

Análisis del gen TP53 en neoplasias hematológicas de origen linfoide

J.L. Vizmanos

Departamento de Genética. Universidad de Navarra.

FUNDAMENTO

TP53 es un gen supresor tumoral situado en 17p13 implicado en el control del ciclo celular y la apoptosis. Este gen se encuentra inactivado en la mitad de los tumores humanos debido a mutaciones puntuales. En las neoplasias hematológicas la frecuencia de esta alteración es inferior a la encontrada en los tumores sólidos, sin embargo cuando están presentes son de gran valor pronóstico. En la leucemia aguda linfoblástica (LAL) se ha observado una frecuencia de mutaciones del 2-3%. La diferencia en la frecuencia de mutaciones entre tumores sólidos y neoplasias hematológicas puede deberse o bien a que estas alteraciones no sean muy frecuentes en este tipo de enfermedades o bien a que en la mayoría de los análisis de mutaciones realizados en éstas sólo se hayan estudiado los exones del 5 al 8 con técnicas de detección poco sensibles. A veces la mutación de uno de los alelos del gen va acompañada de la delección del otro. Otro de los mecanismos que se ha propuesto para la inactivación de la expresión de determinados genes en el cáncer es la metilación de sus promotores. Normalmente ésta se observa en los dinucleótidos CpG que se encuentran en las *islas CpG*. Recientemente se ha demostrado la posibilidad de la metilación de las citosinas internas de los dominios CCWGG (siendo W = A o T) pero, a pesar de la gran cantidad de estudios realizados sobre *TP53*, no se tiene ninguna información sobre esta alteración en su promotor.

Con la finalidad de estudiar la frecuencia de inactivación del gen *TP53* en pacientes con LAL recibidas en el momento del diagnóstico se ha realizado: 1) un rastreo molecular de mutaciones mediante la técnica de *lexon*-DGGE, 2) el análisis de la delección de los alelos del gen mediante FISH y 3) el análisis de la metilación de su promotor.

MATERIAL Y MÉTODOS

El análisis de mutaciones fue realizado en 57 muestras de pacientes con LAL recibidas en el momento del diagnóstico. El número de muestras analizadas se redujo a 25 en el caso del análisis de la metilación del promotor y a 40 en el caso del análisis de FISH debido a la escasez de las muestras archivadas.

El rastreo de mutaciones se realizó mediante *lexon*-DGGE, que combina la concatenación de diferentes exones con una técnica de análisis de mutaciones altamente sensible (DGGE). Se ha estudiado toda la región codificante, zonas de unión exón-intrón, exón 1 y parte del exón 11 no codificante del gen. Los fragmentos que presentaron un patrón alterado de migración fueron secuenciados para caracterizar la mutación.

Para determinar el estado de metilación de la región 5' de *TP53* se analizó un dinucleótido CpG (posición 883) y tres dominios CCWGG (posiciones 756, 858 y 940) mediante digestión con enzimas de restricción sensibles a metilación y posterior amplificación por PCR del fragmento sometido a ésta. En el caso de metilación no se produciría la digestión y la amplificación sería positiva. Si no hubiera metilación se produciría la digestión y la amplificación sería negativa.

Para el análisis mediante FISH de la posible delección de los alelos del gen se utilizaron los BACs RPCI-11 199F11 y RPCI-11 404G1 situados en 17p13.1 donde se localiza *TP53* y el PAC RPCI-5 1112G21 como control de la presencia de los dos cromosomas 17 localizado en 17q21.2. En cada muestra se analizaron un mínimo de 400 núcleos.

RESULTADOS

El análisis de mutaciones reveló la presencia de 19 patrones electroforéticos alterados en 15 de los 57 pacientes con LAL (26,3%, 15/57). Diez se detectaron en el exón 4, (polimorfismo R72P). Tres se detectaron en el exón 5 y correspondían a mutaciones con cambio de sentido, dos en el codón 132 y una en el codón 179. Tres correspondieron a un polimorfismo silencioso en el codón 213 del exón 6. Dos correspondieron a una nueva mutación con cambio de sentido en el codón 366, exón 10. La última mutación encontrada fue la sustitución de una G por una A en el nucleótido 872 g872G→A (exón 1 no codificante). Esto es, se encontraron 10,5% de mutaciones no silenciosas (6/57) (Tabla 1). Esta frecuencia es mayor que la observada en otros estudios realizados en LAL (2-3%) y puede deberse al estudio de una región más amplia (50% de las mutaciones no silenciosas se observaron fuera de los exones 5 al 8) o a una mayor sensibilidad de la técnica desarrollada.

El análisis de la metilación reveló la existencia de una hipermetilación en 8 de las muestras (32%, 8/25) (Tabla 1). En dos se observó que la metilación afectaba a todos los dominios estudiados, en 5 sólo en los dominios CCWGG y en una sólo en el dinucleótido CpG. En 5 de las 8 muestras con metilación se dispuso de muestra suficiente para analizar la expresión del gen mediante RT-PCR semicuantitativa. En todas ellas se observó una disminución de los niveles del mRNA.

El análisis mediante FISH reveló la pérdida de uno de los alelos de *TP53* en tres muestras (Tabla 1). En dos, la pérdida afectaba únicamente a la región del gen *TP53* en el 25% y 9% de las células respectivamente. En la otra se observó la pérdida completa de uno de los cromosomas 17 en el 84% de las células. Otras tres

NOTAS INFORMATIVAS

muestras presentaron tres copias completas del cromosoma 17.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los tres tipos de alteraciones de *TP53* analizadas, se puede concluir que este gen se encuentra alterado en, al menos, el 33% de las LAL de nuestra serie (Tabla 1). Esta frecuencia aumenta a 40% (23/57) si tenemos en cuenta las 57 muestras analizadas (en 18 el análisis fue completo y en 39 se realizó un

análisis parcial). Entre los tres tipos de alteraciones, la metilación del promotor es más frecuente (32%) seguida de las mutaciones no silenciosas (10,5%) y de la delección de uno de los alelos (7,5%) frente a lo descrito hasta la fecha señalando las mutaciones puntuales como las alteraciones más frecuentes. Por primera vez se ha demostrado la metilación de los dominios CCWGG en *TP53* en una neoplasia humana pudiendo contribuir ésta al control de la actividad promotora del gen y colaborar con la metilación de los dinucleótidos CpG en la regulación epigenética de distintos genes.

Tabla 1. Alteraciones de TP53 observadas tras el análisis de mutaciones, hipermetilación del promotor y FISH. NA: no aplicable por no haberse podido realizar.

MUESTRAS	ANÁLISIS MUTACIONES	ANÁLISIS METILACIÓN	ANÁLISIS FISH
11968	codón 213 (exón 6)	no alteración	no alteración
11936	no alteración	dominios	CCWGG NA
12628	codón 72 (exón 4)	NA	no alteración
12764	no alteración	NA	3 copias del gen
13001	codón 132 (exón 5)	NA	delección de 1 alelo
13124	codón 132 (exón 5)	no alteración	pérdida de un cromosoma 17
13439	no alteración	dinucleótido CpG	no alteración
13463	codón 72 (exón 4) codón 366 (exón 10)	NA	no alteración
13643	no alteración	NA	delección de 1 alelo
13818	codón 72 (exón 4)	no alteración	NA
14183	codón 72 (exón 4)	NA	no alteración
15047	codón 72 (exón 4)	dominios CCWGG	NA
15295	codón 72 (exón 4)	NA	NA
15310	no alteración	dominios CCWGG	NA
15736	codón 72 (exón 4)	NA	no alteración
15808	codón 72 (exón 4) codón 366 (exón 10)	NA	no alteración
15895	no alteración	dinucleótido CpG dominios CCWGG	NA
15898	codón 72 (exón 4) codón 179 (exón 5) codón 213 (exón 6)	dinucleótido CpG dominios CCWGG	no alteración
16039	no alteración	dominios CCWGG	no alteración
16074	no alteración	dominios CCWGG 3	copias del gen
16166	mutación exón 1	NA	NA
16444	codón 72 (exón 4)	NA	no alteración
17007	codón 213 (exón 6)	NA	3 copias del gen

Estudio del efecto del juego de la pelota a mano sobre el sistema musculoesquelético de la mano

S. Amillo

Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Universidad de Navarra.

FUNDAMENTO

La pelota constituye un deporte de golpeo directo de una pelota que pesa entre 90 y 106 gramos y en ocasiones alcanza velocidades superiores a los 100 km/h sobre la mano. El "clavo" corresponde a un dolor de tipo puntiforme, penetrante, que aparece por una presión muy localizada situada por delante de los dedos segundo y tercero, más frecuentemente en los espacios interdigitales como consecuencia de la práctica de la pelota a mano.

El objetivo del trabajo es establecer la etiopatogenia del "clavo".

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de las manos de 40 pelotaris varones afectados de "clavo" y 20 varones cuyas manos no estuvieran sometidas a trabajo físico habitual y no practicaran pelota a mano como grupo control.

El protocolo consistió en un cuestionario, examen físico, radiografías en proyecciones anteroposterior y oblicua y ecografía de ambas manos. Se realizó resonancia magnética de la mano dominante en 20 casos. Se dividió la mano en 5 regiones para localizar el dolor (A, B1, B2, C1 y C2).

