cromosoma extra y el 1,9% es portador de una traslocación. El síndrome de Down supone el 64,6% de las cromosomopatías con cardiopatía congénita y el 8,2% de todas las cardiopatías congénitas. El 40% de los Down con cardiopatía asociada presenta un defecto de cojines endocárdicos.

Entre los familiares de los niños cardiopatas se registran malformaciones congénitas en el 1% de los padres, en el 3,5% de las madres y en el 2,1% de los hermanos. Las malformaciones congénitas más frecuentemente detectadas son las malformaciones cardiacas, que se encuentran en el 0,5% de los padres, en el 3,5% de las madres y en el 1,05% de los hermanos de los niños con cardiopatía congénita. La similitud diagnóstica entre la cardiopatía del niño y la de sus familiares

es del 50% con la del padre, el 50% con la de la madre y el 20% con la del hermano.

Conclusiones

- La incidencia de cardiopatías congénitas en Navarra es de 8,96 ‰ recién nacidos vivos.

- Puede existir una relación entre los bajos niveles de magnesio en el agua de consumo durante la gestación y el desarrollo de una trasposición de grandes vasos en el feto.

- Factores que incidan en el desarrollo fetal durante los meses de septiembre a noviembre, pueden favorecer el desarrollo de una cardiopatía congénita.

- Puede existir un papel etiopatogénico de las hormonas sexuales administradas a la madre gestante, en el desarrollo de una estenosis aórtica fetal.

- Los fármacos de acción cardiovascular consumidos por la madre gestante y cuyos órganos diana son, precisamente, los vasos y el corazón, pueden intervenir en el desarrollo de una trasposición de grandes vasos en el feto.

- Pueden existir contaminantes ambientales en los trabajos que desempeñan las madres gestantes de fetos portadores de una estenosis aórtica.

- El tabaco puede afectar al normal desarrollo embriológico del tronco-cono cardiaco.

- La ecografía prenatal en el periodo 1989-1998 presenta una baja sensibilidad en la detección de cardiopatías congénitas. En la actualidad se está haciendo un

esfuerzo en mejorar el índice de detección de las cardiopatías congénitas intraútero.

- No hay diferencias en el peso del recién nacido, corregido según la edad gestacional (peso/edad gestacional) en las distintas cardiopatías congénitas.

- Las cardiopatías congénitas presentan pH arteriales de cordón inferiores y una mayor frecuencia de asfiasias medias y leves.

- El grado de sospecha y la capacidad diagnóstica de las cardiopatías congénitas en Navarra en los años 1989-1998 han sido elevados, por lo que se puede decir que existe una detección óptima de las cardiopatías congénitas en Navarra a lo largo de estos años.

- Los resultados obtenidos en la cirugía y el catterismo intervencionista son muy aceptables y presentan una tendencia al aumento de los resultados "buenos" ($p=0,013$) y a la disminución de los "malos" y los "éxitos" ($p=0,018$) con el paso del tiempo.

- La tasa de mortalidad de las cardiopatías congénitas en Navarra durante los años 1989-1998 es del 20,2%. Las cardiopatías que originan una mayor cantidad de muertes son el canal auriculoventricular y el tronco arterioso.

- Las malformaciones de cara y cuello se han visto asociadas de forma muy significativa con el tronco arterioso.

- La carga genética procedente de la madre es la que más influye en el desarrollo de una cardiopatía en el niño. El grado de concordancia diagnóstica es mayor con los padres que con los hermanos.

Anticuerpos frente al receptor endotelial de la proteína C (EPCR) en pacientes con trombosis venosa: un nuevo mecanismo trombogénico de los anticuerpos antifosfolípidos

J. Hermida, R. Montes, V. Hurtado, E. Molina

Fundamento. Se conocen numerosas situaciones que predisponen a padecer una trombosis, una de estas es el denominado síndrome antifosfolípido que se caracteriza por trombosis tanto arterial como venosa y complicaciones del embarazo (muerte fetal, recién nacidos prematuros y abortos de repetición) asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Estos anticuerpos son heterogéneos y reconocen a distintos fosfolípidos, algunas proteínas que se unen a fosfolípidos y ciertos complejos proteína-fosfolípido. Los anticuerpos antifosfolípido más comúnmente detectados son los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico. Existen otros anticuerpos antifosfolípido dirigidos frente a otros fosfolípidos o frente a proteínas que tienen afinidad por fosfolípidos como la b2-glicoproteína o la anexina V. En cualquier caso, los meca-

nismos moleculares que relacionan la presencia de anticuerpos antifosfolípido con la trombosis no se conocen y se suponen que existen otros autoanticuerpos en estos pacientes que son los verdaderos responsables de las manifestaciones clínicas.

El sistema anticoagulante de la proteína C (PC) juega un papel crucial en la regulación del proceso de la coagulación. La trombina unida a la trombomodulina sobre la superficie de la célula endotelial pierde sus propiedades procoagulantes y activa la PC que, con la proteína S como cofactor, degrada los factores V y VIII activados, y de este modo detiene la generación de trombina. El receptor endotelial de la PC/PC activada (EPCR) es una glicoproteína fuertemente unida a un fosfolípido que estabiliza su estructura, se expresa en la membrana de las células endoteliales y liga de mane-

ra específica y con alta afinidad la PC y la proteína C activada (PCA). La misión del EPCR es concentrar PC en la superficie endotelial y presentarla al complejo trombina-trombomodulina favoreciendo de este modo una eficiente activación de la PC.

El EPCR sería una buena diana para los denominados anticuerpos antifosfolípido que permitiría explicar los episodios trombóticos de estos pacientes.

Material y métodos. Determinación de autoanticuerpos anti-EPCR mediante un ELISA en muestras de suero de pacientes con historia de trombosis arterial, venosa o ambas.

Resultados. Hemos identificado cinco pacientes con niveles altos de anticuerpos anti-EPCR. Tres de estos pacientes presentaban autoanticuerpos de idioti-

po IgM mientras que en los otros dos pacientes los autoanticuerpos eran de tipo IgG.

Conclusión. Es posible identificar anticuerpos anti-EPCR en muestras de suero de pacientes con historia de trombosis. Estos autoanticuerpos podrían explicar la tendencia trombótica de estos pacientes por dos mecanismos:

- La inhibición de la generación de proteína C activa, al inhibir estos autoanticuerpos la unión de la proteína C al EPCR.

- Los anticuerpos IgG e IgM, al unirse en al EPCR en la superficie endotelial, pueden desencadenar una reacción inflamatoria y producir una lesión vascular que finalmente puede complicarse con trombosis.

Evaluación de nuevos polimorfismos de la NAD(P)H oxidasa vascular como marcadores genéticos de riesgo de estrés oxidativo en las enfermedades cardiovasculares

G. Zalba, M.U. Moreno, G. San José, J. Díez, A. Fortuño

Fundación para la Investigación Médica Aplicada. Área de Fisiopatología Cardiovascular. Línea de Hipertensión. Universidad de Navarra. Pamplona.

Fundamento. El estrés oxidativo inducido por el anión superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$), se encuentra aumentado en la hipertensión, y se ha propuesto como un posible mecanismo que predispone al desarrollo de la aterosclerosis en la hipertensión. La principal fuente de $\cdot\text{O}_2^-$ a nivel vascular así como en las células fagocíticas es la NADPH oxidasa. Una producción aumentada de O_2^- dirigida por la NADPH oxidasa vascular se ha asociado con una hiperexpresión p22^{phox}, un componente esencial de este sistema, en diferentes modelos animales de hipertensión, así como en la hipertensión esencial humana. Nuestro grupo ha caracterizado la existencia de polimorfismos funcionales en la región promotora del gen p22^{phox}, asociados con una mayor actividad transcripcional de dicho gen en un modelo animal de hipertensión genética. Recientemente, hemos descrito una variación genética nueva en el promotor del gen humano p22^{phox}, el polimorfismo -930^{A/G}, que se encuentra asociado con la hipertensión esencial. La hipótesis del proyecto es que el polimorfismo -930^{A/G} del promotor p22^{phox} puede condicionar genéticamente la expresión de p22^{phox} y la actividad NADPH oxidasa, y favorecer la aparición de las alteraciones vasculares asociadas al estrés oxidativo en la pared vascular en la hipertensión. En este contexto hemos analizado el efecto funcional del polimorfismo -930A/G en la hipertensión esencial sobre los niveles del RNA mensajero p22^{phox} y la producción de $\cdot\text{O}_2^-$ dependiente de la

NADPH oxidasa en pacientes hipertensos. Además, se han determinado diversos parámetros de estrés oxidativo en muestras séricas con el propósito de evaluar la implicación de este polimorfismo con fenotipos clínicos en la hipertensión esencial. Finalmente, la determinación de diversos parámetros clínicos de estrés oxidativo en los hipertensos, permitirá comprobar la relación directa existente entre el genotipo del gen p22^{phox} y el fenotipo que manifiestan dichos pacientes.