RESULTADOS

Categoría: 23 aficionados y 17 profesionales. La edad media fue de 22,4 años (rango 17 a 37 años). Mano dominante: 33 derecha y 7 izquierda, aunque todos usaban ambas manos durante el juego. Posición en el campo: 18 delanteros y 22 zagueros. Durante la última temporada habían disputado una media de 45,3 partidos oficiales (rango 15 a 90). La edad media al inicio de la actividad deportiva fue de 8,4 años (rango 6 a 14) con un período medio de actividad de 15 años (rango 5 a 31). Se localizaron 40 lesiones principales y 15 secundarias etiquetadas como "clavos". El 85% de las lesiones principales se encontraban en la mano dominante.

El 67,5% se situaban en el área B2 y el 32,5% en la B1. Las lesiones secundarias se localizaron en la zona A en el 6,5%, en la B1 en el 60%, en la B2 en el 26% y en la C en el 6,5%.

Clasificación de las lesiones ecográficas:

- Tipo 0: sin cambios ecográficos (5%).
- Tipo I: cambios difusos de la almohadilla grasa palmar (25%).
- Tipo II: cambios focales de la almohadilla grasa palmar (50%).
- Tipo III: colección focal en la almohadilla grasa palmar (7,5%).
- Tipo IV: lesiones organizadas (12,5%).

Existió concordancia en cuanto a localización, extensión y características de la lesión entre la ecografía y la resonancia magnética. No existieron lesiones radiológicas en la zona de dolor.

CONCLUSIONES

El "clavo" es una lesión traumática localizada en la almohadilla grasa palmar y consiste en la formación de cicatrices fibrosas dolorosas secundarias a hematomas. Hay que incidir en su prevención mediante la correcta colocación de las protecciones y el estudio de nuevos materiales. La ecografía es el método con mejor coste-beneficio tanto para el diagnóstico como el seguimiento de la lesión. Debe evitarse el masaje intenso en las fases iniciales y favorecer la reabsorción del hematoma mediante la aplicación de frío, pomadas de heparina y medidas físicas como ultrasonidos o láser. La cirugía se reserva para casos crónicos con muy buenos resultados. La reincorporación a la práctica deportiva debe demorarse hasta que el cuadro se encuentre resuelto.

Mecanismos moleculares implicados en la hiperhomocisteinemia asociada a la cirrosis hepática y el efecto pro-fibrogénico de la homocisteína

E.R. García-Trevijano, J.A. Rodríguez, C. Berasáin, J.M. Mato, M.A. Ávila

División de Hepatología y Terapia Génica. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Fundamento. El hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de la metionina. Este aminoácido es metabolizado a homocisteína tras su conversión en S-adenosilmetionina y S-adenosilhomocisteína. Según las necesidades celulares de metionina, la homocisteína puede a su vez ser remetilada a metionina, o entrar en la ruta de la trans-sulfuración para contribuir a la síntesis de glutatión, el principal antioxidante celular. Además en el hígado también es metabolizada la homocisteína que proviene del resto de los tejidos del organismo. En situaciones de daño hepático crónico, como en la cirrosis hepática, las funciones de este órgano se ven comprometidas. El metabolismo de la metionina es uno de los procesos que se alteran en el hígado enfermo. Las consecuencias de un defectuoso metabolismo de este aminoácido son múltiples, dado el papel central que juega la S-adenosilmetionina en las reacciones de transmetilación. Datos obtenidos en modelos experimentales de daño hepático sugerían que el metabolismo hepático de la homocisteína también se veía comprometido en situaciones de daño hepático crónico.

Material y métodos. Este trabajo se ha realizado empleando biopsias hepáticas de pacientes cirróticos, controles sanos, células de músculo liso vascular humano y hepatocitos de rata en cultivo primario y una línea de células estelares hepáticas de rata. La homocisteína se determinó por HPLC. Los estudios de expresión génica se realizaron por RT-PCR semicuantitativa y *Northern blot*. El estudio de *differential display* de mRNA se realizó por técnicas descritas en la literatura.

Resultados y conclusiones. En el presente trabajo hemos determinado los niveles plasmáticos de homocisteína en 26 pacientes con cirrosis hepática de distinta etiología (hepatitis B, C y alcohol). Los niveles circulantes de homocisteína fueron significativamente superiores en los pacientes cirróticos, comparados con controles sanos ($17,0 \pm 2,0$ mM en cirróticos vs $8,1 \pm 0,9$ mM en controles). En estos pacientes

hemos estudiado la expresión en el hígado de los principales genes implicados en el metabolismo de la homocisteína: la betaina-homocisteína metiltransferasa y la metionina sintasa, implicados en la remetilación de la homocisteína a metionina, y la cistationina b-sintasa, primer paso de la ruta de la trans-sulfuración. La expresión de estos genes está sustancialmente reducida en los pacientes cirróticos. Esta observación contribuye a explicar la hiperhomocisteinemia asociada a la cirrosis.

Por otra parte los mecanismos de los efectos patológicos de la hiperhomocisteinemia son poco conocidos. Para profundizar en este aspecto hemos realizado un estudio de la expresión génica en células de músculo liso vascular cultivadas en presencia de distintas concentraciones de homocisteína. Este estudio se realizó empleando la técnica conocida como *differential display* de mRNA, y nos ha permitido identificar un nuevo gen diana de la homocisteína: el factor tisular inhibidor de metaloproteinasas-1 (TIMP-1) (Figs. 1 y 2). Esta proteína secretoria juega un papel esencial en la modulación de la síntesis de la matriz extracelular, al ser capaz de inhibir a las metaloproteinasas que degradan la misma. Esta observación se extendió también a otros tipos celulares, como los hepatocitos y las células estelares hepáticas. En estas últimas hemos observado que la homocisteína es capaz de inducir también la expresión del gen $\alpha 1(I)$ procolágeno, principal componente de la matriz extracelular (Figs. 1 y 2). Estas observaciones constituyen un avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la lesión vascular inducida por la homocisteína e identifican el TIMP-1 como un posible marcador circulante de la misma. La relevancia de estos datos también se puede extender a la posible participación de los niveles elevados de homocisteína en el inicio del desarrollo de la fibrosis hepática, al inducir simultáneamente la expresión del $\alpha 1(I)$ procolágeno y del TIMP-1, inhibidor de las colagenasas que degradan la matriz extracelular.

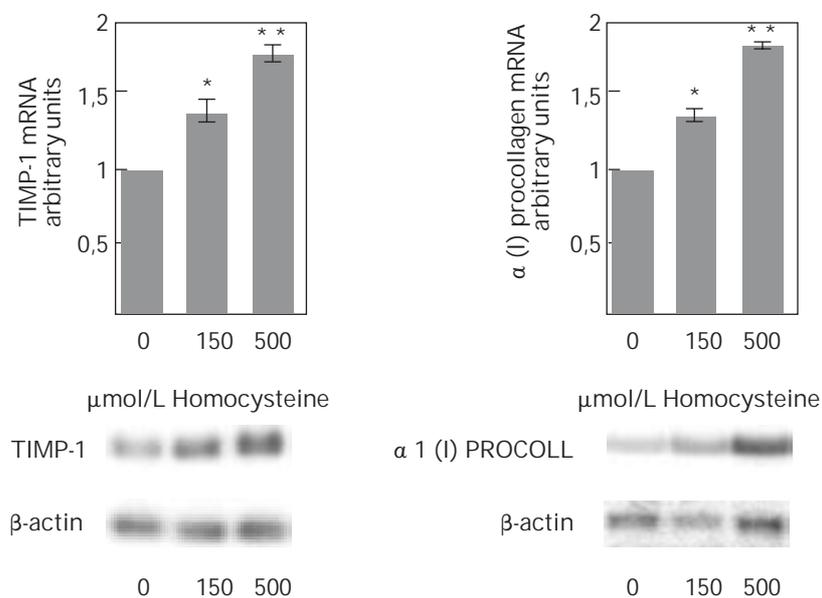


Figura 1. Inducción de la expresión de TIMP-1 y α 1(I) procolágeno por la homocisteína. (A) Análisis por Northern blot de la expresión de TIMP-1 en células estelares de hígado de rata. (B) Inducción dosis-dependiente de la mRNA del α 1(I) procolágeno por tratamiento con homocisteína en células estelares de hígado de rata.

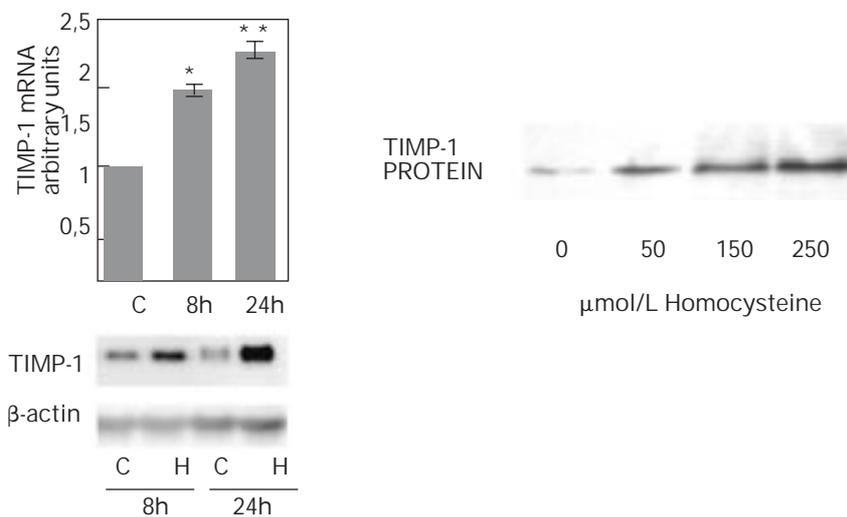


Figura 2. Inducción de la expresión de TIMP-1 y α 1(I) procolágeno por la homocisteína. (C) Efecto de la homocisteína (500 mM) sobre la expresión de TIMP-1 en hepatocitos de rata en cultivo primario a diferentes tiempos de tratamiento. (D) Detección de la proteína TIMP-1 en el medio condicionado de células de hepatoma HepG2 tratadas con distintas concentraciones de homocisteína durante 24 horas.