Material y métodos. El estudio se llevó a cabo en una población compuesta por individuos que se sometían a un examen rutinario. El grupo de hipertensos lo componen sujetos con una presión arterial sistólica >139 mmHg y/o una presión arterial diastólica >89 mmHg. El grupo control de normotensos lo formaban individuos con cifras de presión por debajo de los valores mencionados y que no estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo.

Las células fagocíticas mononucleadas se aislaron a partir de muestras sanguíneas mediante un gradiente de Ficoll. La actividad NADPH oxidasa se determinó quimioluminiscentemente empleando lucigenina 10 μM , en 400.000 células mononucleadas estimuladas con el éster de forbol PMA (2 mg/L). El empleo de apocinina $2,5 \times 10^{-6}$ mol/L, un inhibidor específico de la NADPH oxidasa, que abolía completamente la producción de $\cdot\text{O}_2^-$; se empleo para caracterizar la enzima acti-

vada por el PMA. La expresión del gen p22^{phox} se determinó por Northern blot, empleando 5 mg de RNA total de las células mononucleadas.

El genotipado del polimorfismo -930^{A/G} se realizó por RFLP. Se amplificó un fragmento de 650 pb que contenía el sitio polimórfico empleando dos cebadores específicos (F1:5'-GGAAACCAAGTGCCTCGGATGG-3' y R1:TCTGCACCCCTGATGCTACCAAGGAC-3'). La digestión de este producto con la enzima *Bbv*I rinde fragmentos de 504, 85, 57 y 15 pb en el caso de la presencia del alelo G, y fragmentos de 589, 57 y 15 pb para el alelo A (Fig. 1).

En muestras séricas se valoró la producción de NO mediante el cálculo de la concentración de Nox (nitritos y nitratos) mediante la reacción colorimétrica de Griess.

Resultados. Las características clínicas y demográficas de los sujetos clasificados de acuerdo a sus cifras de presión arterial se muestran en la tabla 1. Como cabía esperar los parámetros hemodinámicos estaban aumentados en los pacientes hipertensos. Una muestra de 213 hipertensos y 156 normotensos se genotiparon para el polimorfismo -930^{A/G}. Las frecuencias de los genotipos GG, GA y AA fueron 0,36, 0,42 y 0,22 en el grupo normotenso y 0,42, 0,46 y 0,12 en el grupo hipertenso, diferían significativamente ($\chi^2= 6,4$, $p<0,05$). Para explorar el papel fisiopatológico de este polimorfismo en los hipertensos, y dada la baja frecuencia del alelo A, los individuos AA se combinaron con los sujetos AG con objeto de aumentar la fuerza estadística.

Al analizar las características clínicas de los pacientes hipertensos clasificados según el genotipo del polimorfismo -930^{A/G}, cabe destacar que la única diferencia que se observa es en los niveles plasmáticos del factor *von Willebrand* (vWF), un marcador de daño endotelial que también se asocia con el riesgo de sufrir un accidente aterotrombótico, que se encontraba aumentado significativamente en los hipertensos GG en comparación con los hipertensos AA+AG (133±4 % vs 114±7 %, $p<0,05$). Sin embargo, no existían diferencias significativas en los niveles del vWF entre los geno-

tipos AA+AG (104±3 %) y GG (96±5 %) del grupo de normotensos.

Con objeto de estudiar el papel funcional del polimorfismo -930^{A/G}, se evaluó la expresión del RNA mensajero (mRNA) p22^{phox} y la actividad NADPH oxidasa, en un subgrupo más pequeño de la población genotipada, compuesto por 45 normotensos y 45 hipertensos. Los niveles de mRNA de p22^{phox} mRNA son más altos en los hipertensos GG que en los hipertensos AA/AG (1,23±0,07 UA vs 1,02±0,03 UA, $P<0,05$). No se encuentran diferencias en la expresión de p22^{phox} entre los sujetos normotensos con genotipo AA/AG y GG (1,00±0,03 UA vs 1,02±0,06 UA, $P=NS$). A su vez, la actividad NADPH oxidasa es más alta en los hipertensos GG que en los AA/AG (1992±213 cuentas/seg vs 1258±127 cuentas/seg, $p<0,05$). La producción de $\cdot O_2$ dependiente de la NADPH oxidasa es similar entre los sujetos normotensos AA/AG y GG (1098±123 cuentas/seg vs 1196±161 cuentas/seg, $P=NS$). Las diferencias en la expresión de p22^{phox} y en la actividad NADPH oxidasa entre los dos subgrupos de genotipos de los pacientes hipertensos no se encuentran relacionados ni con la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la presión arterial sistólica y diastólica, ya que estos factores potencialmente condicionantes son similares en los dos subgrupos de pacientes hipertensos.

Por último, es interesante reseñar que los niveles plasmáticos de NOx eran menores en los hipertensos GG que en los AA/AG (4,2±0,3 mmol/L vs 5,5±0,3 mmol/L, $p<0,05$). No existen diferencias en los niveles de NOx entre los normotensos AA/AG y GG (6,2±4 mmol/L vs 6,2±0,4 mmol/L, $p=NS$).

Conclusión. En resumen, los hallazgos presentados en este estudio sugieren que el polimorfismo -930^{A/G} del gen p22^{phox} determina la expresión de p22^{phox} y la producción de $\cdot O_2$ dependiente de la NADPH oxidasa en las células fagocíticas de pacientes con hipertensión esencial, favoreciendo una menor producción de NO. En este sentido, la presencia del genotipo GG puede ser un marcador de daño cardiovascular mediado por el estrés oxidativo en los pacientes con hipertensión esencial.

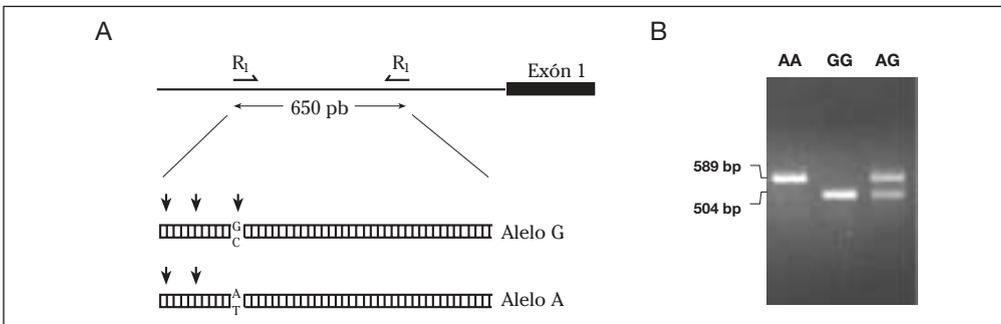


Figura 1. Genotipaje del polimorfismo -930^{A/G} por RFLP. (A) El polimorfismo se genotipó mediante la digestión con la enzima de restricción *Bbv*I, de un fragmento de 650 pb correspondientes al promotor del gen p22^{phox}, amplificado con los cebadores F₁ y R₁ a partir del ADN genómico aislado de muestras sanguíneas frescas. Las flechas verticales indican las dianas presentes para la enzima *Bbv*I. (B) Foto de una electroforesis en gel de agarosa, representativa de 3 experimentos de RFLP correspondientes a los distintos genotipos posibles para el polimorfismo -930^{A/G} del gen p22^{phox}.

Tabla 1. Características clínicas de los sujetos normotensos e hipertensos.

	Normotensos	Hipertensos	p
Sexo, hombre/mujer	120/36	166/47	NS
Edad, años	51±1	58±1	<0,05
IMC, kg/m ²	26,5±0,3	29,0±0,3	<0,05
Fumadores, n	60	54	NS
Diabetes, n	13	21	NS
PAS, mmHg	118±1	150±2	<0,05
PAD, mmHg	78±1	90±1	<0,05
PAM, mmHg	91±1	112±1	<0,05
PP, mmHg	40±1	61±1	<0,05
Glucosa, mg/dL	103±3	106±2	<0,05
Colesterol total, mg/dL	230±3	235±3	NS
HDL-colesterol, mg/dL	52±1	51±1	NS
LDL-colesterol, mg/dL	155±3	159±3	NS
Triglicéridos, mg/dL	103±4	119±4	<0,05
Proteína C reactiva, mg/dL	0,27±0,02	0,37±0,02	<0,05
Actividad fibrinógeno, mg/dL	301±5	315±6	<0,05
Factor von Willebrand, %	101±3	122±3	<0,05

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PP: presión de pulso; NS: no significativo.

Estudio de parámetros de estrés oxidativo en muestras sanguíneas procedentes de individuos sanos y pacientes con patologías cardiovasculares

A. Fortuño, S. Oliván, J. Díez Martínez, G. Zalba

Fundación para la investigación Médica Aplicada. Área de Fisiopatología Cardiovascular. Línea de Hipertensión. Universidad de Navarra. Pamplona.

Fundamento. El aumento de estrés oxidativo, principalmente por la generación de anión superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$), está implicado en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. La principal fuente de $\bullet\text{O}_2^-$ a nivel vascular es la NADPH oxidasa, en cuyo estudio nuestro grupo tiene gran experiencia. En el presente trabajo se planteó la hipótesis inicial de que los niveles de estrés oxidativo estaban aumentados en función de la patología cardiovascular. En este contexto, y desde el punto de vista de la hipertensión, se ha valorado la producción de $\bullet\text{O}_2^-$ dependiente de la NADPH oxidasa fagocítica, como nuevo parámetro de estrés oxidativo; además de otros índices séricos o plasmáticos ya conocidos como los niveles del malondialdehído (MDA) o las concentraciones de los metabolitos del óxido nítrico (NO), nitratos y nitritos (NOx). En segundo lugar se han estudiado las posibles relaciones y asociaciones

entre dicha actividad enzimática y el resto de los parámetros clínicos y bioquímicos analizados.

Material y métodos. Se han analizado un total de 100 sujetos atendidos en la Unidad de Chequeo y Área de Riesgo Vascular de la Clínica Universitaria de Navarra clasificados según las cifras de presión arterial. El grupo de hipertensos estaba compuesto por 44 pacientes, 21 de los cuales habían recibido un tratamiento antihipertensivo ineficaz. Un segundo grupo compuesto por 19 pacientes hipertensos con tratamiento farmacológico eficaz, constituyó el grupo de tratados. El grupo control estaba compuesto por 36 sujetos aparentemente sanos. A todos los pacientes se les sometió a un estudio clínico y a un análisis bioquímico básico, mediante un análisis hematológico rutinario en el laboratorio de Análisis de la Clínica Universitaria.

Al laboratorio de Hipertensión del Área de Fisiopatología Cardiovascular se remitieron muestras sanguíneas, para su procesamiento como suero, plasma y células mononucleadas, con el objeto de que el análisis del estrés oxidativo se hiciera de forma no invasiva. La extracción de las células mononucleares se realizó mediante un gradiente de Ficoll. La producción de $\bullet\text{O}_2$ se analizó en 400.000 células mononucleares mediante luminometría (lucigenina, 10 $\mu\text{mol/L}$) en presencia o en ausencia de estímulos (éster de forbol, PMA 2 $\mu\text{g/mL}$) o inhibidores (inhibidor de flavoproteínas, DPI 10 $\mu\text{mol/L}$; inhibidor específico de la NADPH oxidasa, apocinina, 2,5x10³ $\mu\text{mol/L}$; quelante del $\bullet\text{O}_2$, superóxido dismutasa, SOD 10000 U/mL) que ayudaron a caracterizar a la NADPH oxidasa como la principal fuente productora de $\bullet\text{O}_2$. En muestras de suero se ha valorado la peroxidación lipídica mediante el cálculo de la concentración del malondialdehído (MDA) por fluorimetría y la producción de NO mediante el cálculo de la concentración de NOx por la reacción colorimétrica de Griess. En muestras de plasma se ha valorado la concentración de la nitrotirosina como marcador de inflamación y producción de óxido nítrico mediante un ELISA comercial (*HyCult biotechnology*) y la concentración de las LDL oxidadas mediante un ELISA comercial (MERCODIA).

Resultados. Como cabría de esperar, los parámetros hemodinámicos estaban significativamente eleva-

dos en los pacientes hipertensos respecto al grupo de sujetos normotensos. El tratamiento antihipertensivo redujo significativamente estos valores. No se han observado diferencias en el contexto del sexo, tabaco, índice de masa corporal ni en la mayoría de los parámetros bioquímicos analizados. No se observaron diferencias significativas respecto a los valores de la concentración de MDA ni de las LDL oxidadas. Respecto a las determinaciones de NOx los resultados muestran una disminución significativa en la producción de NO en los pacientes hipertensos. Además, este efecto se revierte como consecuencia del tratamiento antihipertensivo. Como indicador del grado de estrés oxidativo también se ha calculado el cociente MDA/NOx, indicándonos que el grupo de pacientes hipertensos se caracterizaba por poseer un mayor índice de estrés oxidativo, que revertía significativamente con el tratamiento antihipertensivo. Todos estos datos se exponen en la tabla 1. Por otra parte, el primer gran avance de nuestro trabajo ha sido la caracterización de la NADPH oxidasa como principal fuente enzimática productora del $\bullet\text{O}_2$ mediante el empleo de la apocinina, un potente inhibidor del ensamblaje de las subunidades citosólicas con las membranosas de la NADPH oxidasa. Nuestros resultados muestran que no existen diferencias en la actividad NAD(P)H oxidasa basal entre los tres grupos de individuos, normotensos, hipertensos y con tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, hemos

Tabla 1. Parámetros clínicos, demográficos, bioquímicos y de estrés oxidativo de los individuos normotensos y de los pacientes hipertensos con y sin tratamiento.

	Normotensos	Hipertensos	Tratados
Edad (años)	53,5 ± 1,9*	60,2 ± 1,3	60,1 ± 2,3
Sexo (H/M)	28/8	38/7	16/3
IMC (kg/m ²)	27,8 ± 0,5	29,17 ± 0,5	26,8 ± 0,8*
Fumador (sí/no)	14/20	33/11	13/16
PAS (mmHg)	121,2 ± 2,2	149,2 ± 2,0*	126,3 ± 1,5
PAD (mmHg)	78,2 ± 1,3	90,6 ± 1,3*	79,5 ± 1,4
PAM (mmHg)	92,5 ± 1,4	110,1 ± 1,2*	95,1 ± 1,3
PP (mmHg)	44,5 ± 1,5	58,6 ± 2,1*	46,8 ± 1,3
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,29 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,27 ± 0,02
Glucosa (mg/dL)	97 ± 2	101 ± 2	94 ± 2
Colesterol total (mg/dL)	230 ± 6	233 ± 5	206 ± 9&
HDL (mg/dL)	46 ± 2	50 ± 2	42 ± 3&
LDL (mg/dL)	158 ± 5	160 ± 4	148 ± 11
Triglicéridos (mg/dL)	110 ± 8	113 ± 7	100 ± 9
Fibrinógeno (%)	277 ± 10	279 ± 10	273 ± 12
Factor von Willebrand (%)	104 ± 7	118 ± 6	136 ± 14
PROCAM	0,8 ± 0,12	1,1 ± 0,14	1,2 ± 0,20
MDA (μM)	2,5 ± 0,1	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,1
NOx (μM)	5,7 ± 0,3*	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,2
MDA/NOx	0,45 ± 0,04	0,61 ± 0,05*	0,46 ± 0,03
OxLDL (U/L)	79,5 ± 4,2	85,1 ± 7,2	77,6 ± 4,7