Detección y caracterización del deterioro cognitivo leve en atención primaria. El diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular

M.D. Villar

Centro de Salud Casco Viejo. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona

FUNDAMENTO

Los estudios epidemiológicos de demencia realizados con métodos "puerta a puerta" demuestran que la prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias seniles aumentan exponencialmente con la edad. El número de casos nuevos cada año va desde 5 por cada mil habitantes en los grupos de 70-74 años de edad hasta 30 a 50 casos nuevos cada mil habitantes en los mayores de 80 años.

Es preciso por tanto diseñar un protocolo para detectar el deterioro cognitivo de forma precoz y evaluar los costes de aplicar un programa en Atención Primaria dirigido al estudio de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objetivo de investigar la incidencia de deterioro cognitivo y demencia se planteó un programa para seguimiento longitudinal de una cohorte de personas de 70 y 71 años de edad pertenecientes a un centro de salud de Pamplona.

A todos los participantes se les aplicó un protocolo que incluyó el registro de antecedentes personales y familiares, hábitos de salud, tests para valoración cognitiva y obtención de una muestra de sangre para realizar análisis de tipo bioquímico y determinación del genotipo APOE.

Un año después se realizó una segunda evaluación. Se consideró como declinar cognitivo la pérdida de uno o más puntos en los tests Mini-mental o Mini-mental extendido.

RESULTADOS

Aceptaron participar 248 personas de las cuales 109 (43,9%) eran hombres y 139 (56,1%) mujeres. La edad media, de acuerdo con el diseño del estudio fue de 71,5 años. Cuarenta y ocho (20,3%) tenían menos de 6 años de escolaridad; 144 (59,7%) entre 6 y 11 años de escolaridad y 48 (20,1%) 12 ó más años de educación formal.

Entre los antecedentes destaca que un 40,5% eran hipertensos; 11,8% diabéticos (con predominio entre las mujeres) y 10,5% habían sufrido algún tipo de accidente cerebrovascular. Además, 5,7% habían tenido angor y 3,7% infarto de miocardio.

Ciento diecinueve sujetos (48,5%) se quejaban de alteración de memoria, que fue confirmada por un familiar o informador en 65 (63,5%).

La comparación de los sujetos con puntuaciones bajas en el test Mini-mental y los sujetos con puntuaciones normales, no demostró relación con ninguno de los factores de riesgo salvo el nivel de educación.

El hecho de ser portador de uno o dos alelos e4 del gen de la apolipoproteína E tampoco es un factor de riesgo para deterioro cognitivo en esta población tras un año de seguimiento.

Cincuenta personas (20% de los participantes) fueron evaluadas por un neurólogo siguiendo un protocolo de estudio neurológico y neuropsicológico informatizado (programa EXPERIADEM).

Se comprobó que los cambios en la puntuación de una prueba de tipo cognitivo general como es el Mini-mental, se traducen en una disminución significativa del rendimiento en los tests neuropsicológicos más específicos para diferentes funciones superiores.

Estas variaciones son de considerable relevancia clínica y confirman la eficacia del método diseñado para evaluar precozmente el declinar cognitivo.

Los resultados de esta investigación permiten proponer el siguiente protocolo de evaluación en Atención Primaria para los pacientes ancianos con quejas subjetivas de memoria (Fig. 2):

a. Revisar los antecedentes patológicos y hábitos de salud, anotando todos los fármacos que esté tomando (valorar si alguno de ellos tiene efectos "cognitivos").

b. Realizar un test cognitivo general (Mini-Mental-State), un test de memoria (CERAD) y una valoración de las actividades de la vida diaria (escala de Lawton y Brodie).

c. Si los resultados son claramente patológicos, debería remitirse al paciente para estudio neurológico detallado. Pueden realizarse en Atención Primaria análisis de sangre generales incluyendo vitamina B12, folatos, TSH y T4, si bien estos análisis

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CONCEDIDOS DPTO. DE SALUD

- lisis pueden formar parte del protocolo de evaluación especializada.
- d. Si los resultados del test cognitivo general y de memoria son normales o la clínica es sugestiva, debe evaluarse la existencia de síntomas de tipo depresivo (escala de Yesavage), en cuyo caso puede estar indicada una valoración por psiquiatría o un tratamiento antidepressivo.
- e. Independientemente de la respuesta a un posible tratamiento, convendrá realizar un control de las pruebas cognitivas con un intervalo de un año aproximadamente (o antes si hay cambios clínicos o se añaden nuevos síntomas o nuevas quejas).
- f. En los casos dudosos debería consensuarse entre el equipo de Atención Primaria y los especialistas de Neurología correspondientes la actitud a seguir.
- g. En todos los casos debe evaluarse la presencia de factores de riesgo vascular y la presencia de signos o síntomas neurológicos que sugieran enfermedad degenerativa (Parkinson, PSP, etc.) y los antecedentes familiares. Cuando éstos son relevantes (antecedentes de enfermedad de Alzheimer u otra demencia en los padres o hermanos) conviene realizar una evaluación neurológica detenida para poder llegar al diagnóstico en las fases tempranas, o en caso de normalidad, evitar la angustia que pueda generar el temor a padecer estos procesos.

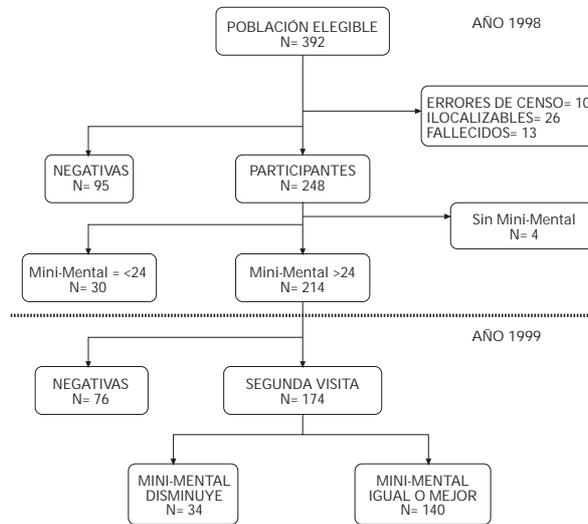


Figura 1. Diagrama del estudio.

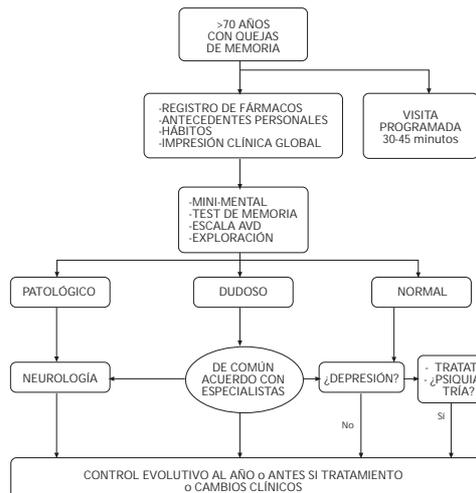


Figura 2. Esquema del protocolo recomendado.

Aplicación clínica de la PET como marcador de respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con quimioterapia

M.J. García Velloso, O. Fernández Hidalgo*, E. Villafranca*, A. Crespo, J. Rodríguez Rodríguez*, L. Villar, J. Cortés*, J.A. Richter

Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

* Departamento de Oncología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

INTRODUCCIÓN

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es un procedimiento de diagnóstico por imagen que permite el estudio *in vivo* del metabolismo del paciente. Requiere la administración de un radiotrazador, siendo la 2-[¹⁸F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) la molécula más utilizada. El metabolismo de la FDG en el tejido tumoral se basa en el aumento de la glicólisis en las células malignas respecto a los tejidos sanos descrito por Warburg, premio Nobel en 1930. Debido a esta característica la FDG permite detectar las lesiones tumorales con aumento del metabolismo glicolítico antes de que los cambios en la estructura sean visibles con otras técnicas diagnósticas. La aplicación clínica en la estadificación y el seguimiento de pacientes con cáncer de mama es creciente, existiendo escasas referencias en la literatura sobre su utilidad clínica en la monitorización de la respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Los métodos habituales disponibles para determinar el grado de respuesta se basan fundamentalmente en las variaciones de tamaño del tumor, medido a través de la exploración clínica, mamografía, ultrasonidos y TAC. No obstante, estas técnicas presentan limitaciones tanto para establecer el diagnóstico diferencial entre respuesta y cambios tisulares fibróticos o necróticos como para valorar de forma precoz la eficacia del tratamiento. En los tejidos neoplásicos el metabolismo glicolítico se encuentra incrementado de forma proporcional al grado de diferenciación tisular, así como al número de células tumorales existentes. La PET con FDG, es una técnica de imagen que aporta información metabólica y funcional, con una utilidad contrastada en la estadificación del cáncer de mama así como en la detección de enfermedad recurrente, y según estudios preliminares recientes, puede ser válida para la monitorización de la respuesta a tratamientos quimioterápicos. La exploración PET-FDG basa su criterio diagnóstico de enfermedad en el aumento patológico de captación de FDG, determinando de forma semicuantitativa mediante el SUV (*Standard Uptake Value*) el decremento del mismo tras la administración de la quimioterapia.