Los valores representan la media±EEM o número de individuos. IMC, Índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PP, presión de pulso; HDL, lipoproteínas de alto peso molecular; LDL, lipoproteínas de bajo peso molecular; NOx, concentración de nitratos; oxLDL, concentración de LDL oxidadas. *P<0,05 respecto al resto de los grupos, &P<0,05 respecto al grupo de hipertensos.

podido observar que el PMA estimula de forma significativa la producción de $\bullet\text{O}_2^-$ dependiente de la NAD(P)H oxidasa en las células blancas de los pacientes hipertensos. Además, los resultados muestran un descenso significativo en la actividad enzimática de los pacientes hipertensos bajo tratamiento antihipertensivo (Fig. 1).

Conclusión. En conclusión, nuestro trabajo demuestra por primera vez que la producción de $\bullet\text{O}_2^-$ dependiente de la NADPH oxidasa fagocítica está significativamente aumentada en los pacientes hipertensos

respecto a sus controles normotensos. Además, nuestros resultados muestran una asociación entre la elevada actividad de la NADPH oxidasa y la disminución de la producción de NO en estos pacientes hipertensos. Este desequilibrio puede ser importante en el desarrollo de la disfunción endotelial descrita en la hipertensión. Por todo ello, los resultados de este trabajo permiten especular que la NADPH oxidasa fagocítica puede estar implicada en la disponibilidad disminuida de NO en la hipertensión.

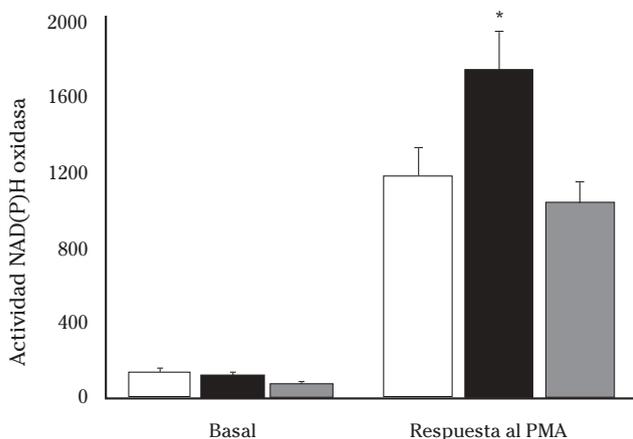


Figura 1. Producción de $\bullet\text{O}_2^-$ dependiente de la NAD(P)H oxidasa en condiciones basales y tras la estimulación con el éster de forbol, PMA en las células mononucleares obtenidas de los sujetos normotensos (columnas blancas), los pacientes hipertensos (columnas negras). Las células se incubaron durante 10 minutos con PMA (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y la producción de $\bullet\text{O}_2^-$ fue evaluada por quimioluminiscencia mediante la reacción con la lucigenina (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$). Los datos se expresan como la media + error standard (RLU/s, unidades de luz relativas por segundo). * $P < 0,05$ respecto a sus controles normotensos.

Sobrecarga del cuidador informal del paciente con demencia

Fundamento. El proceso de cuidar a un anciano con demencia en su domicilio es un proceso complejo, que genera un estrés crónico y en el que intervienen múltiples factores dando lugar a una gran variabilidad en la capacidad de los cuidadores para hacer frente a la situación. Pearlin y col (1990) hipotizaron un sistema que engloba de forma esquemática las relaciones entre los factores de base (características socioeconómicas, historia del cuidador), los estresores primarios (deterioro cognitivo y funcional, problemas conductuales, sobrecarga y privación relacional del cuidador) y secundarios (tensión intrapsíquica y tensión en el papel), mediadores (estrategias de afrontamiento, apoyo social) y los niveles de estrés. El objetivo de este trabajo es estudiar el nivel de sobrecarga de una población de cuidadores informales de pacientes dementes que residen en la comunidad, así como la influencia en

la misma tanto de variables dependientes del paciente como del cuidador.

Material y métodos. Se realizó un estudio de 80 cuidadoras de ancianos con demencia residentes en la comunidad, 40 procedentes de un centro de día psicogeriátrico y 40 que permanecían en su domicilio pero sus cuidadoras habían contactado con la Asociación de Familiares de enfermos de Alzheimer (AFAN). Los criterios de selección fueron: ser el cuidador principal, ser mujer y cónyuge o hija del paciente y vivir en la misma casa que el paciente.

Se registraron variables sociodemográficas y clínicas, incluyendo en estas últimas el deterioro cognitivo (MEC) y funcional (Índice de Barthel), alteraciones neuropsiquiátricas (INP), la sobrecarga del cuidador ("Escala de sobrecarga del cuidador"), las característi-

cas de personalidad del cuidador (EPI), las estrategias de afrontamiento ("Cuestionario de formas de afrontamiento") y el apoyo social ("Cuestionario de apoyo social funcional").

Para el análisis estadístico de los datos se realizó un análisis de regresión logística, tomando como variable dependiente la sobrecarga del cuidador reelaborada como variable dicotómica. El programa estadístico con el que se analizaron los datos fue el SPSS para windows versión 10.

Resultados. El 71% de las cuidadoras eran hijas, casadas casi en su totalidad y el 29% esposas del paciente, con una edad media de 54 años, estudios primarios; el 36% trabajaban fuera del hogar. El nivel de neuroticismo de las cuidadoras era alto (percentil=77) y la estrategia de afrontamiento más utilizada fue la

búsqueda de apoyo social, seguida de la planificación, el autocontrol y la reevaluación positiva. Por el contrario, la estrategia que menos emplearon fue la huida-avoidancia. El 79% de las cuidadoras sufrían una sobrecarga intensa. La sobrecarga se veía determinada por la mayor presencia de alteraciones neuropsiquiátricas, el menor apoyo social y el uso de la estrategia de afrontamiento "huida-avoidancia", explicando el 41% de la variabilidad en la sobrecarga (Tabla 1).

Conclusión. Las cuidadoras familiares de pacientes con demencia en la comunidad que se enfrentan a más alteraciones neuropsiquiátricas, utilizando estrategias de afrontamiento de tipo evitativo y que cuentan con un menor apoyo social, tienen mayor riesgo de experimentar sobrecarga con los cuidados.

Tabla 1. Variables relacionadas con la sobrecarga total.

VARIABLES	SOBRECARGA TOTAL	
	r	p
Afrontamiento emociones	0,19	0,09
Neuroticismo	0,33	0,003
Responsabilidad	0,22	0,04
Autocontrol	0,23	0,04
Huida-Evitación	0,31	0,005
Apoyo social	-0,34	0,002
A. Social confidencial	-0,31	0,005
A. Social afectivo	-0,32	0,004

Pérdida de la función y la diferenciación hepática en la cirrosis: expresión de WT1, HNF4 y MAT2A

E. Petri, A. Calvo, J.I. Herrero, E.R. García-Trevijano, M. Ávila, J. Prieto, C. Berasain

Área de Terapia Génica y Hepatología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Fundación para la Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra.