Este estudio fue diseñado para establecer la utilidad de la PET-FDG en la valoración de respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama avanzado, estudiando la aportación de los métodos semicuantitativos (SUV) en la evaluación del metabolismo tumoral durante el tra-

tamiento, utilizando la respuesta histopatológica del tumor como estándar de referencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han valorado prospectivamente 5 mujeres con carcinoma ductal infiltrante de mama avanzado que fueron incluidas en un protocolo de quimioterapia neoadyuvante. La media de edad fue 40 años, con un rango de 18-64 años. Todas las pacientes fueron evaluadas con historia clínica, exploración física, mamografía, ecografía mamaria con punción-microbiopsia, TAC toraco-abdominal y FDG-PET. Durante el tratamiento se realizaron 3 estudios PET-FDG: tras el primer ciclo de quimioterapia, inmediatamente antes del comienzo del segundo ciclo y tras finalizar el último ciclo. El proyecto fue aprobado por la Comisión de Investigación Clínica del centro, y se obtuvo consentimiento informado en cada paciente.

Protocolo FDG-PET

Las imágenes fueron obtenidas en un tomógrafo SIEMENS ECAT EXACT HR+. Este equipo permite obtener, con 32 planos directos y 31 cruzados, 63 imágenes transaxiales simultáneas cubriendo un campo axial de 15,5 cm, con una resolución transaxial en modo 2D de 4,46 mm y axial de 4,51 mm FWHM en el centro. Las pacientes fueron instruidas para mantener un período de ayunas mínimo de 6 horas, siendo animadas a beber agua para favorecer una buena hidratación. Se administraron 10 mg de Tetracepam v.o. 30 minutos antes de la inyección del radiofármaco, para reducir la captación de éste por estructuras musculares. Se obtuvieron determinaciones de glucemia para conseguir el rango óptimo de valores (≤ 110 mg/dl) durante la incorporación del radiofármaco. La síntesis de ¹⁸FDG se llevó a cabo según el método de Hamacher y col modificado obteniéndose finalmente una solución estéril y apirógena de ¹⁸FDG que se inyectó a las pacientes por una vía venosa periférica, con una dosis aproximada de 370 MBq. La adquisición de imágenes comenzó a los 45 minutos de la inyección de ¹⁸FDG. Se adquirieron imágenes de varios campos, de 15 minutos cada uno, explorando desde la región del cuello hasta la pelvis. Las imágenes fueron reconstruidas usando un filtro Hann con frecuencia de corte 0,4 y zoom 1,5 en matriz de 128x128 y fueron presentadas en los planos coronal, axial y sagital e interpretadas visualmente por dos especialistas en Medicina Nuclear. Se valoró la presen-

cia de focos con aumento patológico de metabolismo de FDG. Los focos con aumento de metabolismo de FDG, fueron interpretados como positivos para enfermedad tumoral. Para cuantificar dichas imágenes se revisaron los planos transaxiales y se seleccionó el plano que mejor demostraba el foco hipermetabólico, delimitando una región de interés (ROI) dentro de sus contornos en la imagen corregida por atenuación. Para

el cálculo del SUV (*Standard Uptake Value*) se utilizó la siguiente fórmula: $SUV = \text{Concentración de la ROI (mCi/g)} / \text{Dosis inyectada mCi} / \text{Peso paciente (g)}$.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los datos clínicos y patológicos de las 5 pacientes, siendo el tumor bilateral en una paciente.

Tabla 1. Datos clínicos.

ID	Edad	Mama	AP	Estadio Clínico	Cirugía	Estadio Quirúrgico	Respuesta Histopatológica
1	64	D	CDI	T2N1	MRM	TxN1	RP
2	43	I	CDI	T3N1	MRM	T3N1	RP
3	45	I	CDI	T2N1	MRM	T2N1	RP
4	18	D	CDI	T2N1	MRM	T2N1	RP
5	31	D	CDI	T2N1	MRM	T2N1	RP
		I	CDI	T3N2	MRM	T3N2	RP

AP: Tipo histológico; L: RP: Respuesta parcial.

En la tabla 2 se describen los datos del análisis semicuantitativo (SUV_{max}) realizado en el tumor primario en los 4 estudios PET-FDG seriados realizados. Inicialmente todas las pacientes presentaban captación focal patológica, moderada o intensa, en el estudio PET-FDG, con un rango amplio en los valores de SUV (2,91 – 8,25). Al final del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, en todas las pacientes se constató respuesta parcial mediante PET-FDG con captación positiva en todos los tumores (rango 1,03 – 3,02).

Tabla 2. Datos del análisis semicuantitativo en tumor primario.

ID	SUV-1	SUV-2	SUV-3	SUV-4
1	2,91	1,56	1,24	1,44
2	3,89	3,14	1,89	1,21
3	7,40	4,85	2,50	1,91
4	8,25	5,91	3,77	1,93
5-D	3,83	3,43	2,36	1,03
5-I	5,37	4,40	4,10	3,02

En la tabla 3 se describen los datos del análisis semicuantitativo (SUV_{max}) realizado en las metástasis ganglionares, en los 4 estudios PET-FDG seriados realizados. Inicialmente todas las pacientes presentaban en el estudio PET-FDG captación axilar focal patológica, moderada o intensa, con un rango amplio en los valores de SUV (1,38 – 8,70). Al final del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, en todas las pacientes se constató respuesta parcial mediante PET-FDG con captación positiva (rango 0,61 – 1,60).

Tabla 3. Datos del análisis semicuantitativo en metástasis ganglionares.

ID	SUV-1	SUV-2	SUV-3	SUV-4
1	1,45	0,78	0,73	0,97
2	2,36	2,61	1,68	0,91
3	8,70	5,10	2,60	1,60
4	1,76	1,53	1,27	1,09
5-D	2,09	1,93	1,17	0,71
5-I	1,38	1,13	0,97	0,61

Valoración de la masa ósea y de sus marcadores genéticos en niñas y adolescentes afectas de trastornos de la conducta alimentaria

A. Díez Suárez*, C. Azcona*, A. Patiño**, C. Soutullo***

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra.

** Laboratorio de Pediatría Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra.

*** Unidad de Psiquiatría Infantil. Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra.

INTRODUCCIÓN

La osteopenia en los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) es una complicación importante debido al riesgo posterior de padecer osteoporosis y fracturas.

Los factores que se han implicado en la etiología de la disminución de la masa ósea (MO) en estas pacientes son diversos: restricción en el aporte de calcio y vitamina D, amenorrea prolongada, alteraciones hormonales en el eje GH-IGF-1, en las hormonas tiroideas e hipercortisolemia.

Los factores genéticos determinan, según algunos estudios, hasta el 70-80% de la MO. Se han relacionado varios genes con la adquisición de la MO, como el gen del receptor de la vitamina D (VDR), el gen del colágeno Ia1 (COL-Ia1) y el gen del receptor de estrógenos (ER).

La MO puede estimarse por medio de diferentes técnicas, las más comúnmente utilizadas son la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) y la osteosonografía.

Nuestros objetivos fueron: valorar la masa ósea mediante DEXA y osteosonografía (US) en niñas y adolescentes con TCA; correlacionar los datos obtenidos mediante DEXA con los obtenidos por US; e identificar los polimorfismos del gen VDR, COL-Ia1 y ER.

MÉTODOS

Se incluyen en el estudio 65 niñas y adolescentes afectas de TCA. Como grupo control se realiza tipaje genético en 73 individuos sanos. Las determinaciones de MO se realizan mediante DEXA a nivel lumbar (HOLOGIC QDR 4500-W Elite, Hologic, Waltham, MA) y osteosonografía (DBM Sonic-1200, IGEA, Carpi, Italia) en la metáfisis distal de las falanges proximales del 2º al 5º dedo de la mano no dominante. Se extrae ADN de sangre periférica y se obtienen los genotipos para los marcadores del VDR, COL-Ia1 y ER. Se llevan a cabo mediciones antropométricas y se cuantifica el grado de actividad física y la ingesta diaria de calcio y vitamina D mediante una encuesta.

RESULTADOS

La edad de nuestras pacientes en el momento de la determinación de la MO es de 17,83 años (17,11/18,55) y el IMC -1,64 SDS (-2,03/-1,25). El tiempo medio de evolución de la enfermedad es de 3 años (AIC: 4). El tiempo de amenorrea es de 8 meses (AIC: 14). El consumo de calcio y de vitamina D se encuentran por debajo de las ingestas recomendadas ($p = 0,01$ y $p < 0,001$).

Las pacientes con TCA presentan una MO disminuida tanto si se realiza la medición mediante DEXA en las vértebras lumbares (-0,88 SDS; -1,28/-0,46), como si se emplea la US (-0,97 SDS; -1,82/-0,13), ambos valores son inferiores a los de la población normal ($p < 0,001$ y $p = 0,024$). No se obtuvo una correlación estadísticamente significativa entre los valores de MO medidos mediante DEXA y US ($r = -0,25$; $p = 0,234$).

Existe una correlación positiva entre la MO y el IMC-SDS ($r = 0,43$; $p = 0,014$). Sin embargo, si se determina la MO mediante US, la correlación obtenida IMC-SDS es negativa ($r = -0,38$; $p = 0,007$ y $r = -0,32$; $p = 0,024$). La MO determinada por DEXA y el tiempo de amenorrea se correlacionan de forma negativa ($r = -0,57$; $p = 0,005$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos de las pacientes afectas de TCA en relación con el grupo control, ni tampoco en las pacientes con MO normal frente a las que padecen osteopenia.

CONCLUSIONES

Nuestro grupo de niñas que padecen trastornos de la conducta alimentaria tienen una masa ósea disminuida, y que esta situación se relaciona con el grado de desnutrición y con el tiempo acumulado de amenorrea. El consumo de calcio y de vitamina D se encuentra por debajo de los valores recomendados, aunque no se correlaciona con el grado de osteopenia. La osteosonografía no parece ser un buen método de medición en las pacientes más delgadas, ya que sobrestima los valores de MO. Por el momento no se han detectado diferencias en cuanto a la distribución de los genotipos para los marcadores del VDR, COL-Ia1 y ER.

Estudio de la prevalencia de anticuerpos contra la tos ferina en la población adulta navarra. Aplicación a la mejora de la pauta de vacunación y a la prevención de epidemias

G. Martínez de Tejada*, A. Chávarri, A. Medarde, R. Díaz, J. Domingo, M.L. Ayape, N. Vergara

* Departamento de Microbiología. Universidad de Navarra. Pamplona.

Fundamento: La tos ferina es una enfermedad respiratoria aguda causada por *Bordetella pertussis*, una bacteria gram negativa que infecta exclusivamente al ser humano. A pesar de la disponibilidad de una vacuna muy eficaz, en el año 2000 murieron 296.000 personas de tos ferina según el *World Health Report* de la OMS. La inmunidad conferida por la vacuna contra la tos ferina -que se administra a los niños a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad- disminuye notablemente con el tiempo hasta llegar a ser prácticamente nula en la adolescencia. Por ello, los adolescentes y los adultos son altamente susceptibles a esta enfermedad y, aunque contraen una forma más leve de tos ferina que raramente se diagnostica, pueden contagiar eficazmente al grupo de edad donde la enfermedad es más grave: los niños que no han completado su calendario vacunal. Debido a la baja sensibilidad del diagnóstico directo de la tos ferina y a la frecuente aparición de casos subclínicos en adultos, es muy probable que la incidencia notificada (1,6/100.000 en el año 2001) sea muy inferior a la real. Si esto fuera así sería necesario recomendar la reinmunización de la población adolescente para prevenir la aparición de epidemias como las que se han producido en los últimos años en países desarrollados (EE.UU., Holanda, Suiza y otros) con tasas de vacunación al menos tan elevadas como la de Navarra y para poder erradicar esta enfermedad en el futuro de nuestra comunidad. En este estudio nos proponemos determinar la prevalencia serológica de la tos ferina en una muestra representativa de la población navarra adulta empleando técnicas de enzoinmunoensayo (ELISA), que han demostrado ser muy sensibles y específicas.

Material y métodos: Mediante ELISA indirecto se determinó el nivel de IgG frente a la toxina pertúsica (PT) -un antígeno específico de *B. pertussis*- en 1.068 sueros representativos de la población navarra adulta (18-65 años). Los sueros que resultaron positivos se analizaron también en busca de anticuerpos frente a otros dos antígenos de *B. pertussis*: hemaglutinina filamentosa (FHA), y pertactina (PRN). Los sueros se obtu-

vieron de donantes sanos de los Bancos de Sangre de Pamplona y Tudela (Servicio Navarro de Salud). Para confirmar que los sueros positivos provenían de individuos que habían sufrido tos ferina recientemente se determinó el nivel de IgG anti-PT en una segunda muestra de suero tomada entre 12 y 18 meses después de la primera. Los sueros positivos se analizaron mediante *Western Blot* usando sueros de pacientes con tos ferina diagnosticada clínicamente como control positivo.

Resultados: El 2,4% de los sueros contenía más de 100 unidades de ELISA (UE)/ml (Tabla 1) lo que, según un reciente estudio, sugiere que esos individuos han padecido tos ferina en los últimos 12 meses. La seropositividad para FHA y PRN de esos sueros se correlacionó con la seropositividad para PT, lo que confirma la especificidad de la detección serológica. Además, en todos los casos positivos analizados se detectó un descenso en el nivel de IgG anti-PT en una segunda muestra analizada entre 12 y 18 meses después de la primera. El análisis mediante *Western Blot* confirmó que los sueros positivos (IgG anti-PT > 100 UE/ml), a diferencia de los negativos, reconocían numerosos antígenos de *B. pertussis* (Fig. 1). No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de anticuerpos anti-PT, ni entre sexos, ni entre grupos de edad. Sin embargo, la prevalencia de este tipo de anticuerpos en Navarra Media fue significativamente mayor ($p < 0,01$) que en el resto de zonas geográficas.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la incidencia de la tos ferina en la población adulta de Navarra es de 2.400 por 100.000 habitantes, es decir 1.500 veces superior a la incidencia oficial en el año 2001 y aproximadamente el doble de la incidencia de la gripe ese mismo año en Navarra. Se demuestra la necesidad de administrar dosis de refuerzo de la nueva vacuna antitosferínica acelular a los adolescentes para prevenir la infección, evitar la transmisión a la población susceptible y minimizar el riesgo de epidemias. Se propone que esta reinmunización se realice a los 14 años coincidiendo con la vacunación antitetánica.

Tabla 1. Clasificación (%) de la población adulta de Navarra de acuerdo a su nivel sérico de IgG anti-PT (toxina pertúsica) medido en unidades de ELISA por ml (UE/ml).

Edades	De 18 a 24 años			De 25 a 34 años			De 35 a 44 años			De 45 a 54 años			De 55 a 64 años			TOTAL		
	Varón	Mujer	%	Varón	Mujer	%												
≥100	0,28	0,37	0,7	0,09	0,37	0,5	0,47	0,00	0,5	0,09	0,19	0,3	0,28	0,28	0,6	1,22	1,22	2,4
75-99	0,00	0,09	0,1	0,37	0,19	0,6	0,47	0,09	0,6	0,28	0,19	0,5	0,19	0,28	0,5	1,31	0,84	2,3
50-74	0,47	0,56	1,0	0,66	1,03	1,7	0,47	0,56	1,0	0,47	0,56	1,0	0,56	0,37	0,9	2,62	3,09	5,6
25-49	1,22	1,69	2,9	2,90	1,87	4,8	2,34	2,81	5,1	2,15	1,59	3,7	1,22	1,40	2,6	9,83	9,36	19,1
<25	6,65	5,62	12,3	8,52	8,71	17,2	7,87	7,58	15,4	6,84	7,12	14,0	5,81	5,81	11,6	35,7	34,8	70,5

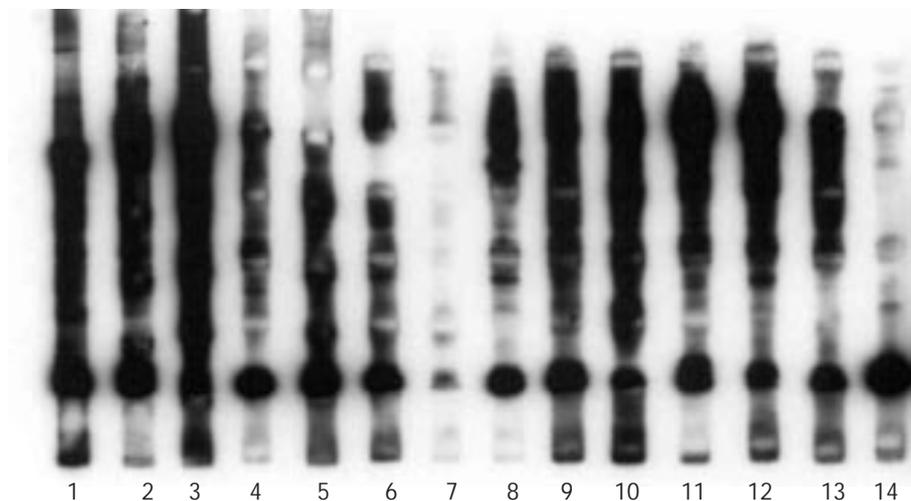


Figura 1. Análisis mediante Western Blot de algunos sueros representativos: sueros negativos (calles 7 y 14), sueros positivos (resto de las calles).

Proyecto Universidad Saludable. Fase I

M.J. Duaso, J. de Irala, N. Canga, I. Serrano, J. Santamaría, I. Aguinaga, P. Cheung

Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Navarra.

Unidad de Epidemiología y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Introducción. En España las limitaciones en el consumo de tabaco en los centros sanitarios, medios de transporte y determinados establecimientos públicos están aumentando. Sin embargo, la aplicación de estas medidas en el medio laboral es escasa. Esto es especialmente grave dado que la prevalencia del tabaquismo en España continúa siendo una de las más altas de los países europeos. Aunque los riesgos para la salud del fumador pasivo no son tan importantes como los del fumador activo, se ha estimado que el número de personas afectadas por la exposición al humo de tabaco ambiental es mucho mayor que el de afectados por cualquier otro agente ambiental de exposición regulada legalmente. Además, se ha demostrado que para muchas personas no fumadoras, la exposición al humo de tabaco ambiental (EHTA) en el lugar de trabajo excede a la exposición de cualquier otra fuente. La mayoría de las personas pasa la mitad de las horas en las que está despierto en el lugar de trabajo. Para un individuo que vive con no-fumadores el lugar de trabajo es la principal fuente de EHTA que

continuará durante 40-45 horas por semana los 45 años de su vida laboral.

Objetivos. El proyecto Universidad Saludable se propone promocionar estilos de vida saludables en la Universidad de Navarra. Se ha comenzado con el tabaquismo por su relevancia sanitaria. Los objetivos de este estudio son:

1. Evaluar la actual situación en relación con la prevalencia tabáquica, actitudes frente al tabaquismo y la exposición al humo ambiental entre los trabajadores de la Universidad de Navarra.