FUNDAMENTO

En los pacientes cirróticos la insuficiencia hepática se ha asociado frecuentemente con una reducción del peso del hígado, sin embargo, resultados recientes sugieren que esta disfunción está más asociada con un defecto funcional de los hepatocitos existentes. Uno de los genes más importantes en el mantenimiento de las funciones del hígado y por lo tanto del fenotipo hepático es el factor de transcripción HNF4. El factor de

transcripción WT1 juega un papel crítico en la diferenciación tisular durante el desarrollo embrionario y regula la expresión de genes relacionados con el crecimiento y la diferenciación. En hígado sólo se ha detectado su expresión en el estado fetal y no en el hígado normal adulto. En el presente trabajo, hemos analizado la expresión de WT1 y HNF4 en la cirrosis hepática y su posible relación con la función y la diferenciación hepatocelular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes y controles

Se dispuso de muestras de hígado de 4 grupos de individuos:

- 1- Controles con hígado normal o con cambios mínimos.
- 2- Hepatitis crónica C sin fibrosis o con fibrosis portal (F0-F1 según el índice de Knodell).
- 3- Hepatitis crónica C con presencia de puentes de fibrosis (F3).
- 4- Cirrosis.

Extracción de RNA y RT-PCR

El RNA se extrajo utilizando TRI Reagent y se trató con DNAsal antes de ser retrotranscrito en presencia de RNaseOUT con la M-MLV *Reverse Transcriptase*. Todos los cebadores se diseñaron para poder distinguir la amplificación del cDNA de la del posible DNA genómico contaminante. Los productos de PCR fueron secuenciados para confirmar su especificidad.

PCR convencional y PCR en tiempo real

El mRNA de WT1 se analizó por PCR convencional con dos estrategias: 1- "touchdown PCR" (TD-PCR) con cebadores en los exones 8 y 10; 2- "multiplex PCR" con cebadores en los exones 2 y 9 y amplificación conjunta del gen aldolasa B. La expresión de MAT2A se cuantificó mediante una "PCR multiplex" con el 18S utilizando el kit Classic II 18S *Internal Standards* (Ambion). La cuantificación por PCR en tiempo real de la expresión de WT1 y de HNF4 se realizó utilizando un LightCycler y el kit LC-DNA Master SYBR Green I (Roche). Como control interno se utilizó la amplificación de la b-actina.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron usando: la prueba exacta de Fisher, la χ^2 , la W de Shapiro-Wilk, la t de Student, la prueba de Kruskal-Wallis y la de Mann-Whitney y los coeficientes de correlación de Spearman y de Pearson.

RESULTADOS

Expresión de WT1 en hígado normal, en hepatitis y en cirrosis

Utilizando una TD-PCR se detectó la expresión de WT1 en el 18% de los controles y en el 17% de las hepatitis crónicas sin fibrosis (Fig. 1A). Sin embargo, el 49% de las hepatitis crónicas con puentes de fibrosis ($P=0,01$) y el 71% de las cirrosis ($P<0,001$) expresaban WT1. Los mismos resultados se obtuvieron utilizando una PCR "multiplex" (Fig. 1B). Nuestros datos confirman que WT1 es prácticamente indetectable en el hígado sano, sin embargo, se induce significativamente durante la evolución de la fibrosis y la cirrosis.

Expresión de WT1 y relación con la función hepatocelular

Los niveles de expresión de WT1 cuantificados mediante PCR en tiempo real fueron significativamente superiores en cirrosis que en controles (73,1 copias de WT1 por 10^6 copias de actina; rango 16-190,9 vs 0,00; rango 0,00-0,00, respectivamente; $P<0,001$). Dentro de las cirrosis la inducción fue significativamente superior en las cirrosis con índice Child-Pugh B o C (149,95; rango 72,69-317,59) que en las cirrosis Child-Pugh A (14,31; rango 0,7-32,67, $P=0,001$) (Fig. 1C). De acuerdo con ello, los niveles de expresión de WT1 se correlacionaron significativamente y de forma directa con la bilirrubina total ($r=0,62$, $P=0,002$) y de forma inversa con el tiempo de protrombina ($r=-0,45$, $P=0,04$). Además, los niveles de WT1 se correlacionaron significativamente y de forma directa con el índice MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) (Fig. 1D), sugiriendo una relación entre la expresión de WT1 y la severidad de la enfermedad.

Expresión de WT1 y relación con la diferenciación hepatocelular

Cuando analizamos los niveles de expresión de HNF4 por PCR en tiempo real en muestras de controles y cirrosis, los niveles estaban significativamente disminuidos en los pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C ($P<0,01$) (Fig. 1E). En los pacientes con cirrosis Child-Pugh A los niveles eran similares a los de los controles indicando que la pérdida de HNF4 se asocia con la progresión de la enfermedad. De hecho los niveles de HNF4 correlacionaban de forma inversa y significativa con el índice MELD ($r=-0,60$; $P=0,003$) y con los niveles de WT1 ($r=-0,54$; $P=0,001$) (Fig. 1F). Estos resultados sugieren que la inducción de la expresión de WT1 se asocia con una pérdida del fenotipo hepático adulto.

Para corroborar dichos resultados, analizamos la expresión en la cirrosis del gen MAT2A que está implicado en el metabolismo de la metionina en el hígado fetal, siendo silenciado a lo largo del desarrollo para ser sustituido por el gen MAT1A en el hígado adulto. Como se observa en la figura 1G, los niveles de expresión de MAT2A se encuentran inducidos en las cirrosis Child-Pugh B o C. Además, los niveles de expresión del gen MAT2A en las cirrosis se correlacionaban directamente con los niveles de WT1 ($r=0,67$ $P=0,001$) (Fig. 1H).

En conjunto nuestros resultados sugieren que la disfunción hepática asociada a la cirrosis es el resultado de una desdiferenciación del hígado como se demuestra por la inducción de la expresión de genes propios del hígado fetal como son WT1 y MAT2A y la disminución de la expresión de HNF4, responsable de la expresión de los principales genes característicos del hígado adulto.