2. Anticipar el posible impacto que puede tener una política de restricción del consumo de tabaco en la Universidad.

3. Diseñar un protocolo para la implantación de una política de restricción del consumo de tabaco y ayuda en la cesación, de acuerdo con las necesidades de la comunidad universitaria y la teoría de los estadios de cambio.

4. Facilitar el cumplimiento de los Objetivos Específicos del Programa de Espacios sin Humo del Plan Foral de Acción sobre el Tabaco.

Métodos. Se realizó un estudio descriptivo transversal con los trabajadores de la Universidad de Navarra. Los sujetos participantes fueron escogidos al azar, con la ayuda de un listado de números aleatorios generados por el programa EpiInfo, y de una lista de empleados correspondiente a la guía telefónica de la Universidad donde están presentes la practica totalidad de los trabajadores. La población diana consistió en los 1.923 trabajadores del campus de Pamplona (se excluyeron los 1.438 empleados de la Clínica Universitaria de Navarra). Para la estimación del tamaño muestral se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: prevalencia esperada del 32,5%, precisión del 3%, error α de 0,05. Estos supuestos exigieron un tamaño muestral mínimo suficiente de 630 individuos. Se escogió una muestra de 641 sujetos. Los empleados seleccionados rellenaron un cuestionario validado que valoraba diferentes aspectos relacionados con el tabaquismo (prevalencia, exposición al tabaquismo ambiental, actitudes ante el tabaquismo en el trabajo y ante medidas restrictivas, dependencia a través del test de Fagerström y Estadios de Cambio de Prochaska). Para la determinación del tabaquismo ambiental en las cafeterías y en los vestíbulos de los diferentes edificios de la Universidad, se tomaron medidas en continuo con un monitor automático de partículas para el análisis de las fracciones PM₁₀, PM_{2,5} y PM₁.

Resultados. Cuatrocientos siete participantes contestaron el cuestionario, otros 62 fueron devueltos por ausencia de los interesados, dando una proporción de respuesta del 70,4%. La prevalencia de tabaquismo entre los empleados que han respondido es del 25,7%. Es algo mayor la prevalencia en hombres (26,8%) que en mujeres (24,6%). Se contactó por teléfono con los que no respondieron para valorar su *estatus* de tabaquismo y así acercarnos a la prevalencia real de fumadores en nuestro entorno. Incluyendo en el análisis el *estatus* de fumador de los 51 empleados contactados por teléfono, la prevalencia estimada es del 26,8%. El 73,6% de los fumadores presenta una dependencia mínima de la nicotina y el 59,6% se encuentra en el estadio de pre-contemplación.

El 46,1% de los que respondieron refieren que el humo de tabaco dentro de la universidad, les molesta a veces; mientras que el 24,2% refieren las mismas molestias a menudo. El 90,8% de los que respondieron afirmaron que el humo de tabaco es perjudicial para su salud y 57,6% piensan que trabajar en un ambiente con humo aumenta el riesgo de tener cáncer.

El 81,7% afirmaron que aceptarían una política más restrictiva que la actual (que consiste en la prohibición en bibliotecas y aulas). Esta proporción osciló desde el 59,2% en fumadores hasta el 89,3% en no fumadores. El 56,1% de los fumadores afirmaron preferir que los empleados lleguen a un acuerdo entre ellos sobre dónde y cuándo estaría permitido fumar mientras que el 52,4% de los no fumadores opinaban que fumar no debería estar permitido en el lugar de trabajo excepto en las áreas designadas a tal efecto. De modo global esta última opción fue la más escogida ya que casi la mitad (el 46,9%) la prefirieron (Tabla 1).

En cuanto a la exposición al humo de tabaco ambiental, 26,6% de los empleados que respondieron afirmaron estar expuestos más de 1 hora al día y 19,6% más de tres horas diarias. Los niveles de contaminación objetivados por el monitor automático de partículas sugieren un patrón de distribución similar en todas las cafeterías, siendo las mañanas el período en el que se registra una mayor acumulación de partículas. El tamaño de partículas predominante es el comprendido entre 2,5 y 10 μ m de diámetro y en todas ellas se apreciaron niveles medios diarios superiores a los límites establecidos por la legislación actual (Fig. 1).

Conclusiones. Existe un apoyo mayoritario de los empleados a favor del aumento de medidas restrictivas del tabaquismo. La prevalencia de fumadores en el estadio de pre-contemplación sugiere que debemos aumentar el conocimiento de los empleados sobre los efectos del tabaco. La medición de partículas en las distintas cafeterías y vestíbulos del campus demuestran en algunos casos, niveles altos pese a los sistemas de ventilación existentes. Todo lo expuesto, justifica las medidas que se están llevando a cabo en la Universidad de Navarra, en relación con el tabaquismo (desde mayo de 2001) cuyo objetivo fundamental es proteger la salud de toda la comunidad universitaria.

Tabla 1. Porcentaje de opciones referidas sobre una política más restrictiva del tabaco.

	Todos (n = 407)	No fumadores (n = 298)	Fumadores (n = 103)	χ^2
Aceptaría una política más restrictiva	81,7%	89,3%	59,2%	p < 0,001
Opción 1 Los empleados deben llegar a un acuerdo entre ellos sobre dónde y cuándo está permitido fumar.	31,7%	23,4%	56,1%	
Opción 2 Fumar debería estar prohibido en los lugares de concurrencia de personas. Los empleados no deberían estar autorizados a fumar en las reuniones de trabajo.	14,7%	15,2%	13,3%	p < 0,001
Opción 3 Fumar no debería estar permitido en ningún sitio en el lugar de trabajo excepto en las áreas designadas a tal efecto.	46,9%	52,4%	30,6%	
Opción 4 Fumar debería estar prohibido en toda la universidad, sin excepciones.	6,7%	9,0%	0,0%	

NOTAS INFORMATIVAS

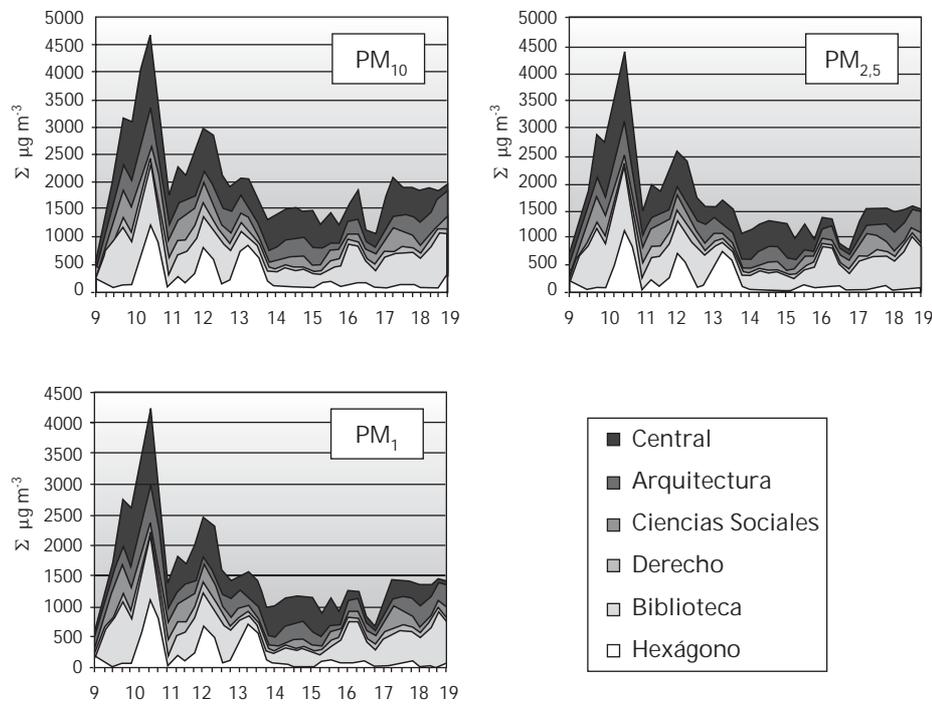


Figura 1. Niveles de partículas en $\mu\text{g m}^{-3}$.

Situación de los accesos vasculares en la población con insuficiencia renal crónica en Navarra

A. Purroy

Departamento de Nefrología. Clínica Universitaria. Pamplona

INTRODUCCIÓN

La introducción de los métodos de tratamiento sustitutivo de la función renal ha impuesto la posibilidad de seguir con vida a miles de enfermos con Insuficiencia Renal Crónica (IRC). En estos últimos años, y referente a la hemodiálisis, se ha ido produciendo un avance importante en los procesos de dialización con el desarrollo de muchas membranas de diálisis más biocompatibles y de mayor superficie. Lo mismo se puede decir de los monitores con más sofisticados métodos de control del proceso dialítico.

Para que el proceso de diálisis se desarrolle de forma óptima, es preciso contar con un sistema de acceso vascular adecuado.

Durante muchos años el interés por los accesos vasculares vino motivado por la permanencia de su permeabilidad. Sin embargo, cada vez somos más conscientes del papel decisivo que tienen en la calidad y, sobre todo, en la cantidad de diálisis que en definitiva nos condicionan la calidad de este proceso terapéutico. Además, hay que considerar la repercusión económica que tienen sobre el costo total del procedimiento. Hasta un 25% de las estancias hospitalarias de un enfermo en hemodiálisis se deben a complicaciones relacionadas con el acceso vascular. Un 20% total del costo de la diálisis (en el primer año hasta el 50%) está en relación con el acceso vascular.

En la actualidad se trata de desarrollar unos mejores accesos vasculares, con una mayor duración y unas

menores complicaciones junto con procedimientos que puedan predecir la generación de las complicaciones.