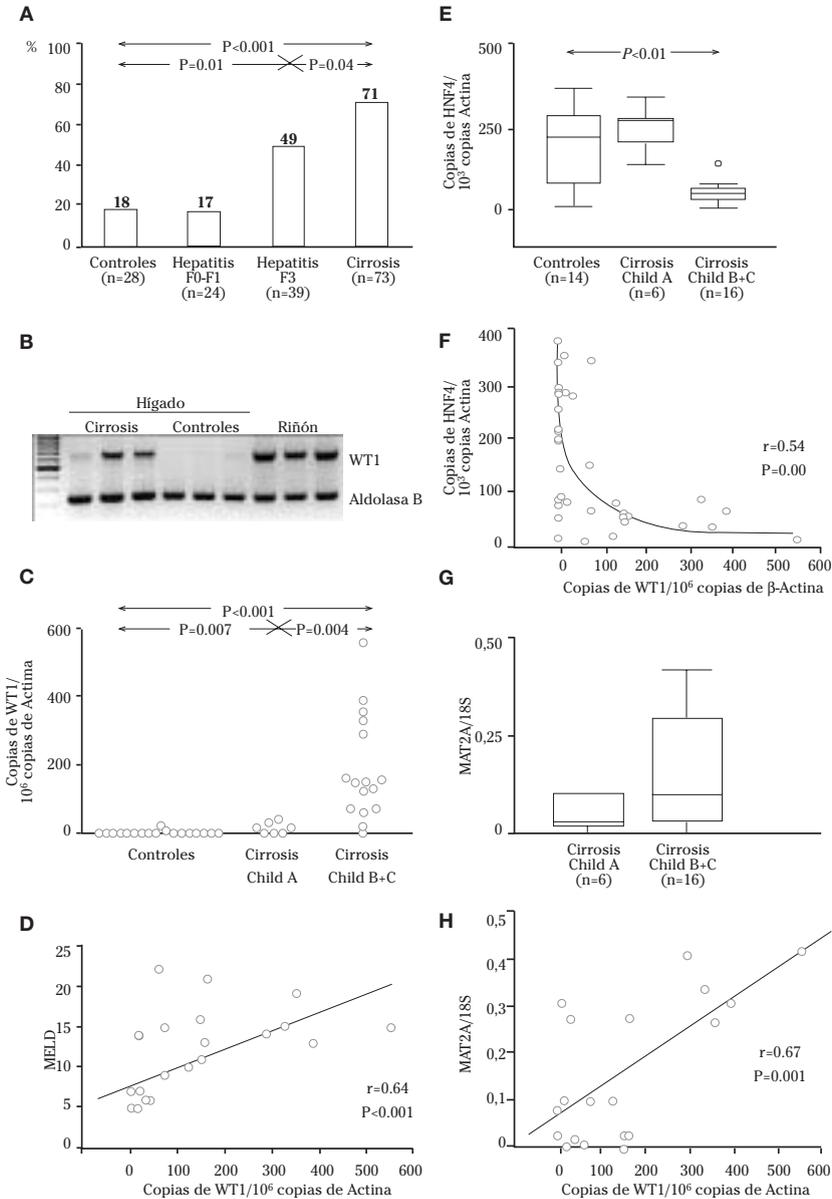


Figura 1. Expresión de WT1, HNF4 y MAT2A en hígado: relación con la función hepática. (A) Prevalencia de la expresión de mRNA de WT1 en hígados controles, en hígados con hepatitis grado de fibrosis F0-F1 y F3 y en hígados cirróticos. (B) Ejemplo de PCR multiplex de WT1 y aldolasa B en hígados cirróticos y controles y en riñón normal (como ejemplo de un tejido con expresión normal de WT1). (C) Niveles de mRNA de WT1 cuantificados por PCR en tiempo real en hígados control y cirrosis Child-Pugh A, B o C. (D) Correlación en hígados cirróticos entre los niveles de expresión de mRNA de WT1 y el índice MELD. (E) Cuantificación de los niveles de expresión de HNF4 por PCR en tiempo real en controles y cirrosis Child A, B o C. (F) Correlación entre los niveles de expresión de HNF4 y WT1 en controles y cirrosis. (G) Cuantificación de los niveles de expresión de MAT2A por PCR multiplex en cirrosis Child A, B o C. (H) Correlación entre los niveles de expresión de MAT2A y WT1 en cirrosis.

Estudio “*in vivo*” de la oxidación mitocondrial en pacientes obesos: monitorización del tratamiento dietético

Fundamento. El diseño de la dieta hipocalórica más apropiada para ser utilizada en el tratamiento de la obesidad requiere pruebas diagnósticas que aporten la máxima información sobre el desequilibrio que presenta el metabolismo energético de estos pacientes. En este contexto, y teniendo en cuenta el papel de la mitocondria en el metabolismo energético, es de interés el desarrollo de pruebas que exploren la función mitocondrial de manera inocua y segura para profundizar en el conocimiento de metabolismo oxidativo en la obesidad.

Una prueba que combina estas características es el test en aliento con 2-ceto[1-¹³C]isocaproato. Este test mide indirectamente la actividad de un complejo deshidrogenasa mitocondrial a partir de la eliminación de ¹³CO₂ en el aliento tras la ingestión de 2-ceto[1-¹³C]isocaproato, tratándose de una prueba segura, ya que emplea como trazador el isótopo estable ¹³C, y requiere muestras de aliento para su análisis. Así, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la aplicación de esta prueba para estudiar “*in vivo*” el metabolismo oxidativo mitocondrial de pacientes obesos.

Material y métodos. El test en aliento con 2-ceto[1-¹³C]isocaproato se realizó en 32 voluntarios, hombres y mujeres (16 obesos y 16 delgados). Se llevó a cabo calorimetría indirecta para estimar parámetros energéticos en reposo, medidas antropométricas, la medida de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, así como determinaciones bioquímicas en muestras sanguíneas (glucosa, insulina, s-ALAT, perfil lipídico, cortisol y ACTH). Además, el test se aplicó en voluntarios obesos para estudiar la respuesta oxidativa tras una ingesta aguda de macronutrientes (52,4%: carbohidratos; 2%: lípidos; 33,7%: proteínas; 107 kcal),

y tras adelgazar. La restricción calórica fue de 500 kcal respecto al gasto energético en reposo determinado mediante calorimetría indirecta. El período de intervención fue de 10 semanas y se utilizaron dos tipos de dieta hipocalórica: equilibrada (55%: carbohidratos, 15%: proteínas; 30%: lípidos), e hiperproteica moderada (40%: carbohidratos; 30%: proteínas; 30%: lípidos). Tras finalizar la intervención dietética se repitió el test en aliento con 2-ceto[1-¹³C]isocaproato. La pérdida de peso y la adherencia a la dieta se controló semanalmente.

Resultados y Conclusiones. El estado de obesidad implicó una tendencia ($p < 0,10$) hacia una menor oxidación mitocondrial del trazador tanto en el grupo de hombres como en el de las mujeres (Tabla 1).

La aplicación de 2-ceto[1-¹³C]isocaproato como trazador para evaluar la respuesta tras una ingesta aguda de macronutrientes mostró que la cinética de oxidación mitocondrial postprandial fue más rápida ($p = 0,021$) en el grupo de voluntarios con obesidad visceral respecto a los hombres con fenotipo periférico (Fig. 1). Además, el grupo con obesidad periférica presentó un pico en las concentraciones plasmáticas de ACTH ($p = 0,084$) y de cortisol ($p = 0,037$) tras la ingestión, mientras que esta respuesta no se detectó en el grupo con obesidad abdominal. Tras el período de restricción calórica, la pérdida de peso en kilos que se alcanzó fue significativa ($p = 0,012$) tanto con la dieta equilibrada como con la hiperproteica moderada. Tras la pérdida de peso, el test en aliento con 2-ceto[1-¹³C]isocaproato evidenció una mayor oxidación mitocondrial, ya que todos los parámetros aumentaron su valor en ambos grupos (Tabla 1). El porcentaje de pérdida de peso mediante la dieta equilibrada fue de 8,1%

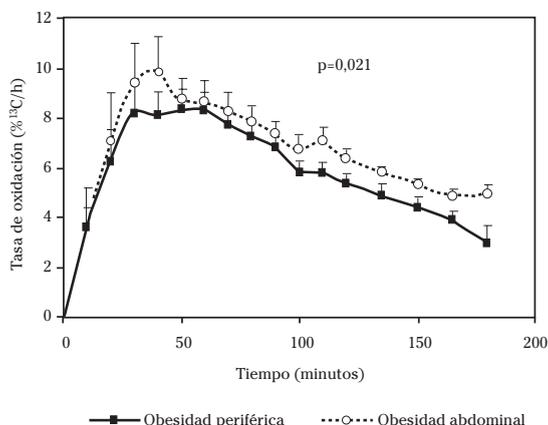


Figura 1. Evolución temporal de la cinética de oxidación mitocondrial estimada mediante el test en aliento con 2-ceto[1-¹³C]isocaproato en los voluntarios con obesidad periférica (n=7) y con obesidad abdominal (n=7) tras la ingestión de la comida prueba (52,4%: carbohidratos; 2%: lípidos; 33,7%: proteínas; 107 kcal).

(percentil 25: 4,7%; percentil 75: 10,9%), y mediante la dieta hiperproteica moderada fue de 8,0% (percentil 25: 5,2%; percentil 75: 9,1%). Ambos porcentajes de pérdida de peso fueron similares ($p=0,798$), así como el incremento de los índices de oxidación obtenidos a partir del test en aliento con 2-ceto[1- ^{13}C]isocaproato en ambos grupos de intervención (Tabla 1). De hecho, el porcentaje de trazador oxidado se correlacionó negativamente con el peso corporal antes ($r=-0,51$ $p=0,043$) y después de la pérdida de peso ($r=-0,50$ $p=0,046$). En resumen, el test en aliento con 2-ceto[1-

^{13}C]isocaproato refleja "in vivo" la adaptación del metabolismo mitocondrial ante la restricción calórica de manera inocua y segura, ofreciendo una información diferente a los parámetros energéticos obtenidos mediante calorimetría indirecta. Por tanto, esta prueba podría ser aplicada en la práctica clínica, ayudando a optimizar el diseño de la intervención nutricional de una manera individualizada, y pudiendo ser una nueva prueba a incluir en la búsqueda de factores pronóstico de las complicaciones asociadas a la obesidad en relación con la función mitocondrial.

Tabla 1. Estudio "in vivo" de la oxidación mitocondrial mediante el test en aliento con 2-ceto[1- ^{13}C]isocaproato en los voluntarios delgados y obesos, y en éstos últimos tras seguir durante 10 semanas una dieta de adelgazamiento equilibrada ($n=8$) e hiperproteica moderada ($n=8$). Los datos se expresan con la mediana junto con los percentiles 25 y 75. Las diferencias significativas antes y después de la pérdida de peso ($p<0,05$) se indican con un asterisco.

Evaluación de la oxidación mitocondrial en la obesidad mediante el test en aliento con 2-ceto[1- ^{13}C]isocaproato				
Parámetros de oxidación mitocondrial	CONTROLES		OBESOS	
	Mujeres (n=8)	Hombres (n=8)	Mujeres (n=8)	Hombres (n=8)
Porcentaje de trazador oxidado (% ^{13}C)	28,1 (24,8–33,0)	25,5 (19,3–31,2)	25,3 (24,0–27,4)	21,8 (21,6–29,9)
Velocidad máxima de oxidación (% $^{13}\text{C}/\text{h}$)	22,1 (20,5–30,5)	21,7 (15,8–28,4)	21,7 (14,4–26,8)	17,9 (15,3–25,9)
Constante de velocidad (min^{-1})	0,323 (0,255–0,401)	0,321 (0,236–0,534)	0,243 (0,215–0,304)	0,235 (0,166–0,278)
Medida de la respuesta mitocondrial mediante el test en aliento con 2-ceto[1- ^{13}C]isocaproato en obesos tras un período de restricción calórica				
Parámetros de oxidación mitocondrial	Dieta equilibrada (4 hombres y 4 mujeres)		Dieta hiperproteica moderada (4 hombres y 4 mujeres)	
	Pretratamiento	Posttratamiento	Pretratamiento	Posttratamiento
Porcentaje de trazador oxidado (% ^{13}C)	21,9 (19,2–26,7)	27,9* (25,9–35,5)	27 (22,8–31,9)	32,7* (29,1–36,7)
Velocidad máxima de oxidación (% $^{13}\text{C}/\text{h}$)	16,4 (15,2–21,7)	25,6* (21,5–30,1)	23,8 (17,6–28,8)	26,8* (22,7–36,2)
Constante de velocidad (min^{-1})	0,242 (0,166–0,333)	0,317* (0,220–0,482)	0,289 (0,227–0,487)	0,318 (0,300–0,486)

*Diferencias significativas antes y después de la pérdida de peso ($p<0,05$)

Implantación y evaluación de una política no-fumadora en el ámbito universitario. Proyecto universidad saludable (II)

J. De Irala, N. Canga, M.J. Duaso, J. Santamaría, I. Serrano, I. Aguinaga, A. Sobrino, P. Philip

FUNDAMENTO

El tabaco es la primera causa prevenible de morbi-mortalidad prematura en los países desarrollados. Además el tabaquismo pasivo es causa de cáncer de pulmón y se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular dosis dependiente.

Es necesario por tanto elaborar y potenciar políticas restrictivas de consumo de tabaco para la protección del fumador pasivo.

En Navarra se estableció el "Plan Foral de Acción sobre el Tabaco" aprobado por la Comisión de Sanidad del Parlamento de Navarra el 27 abril de 2001. En su

capítulo "Espacio sin Humo" se especifica que no estará permitido fumar en centros universitarios y de investigación desde finales de 2002.

El 31 de mayo de 2002 se instauró en la Universidad de Navarra, una política que limita el consumo de tabaco a determinadas zonas, siendo el resto de la universidad un Espacio sin Humo según las indicaciones del "Plan Foral de Acción sobre el Tabaco".

Previamente, en el 2001, se realizó un estudio para conocer la situación de la Universidad de Navarra en relación con el tabaco.

El objetivo de este proyecto ha sido la evaluación de dicha política restrictiva sobre todo en términos de satisfacción y cumplimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo de una cohorte representativa de los trabajadores de la Universidad de Navarra, después de la implantación de medidas restrictivas sobre tabaco.

También se analizan otras variables (el peso de las colillas recogidas e índices de contaminación ambiental por el humo del tabaco) para obtener más información sobre el cumplimiento de la normativa.

Tamaño muestral

La muestra está formada por 641 trabajadores de la Universidad de Navarra, seleccionados aleatoriamente por profesión desde la guía telefónica 2000 (Campus de Pamplona), donde están presentes casi el total de los empleados de la universidad (1923, una vez excluidos los empleados de la Clínica Universitaria).

La prevalencia de fumadores en Navarra según la encuesta de salud de 1999 realizada por el Departamento de Salud es del 32,4%

Teniendo en cuenta los parámetros anteriores, para una prevalencia esperada del 32,5%; con una precisión del 3% y un error a de 0,05 se estimó que era necesario un tamaño muestral mínimo de 630.

Se decidió mantener la misma muestra seleccionada para el estudio del 2001, previo a la instauración de la normativa, a fin de valorar mejor los cambios producidos.

Cuestionario

En 2001, se diseñó un cuestionario con el fin de evaluar la situación previa a la política restrictiva, conocer la prevalencia tabáquica, actitudes frente al tabaquismo y exposición al humo ambiental entre el personal de la universidad.

En 2003, se diseñó otro cuestionario para evaluar la política restrictiva en términos de conocimiento por parte del personal, satisfacción y cumplimiento, así como de eficacia en la disminución de la prevalencia tabáquica y/o disminución del número de cigarrillos consumidos.

Otras variables estudiadas son información sobre la molestia causada por el humo de tabaco y cuantificación de la exposición pasiva personal en el medio laboral, evaluación del folleto de autoayuda editado por el equipo del Proyecto Universidad Saludable, esta-

de fumador, exfumador o no fumador, evaluación de la actitud de cambio de conducta (según el Modelo de *Estadios de Cambio de Prochaska*), y características de los exfumadores.

Previamente se realizó un envío a una muestra piloto (elegida al azar) para detectar posibles deficiencias.

El cuestionario se envió por correo electrónico y/o por correo interno a todas las personas de la muestra. A los 4 meses se realizó un segundo envío a las personas que no habían contestado.

Contaminación ambiental

Habitualmente la contaminación ambiental se determina por la materia particulada emitida con el humo del tabaco (PM10; PM2,5 y PM1). Se realizaron determinaciones en continuo con un monitor automático de partículas (monitor Grima modelo 1.107) diseñado para analizar fracciones PM10; PM2,5 y PM1, en distintas zonas de la universidad, sobre todo en vestíbulos y cafeterías.

El benceno es otro indicador de contaminación por el humo del tabaco. Es un importante cancerígeno relacionado sobre todo con la leucemia, cuyos límites en la legislación vigente son 5mg/m3. Se realizaron las mediciones de este compuesto con unos dosímetros pasivos tipo "Radiello" cuya eficacia ha sido probada por el Laboratorio Europeo de Referencia para la Polución Ambiental (ERLAP) del Ispra.

Recogida de colillas

Se recogieron las colillas encontradas en el suelo y en los ceniceros antes y después de la instauración de la política restrictiva sobre tabaco, diferenciando en la cuantificación posterior a la instauración, las colillas recogidas en zonas de fumadores y de no fumadores.

De este modo se pretendía valorar al menos de forma aproximada el incumplimiento de la normativa (colillas en zonas de no fumadores) y estimar si había descendido el número de cigarrillos que se fuman en la universidad (comparación del peso global de las colillas por edificios antes y después).

RESULTADOS

El 90,5% del personal de la universidad conoce la política restrictiva sobre tabaco, implantada el 31 mayo de 2002.

Aproximadamente un 19,4% de los empleados de la universidad fuma en la actualidad. Un 65,6% considera que la normativa se cumple bastante o mucho. El 75,4% del personal está bastante o muy satisfecho con la normativa.

Un 3,4% de las personas que han respondido el cuestionario han dejado de fumar después de la aplicación de las medidas restrictivas, y un 5,3% han disminuido su consumo.