En el estudio se valoró la situación de los accesos vasculares en los enfermos con IRC en Navarra, incidiendo principalmente en:

- Descripción del estado de los accesos vasculares (tipo acceso, circunstancias de su realización, tipo de complicaciones, métodos de valoración, nuevos accesos vasculares, factores de riesgo vascular).
- Filiación de las circunstancias que condicionaron esa situación concreta.
- Determinación del flujo del acceso vascular mediante la técnica de la dilución (*Crit-line*).
- Determinación del grado de recirculación comparando el método de *Crit-line* con el de la glucosa.
- Definición de los factores que influyen en el flujo de los accesos medidos por el método de la dilución (tipo, tiempo, patología de base,...).
- Establecer protocolos u orientaciones de realización, conservación y corrección de los accesos vasculares en la Comunidad Foral, tanto para optimizar su uso como para disminuir el coste económico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó durante los meses de mayo a julio de 2001 incluyéndose a 136 pacientes que se encontraban en ese tiempo en programa regular de hemodiálisis en los distintos centros de la comunidad navarra, independientemente del tiempo que llevasen incluidos y del tipo de accesos que portaran. Estos pacientes se encontraban distribuidos de la siguiente manera:

- Hospital de Navarra: cuarenta y uno.
- Hospital Virgen del Camino y Hospital San Juan de Dios: cuarenta y nueve.
- Hospital Reina Sofía de Tudela: veintidós.
- Clínica Universitaria de Navarra: veintitrés.

Los estudios se realizaron en días consecutivos sin interrupción. Se desarrollaban durante las sesiones periódicas siempre en los primeros sesenta minutos del tratamiento. Las pruebas realizadas se extendían durante aproximadamente unos veinte a treinta minutos y consistían en la medida del flujo mediante el *Crit-line*, y de la recirculación mediante este mismo aparato y con el método de la glucosa.

También se efectuó una recogida de datos en relación con los antecedentes clínicos de cada paciente mediante la revisión de historias clínicas y la consulta con sus médicos responsables. Posteriormente, se suministró un cuestionario que cada paciente respondió individualmente, y se recogieron las características del tratamiento dialítico (duración, flujo de bomba,...). Todos los datos registrados han sido incluidos en una base Access y estudiados estadísticamente en SSPS.

RESULTADOS

La población es mayoritariamente masculina representando éstos el 62% del total, con una edad media de $63,4 \pm 15,3$. El paciente más joven tiene vein-

titrés años mientras que el de mayor edad tiene ochenta y nueve.

La causa de insuficiencia renal mayoritaria es la Nefroangioesclerosis con el 19,1% de los casos seguida de la causa metabólica (Diabetes mellitus) con el 17,6% y de la Glomerulonefritis con el 16,9%. Es destacable que no está filiado el origen de la enfermedad renal hasta en el 14% de los casos.

En la actualidad el 36% de los pacientes en terapia sustitutiva no pudieron elegir la técnica (diálisis peritoneal/hemodiálisis) estando representados con un 63% aquellos cuyo motivo de no elección fue la falta de información adecuada o desconocimiento.

El ingreso en diálisis se realiza de forma programada en el 83,1% del total. El tiempo medio en diálisis es de 53,82 meses. En el momento del estudio uno de los pacientes llevaba en terapia sustitutiva renal 282 meses. El 16,2% había estado trasplantado alguna vez.

Respecto al tipo de accesos vasculares, el 56,6% en el momento del estudio eran fistulas y el 11% prótesis. El primer acceso vascular es la fistula nativa en el 47,1% de los casos. En la población estudiada el 43,4% sólo había poseído fistula, el 22,8% sólo catéter y el 33,8% han tenido ambos. El 72,2% de las fistulas realizadas son de Cimino-brescia. En orden de importancia le sigue la húmero-cefálica con un 13,3%. La duración de las fistulas es de 1.247 días. Los catéteres presentan una supervivencia de 581 días. En el 77,4% de las veces su localización es la vena yugular interna derecha seguida de la vena femoral derecha en el 11,2%.

Los catéteres presentan mayor flujo que las fistulas. (Tras las medidas realizadas se objetiva que el promedio de los flujos de los accesos es de 1.631,15 ml/min siendo de $1.376,73 \pm 788,18$ ml/min en las fistulas y de $2.024,69 \pm 1.028,81$ ml/min en los catéteres). Así mismo, el promedio de las presiones venosas centrales es menor en los catéteres (es de $149,39 \pm 34,52$ ml/min en las fistulas y de $143,29 \pm 40,55$ ml/min en los catéteres).

Apenas existe recirculación en los accesos siendo la media de esta $2,62 \pm 10,23$ ml/min.

Respecto a la comorbilidad, el 73,5% de los enfermos presenta hipertensión, el 47,8% hipertrofia ventricular izquierda, 18,4% arritmias, 23,5% valvulopatías, 9,6% accidente cerebro vascular, 23,5% polineuropatías, 20,6% diabetes, 22,8% hipercolesteronemia, 33,8% hiperuricemia, 32,4% hiperparatiroidismo, hábito tabáquico el 30,9% y el 70,6% no realiza ningún tipo de ejercicio físico.

Finalmente, se compararon los métodos de medida con el análisis de Bland y Altman. Este es un método estadístico que compara las diferencias de las medidas entre los dos métodos con la media de las medidas de los dos métodos. Así responde a la pregunta de si las medidas difieren sistemáticamente del cero y de cuánto varían las diferencias.

CONCLUSIONES

1. Al realizar el método de comparación de métodos Bland y Altman el intervalo de confianza de la media de las diferencias incluye el cero de lo que podemos deducir que no existen diferencias entre las medidas de ambos métodos.

NOTAS INFORMATIVAS

- Sin embargo, al analizar la distribución de las mediciones puede observarse que con respecto a la recirculación, el método de la glucosa es más sensible debido a que es capaz de detectar recirculaciones menores al cuatro por ciento.
- Los catéteres presentan mayor flujo que las fistulas.
- Así mismo, el promedio de las presiones venosas centrales es menor en los catéteres.
- La población en diálisis en su mayoría es de edad avanzada ($63,42 \pm 15,49$ años).
- Apenas existe recirculación en los accesos siendo la media de esta $2,62 \pm 10,23$ ml/min.
- El número de accesos por paciente es de $2,13 \pm 1,72$ en 52,9 meses.

Tabla 1. Características de los accesos vasculares.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Deriv. estándar
Nº accesos	136	1	11	2,24	1,76
Nº fistulas	106	1	6	1,69	1,12
Nº catéteres	86	1	6	1,47	0,92
Tiempo supervivencia 1º fistula	101	1	9.000	1.391,61	1.732,43
Tiempo supervivencia 2º fistula	36	1	4.830	826,27	1.118,43
Tiempo supervivencia 3º fistula	18	1	2.850	725,05	840,21
Tiempo supervivencia 4º fistula	5	180	3.960	1.218	1.575,30
Tiempo permeabilidad 1º catéter	50	1	2.400	467,88	610,64
Tiempo permeabilidad 2º catéter	13	30	960	500,76	381,12
Tiempo permeabilidad 3º catéter	5	60	540	246	196,03
Tiempo permeabilidad 4º catéter	2	30	270	150	169,70
Tiempo permeabilidad 5º catéter	2	90	210	150	84,85
<i>Valid N (listwise)</i>	1				

Pulsioximetría fetal. Métodos de valoración de la hipoxia fetal intraparto. Estudio comparativo con técnicas invasivas fetales acerca del bienestar fetal y su repercusión neonatal

I. Fernández Andrés, I. Martínez Montero

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

INTRODUCCIÓN

Una valoración precisa de la condición fetal a lo largo del parto es un problema importante en la práctica obstétrica diaria. La monitorización electrónica de la frecuencia cardiaca fetal (FCF) se introdujo en los años 60 sin una adecuada validación previa. Estudios randomizados posteriores no llegaron a demostrar el beneficio real de la monitorización a la auscultación intermitente de la misma. No se encontraron claras diferencias en el resultado neonatal directo ni en el seguimiento a largo plazo entre los dos grupos. Si que se encontró, sin embargo, un aumento en el número de intervenciones obstétricas en el grupo con monitorización electrónica. En la actualidad, se le reconoce un

descenso de la mortalidad perinatal debida a hipoxia fetal. Cuando esta técnica se combina con el estudio del equilibrio ácido-base (EAB) o Phmetría, la eficacia del control fetal mejora notablemente.

Sin embargo, pocas unidades obstétricas disponen de la posibilidad de realizar EAB, por lo que no es una técnica universalmente extendida. Una de las principales razones podría ser el hecho de que este estudio requiere un analizador de gases sanguíneos, el cual necesita un mantenimiento costoso y frecuente calibración. Otros añaden que es un método invasivo, molesto e incómodo para las pacientes. Otra desventaja añadida es que nos da una información puntual sobre el estado fetal, siendo necesaria la toma de

varias muestras para determinar una tendencia. Todo ello ha llevado a que la monitorización de la FCF sea utilizada en muchos sitios como única herramienta diagnóstica para valorar el bienestar fetal intraparto, en lugar de utilizarse como método de *screening* y asociar el EAB como método para verificar la oxigenación fetal.

La Pulsioximetría, técnica que mide la saturación de oxígeno (% SpO₂) de forma continua, se ha convertido en un método de monitorización estándar en anestesia, cuidados intensivos, neonatología, pudiendo llegar a ser útil para los obstetras en la monitorización de la condición fetal durante el parto. Tiene la ventaja de ser mínimamente invasiva y fácil de usar. Además la SpO₂ es un parámetro adecuado para medición del contenido de oxígeno, ya que el 99% del oxígeno en sangre va unido a la hemoglobina (Hb).