El 17,1% de los trabajadores todavía están expuestos durante más de una hora al humo del tabaco en su lugar de trabajo. De los cuales un 9% permanece expuesto durante más de 3 horas.

Un 82,7% de las personas consideran que no hay humo en su lugar de trabajo o que hay muy poco. Sin embargo aumenta discretamente (2,8% antes; 3,5% después) el porcentaje de personas que considera que hay

mucho humo. Al 27% de los trabajadores le sigue molestando el humo cuando va a la zona de no fumadores de las cafeterías.

Después de la aplicación de las medidas restrictivas se observa una importante disminución de los niveles de materia particulada (PM10) emitida con el humo del tabaco (60% en cafeterías y 75% en vestíbulos) La actual legislación permite unos niveles de PM10 de 50mg/m3 (Fig. 1).

CONCLUSIONES

La prevalencia de tabaquismo entre los empleados de la Universidad de Navarra es menor que la población adulta en Navarra. Esto puede ser debido a las características socioeconómicas de esta población, ya que estudios previos indican que la prevalencia de tabaquismo es menor en trabajadores no-manuales.

El alto grado de conocimiento de la normativa y de las zonas en que está permitido fumar en cada edificio sugieren que la campaña divulgativa que se realizó previamente a la implantación de la normativa sobre tabaco fue eficaz. Existe una correlación entre los datos objetivos (contaminación ambiental y recogida de colillas) y la valoración positiva que realizan los trabajadores de la muestra sobre el cumplimiento y que podemos considerar sujeta a subjetividad.

Llama la atención el discreto aumento del porcentaje de personas que consideran que hay mucho humo en su lugar de trabajo, este hecho puede estar motivado por el efecto concienciador que tiene la propia política restrictiva.

La importante disminución de los niveles de contaminación objetivada después de la implantación de las medidas restrictivas, sirve para evaluar el cumplimiento de la normativa, y demuestran la eficacia de la implantación de una política restrictiva para disminuir el grado de contaminación ambiental y por tanto las consecuencias perjudiciales derivadas del tabaquismo pasivo. Estos datos son todavía más relevantes si se tiene en cuenta que en la última clasificación de la IARC, el Aire Contaminado por el Humo del Tabaco (AHT), esta incluido en el grupo I de las sustancias carcinógenas.

La cesación tabáquica, producida al año de la implantación de la normativa, es equiparable a la eficacia para la cesación producida por el consejo médico en una consulta de 10 min (3%). Además, hay que tener en cuenta que a través de la instauración de políticas sobre tabaco se llega a un número más elevado de personas que en una consulta médica individualizada, por lo cual este tipo de medidas pueden ser doblemente eficaces.

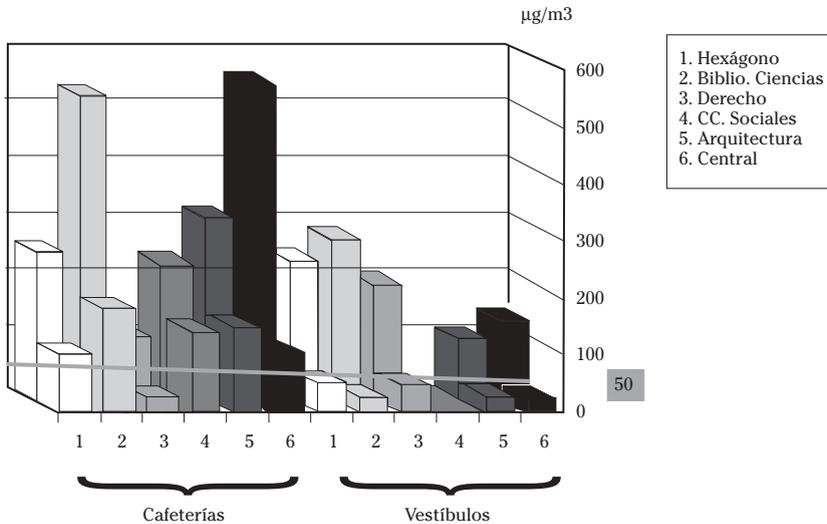


Figura 1. Niveles de pm10 (valores medios en 10 horas) en cafeterías y vestíbulos, antes y después de la normativa sobre tabaco.

Análisis taxonómico de las psicosis

M.J. Cuesta, M.D. Ugarte, T. Goicoa, S. Eraso, V. Peralta, A.F. Militino

Unidad de Psiquiatría. Hospital Virgen del Camino.

Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad Pública de Navarra.

Fundamento. La esquizofrenia y las psicosis en general son procesos incapacitantes que llegan a afectar al 2% de la población general. Desde una perspectiva etiológica se acepta por los investigadores que se trata de enfermedades multifactoriales o complejas.

Una de sus características fundamentales es su heterogeneidad clínica tanto en la diversidad de sus síntomas, como en el curso y la respuesta a los tratamientos. Esta variedad en la expresión sintomatológica no se ha conseguido validar empíricamente mediante el hallazgo de unos correlatos neurobiológicos específicos por lo que se siguen usando en la práctica definiciones operativas para su diagnóstico que se basan sólo en consensos de expertos.

En las 3 últimas décadas se han propuesto modelos sintomatológicos tipológicos (esquizofrenia tipo I y tipo II de Crow, 1980) y dimensionales dentro del debate nosológico de los trastornos esquizofrénicos. El modelo más aceptado es un modelo tri-sindrómico que comprende las dimensiones psicótica, desorganizada y negativa, y que postula la existencia de procesos fisiopatológicos diferenciados y subyacentes a cada síndrome o dimensión. También se han propuesto modelos unidimensionales que postulan un *continuum* desde la normalidad hasta la psicosis. Ninguno de los modelos se ha conseguido validar empíricamente ni se han encontrado sus correlatos neurobiológicos hipotetizados.

La hipótesis de partida del presente estudio fue que la distribución de la sintomatología de los pacientes con psicosis es más concordante con un modelo de distribución continuo que con un modelo dicotómico o categorial.

Material y métodos. Se seleccionó una muestra de 660 pacientes con psicosis consecutivamente ingresados en la Unidad de Psiquiatría del Hospital Virgen del Camino entre los años 1989 y 1995. La muestra estaba compuesta de 382 varones y 278 mujeres, la edad

media es de 36 años (ds=14,0), la edad media de inicio de la enfermedad es de 26,9 años (sd=10,6) y tienen una media de 3,4 hospitalizaciones previas (sd=4,3). El nivel cultural de los pacientes era de estudios básicos (media de años de escolarización 9, sd=10,1).

Se incluyeron los pacientes que presentaban algún síntoma psicótico en el mes previo. Se excluyeron pacientes sin síntomas psicóticos o aquellos que los presentaban pero era de origen orgánico.

Para este estudio se analizaron los 10 síntomas esquizofrénicos incluidos en las escalas de síntomas positivos y negativos que son: delirios, alucinaciones, conducta bizarra, trastornos formales del pensamiento de tipo positivo, afecto embotado, alergia, abulia, anhedonia, trastornos de la atención y afecto inapropiado.

Se emplearon las técnicas taxonómicas. Primeramente se procedió a aplicar los denominados tests de consistencia de los análisis taxonómicos a las variables candidatas. Posteriormente se aplicaron las técnicas MAXCOV y SCORMAX, que son ya las técnicas estrictamente taxonómicas. Todos estos procedimientos se realizaron en el entorno del programa estadístico S-Plus.

Resultados y conclusiones. Este es el primer estudio de la literatura centrado en el análisis taxonómico de los síntomas esquizofrénicos en la psicosis. Los resultados obtenidos no permiten corroborar la existencia de una estructura taxónica o categorial dentro de los síntomas esquizofrénicos en las psicosis. Por lo tanto, la sintomatología esquizofrenia se explican mejor desde una perspectiva puramente dimensional o cuantitativa.

Estos resultados pueden llevar a replantear los actuales sistemas de clasificación de las psicosis por la falta de validación estadística de los subtipos que se proponen.