La Pulsioximetría se basa en los principios de la espectrofotometría y pletismografía, el sistema incluye un sensor fotoeléctrico y un microprocesador. El sensor emite 2 focos de luz, uno próximo a la luz roja (735 nm) y otro a la luz infrarroja (890 nm).

En un momento puntual, el tejido fetal absorbe una fracción de la luz emitida; el fotodetector mide la luz reflejada (no absorbida) y hace un cálculo matemático entre la luz emitida y la luz detectada sabiendo que la oxihemoglobina absorbe mejor la luz infrarroja que

la roja; al contrario que la desoxihemoglobina que absorbe mejor la luz roja que la infrarroja.

$$\text{Saturación (\%)} = \frac{(\text{HbO}_2)}{(\text{HbO}_2) + (\text{Hb})} \times 100$$

La Pulsioximetría fetal utiliza la ratio de esas dos medidas puntuales para determinar la saturación de hemoglobina oxigenada en el feto en cada pulso arterial, ya que las medidas que no coinciden con pulso fetal son discriminadas por el microprocesador. Una saturación < 30% durante un periodo de tiempo superior a 10 minutos se correlaciona con una Phmetría de micromuestra de scalp fetal < 7,20 y es predictivo de mal pronóstico neonatal (Fig. 1).

En cuanto a la seguridad, se trata de una técnica no invasiva para el feto y en estudios realizados con el diseño actual se ha demostrado su seguridad sin que se hayan descrito perforaciones de la pared uterina, incisiones o rupturas de la placenta, lesiones del cordón umbilical, daños oculares u otológicos, ni otras lesiones físicas a no ser hendiduras transitorias en el emplazamiento del sensor. No hubo diferencias en cuanto a pérdida de sangre en el parto entre los casos del estudio y los casos correspondientes. No se observaron diferencias en la incidencia de fiebre e infección postparto en los casos monitorizados en comparación con los del control elegidos como referencia.

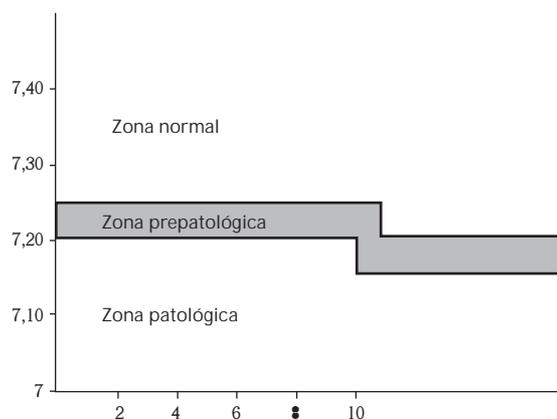


Figura 1. Límites de normalidad o anormalidad del pH fetal durante el parto.

La Pulsioximetría identifica la acidosis en ausencia de hipoxemia ya que la curva de disociación de la hemoglobina se desplazará a la derecha con el descenso del pH o aumento de H⁺ (efecto Bohr) o con el aumento de 2,3 Difosfoglicerato (DPG), pCO₂ y T^o.

Los objetivos del trabajo han sido:

1. Verificar el uso combinado de las dos técnicas proporciona resultados perinatales equivalentes pero disminuye la tasa de cesáreas intraparto debidas a sospecha de pérdida de bienestar fetal intraparto.

2. Establecer una correlación entre los valores de % SpO₂ (Pulsioximetría) y los valores de pH, pO₂ y EB obtenidos por Phmetría.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tamaño de la muestra y asignación de errores

El tamaño de la muestra se ha calculado a partir de la estimación de que el porcentaje de cesáreas en el grupo A (pH) es de un 85%. Se ha considerado relevante clínicamente una disminución de ese porcentaje en 20 puntos. Se asume un error alfa de 0,05 y beta de 0,10.

NOTAS INFORMATIVAS

Con esta premisa, el cálculo del tamaño de la muestra ha sido de 78 mujeres/grupo, por lo cual adoptamos dos grupos de 80 pacientes.

La media de edad del grupo A (Phmetría) fue de 32,80 años *versus* el grupo B (Phmetría+Pulsioximetría) de 30,29 años.

Plan de trabajo

El plan de trabajo se presenta ante dos grupos con gráfica insatisfactoria: en el primero (A) se realiza el seguimiento del parto bajo Phmetría seriada, y adoptando el criterio de extracción fetal si el pH es inferior a 7,20-7,25. En el otro grupo (B), los controles de los fetos se realiza de forma conjunta con Phmetría y Pulsioximetría, adoptando el criterio de extracción fetal si el porcentaje de Saturación de Hemoglobina Fetal Oxigenada (% SpO₂) es inferior al 20%, o bien se mantiene por un período de tiempo superior a 10-20 minutos en valores entre 20-30%. Además se realizan 3 tomas de Phmetría: 1ª.- en el momento de colocar el Pulsioxímetro; 2ª.- cuando el valor de % SpO₂ < 30; y 3ª.- en el expulsivo.

Medición de resultados

Se han medido los resultados perinatales y el tipo de parto en los siguientes parámetros:

Parto: vaginal o cesárea.
Resultados perinatales: pH Art. Cordón < ó > de 7,20.
Apgar 1 min. < ó > 3.
Apgar 5 min. < ó > 7.

Se ha correlacionado los valores obtenidos en las mediciones protocolizadas en la plantilla modo B.

Grupo A (Phmetría)

Vía del parto		pH Arteria Umbilical		Apgar al 1 ^{er} min.		Apgar al 5 ^o min.	
vaginal	cesárea	< 7,20	> 7,20	< 3	> 3	< 7	> 7
21	59	21	57	1	79	2	78

Grupo B (Phmetría + Pulsioximetría)

Vía del parto		pH Arteria Umbilical		Apgar al 1 ^{er} min.		Apgar al 5 ^o min.	
vaginal	cesárea	< 7,20	> 7,20	< 3	> 3	< 7	> 7
69	11	31	49	3	77	1	79

parto en el estudio comparativo de ambos grupos A y B (*prueba de X²*).

Atendiendo a los resultados perinatales los datos indican que no existen diferencias significativas en los valores de pH de arteria umbilical ni en los valores del Apgar al minuto y a los 5 minutos del parto.

Con los datos de la Pulsioximetría del grupo B hemos obtenido las siguientes correlaciones en los distintos momentos del parto (Correlación de Pearson):

Fase 1 (colocación del pulsioxímetro)

- Correlación SpO₂-pH (coeficiente de ,382) se obtiene una p < 0,01.
- Correlación SpO₂-pO₂ (coeficiente de ,399) se obtiene una p < 0,01.

Análisis y técnicas estadísticas que se van a utilizar para contrastar las hipótesis

A) Comparación de proporciones, prueba de X²

A1. Prueba unilateral, comparación del % de cesáreas.

A2. Se comparan también el % de niños con pH < 7,20 en sangre de cordón, Apgar < 3 al minuto y Apgar < 7 a los 5 minutos, entre ambos grupos A y B.

B) Coeficiente de correlación de Pearson

Se hallará el coeficiente de correlación *r* entre los valores del pH y de la saturación de hemoglobina fetal oxigenada del grupo B medidas en los siguientes momentos:

- Al colocar el Pulsioxímetro.
- En período de expulsivo.

El análisis se realizará con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 10.0.

RESULTADOS

En el grupo A (Phmetría) se produjeron un 73,75% de cesáreas y un 26,25% de partos vaginales, de los cuales un 47,6% fueron eutócicos y un 52,4% fueron instrumentales. En el grupo B (Phmetría+Pulsioximetría) obtuvimos un 13,75% de cesáreas y un 86,25% de partos vaginales, de los cuales un 47,9% fueron eutócicos y un 52,1% fueron instrumentales. No se obtuvieron diferencias significativas respecto al tipo de parto vaginal en ambos grupos.

Con estos datos se obtienen resultados estadísticamente significativos con una p < 0,000 en la vía del

- Correlación SpO₂-EB (coeficiente de ,303) se obtiene una p < 0,05.

Fase 2 (expulsivo):

- Correlación SpO₂-pH (coeficiente de ,573) se obtiene una p < 0,01.
- Correlación SpO₂-pO₂ (coeficiente de ,503) se obtiene una p < 0,01.
- Correlación SpO₂-EB (coeficiente de ,415) se obtiene una p < 0,01.

Correlación SpO₂ expulsivo-Cordón Umbilical Recién Nacido:

- Correlación SpO₂-pH AU (coeficiente de ,375) se obtiene una p < 0,01.

- Correlación SpO₂-pO₂ AU (coeficiente de ,287) se obtiene una $p < 0,01$.
- Correlación SpO₂-EB AU (coeficiente de ,214) se obtiene una significación bilateral de 0,055.
- Correlación SpO₂-pCO₂ AU (coeficiente de -,338) se obtiene una $p < 0,01$.
- Correlación SpO₂-pH VU (coeficiente de ,311) se obtiene una $p < 0,01$.
- Correlación SpO₂-EB VU (coeficiente de ,293) se obtiene una $p < 0,01$.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se planteó el estudio prospectivo en mujeres gestantes intraparto en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Virgen del Camino de Pamplona, en gestaciones únicas a término (37-41 + 6 sem.), presentación cefálica, con registro cardiotocográfico fetal no satisfactorio, sin patología previa objetivada, puesto que ya teníamos evidencia en nuestro servicio de que en este grupo de gestaciones el bienestar era simi-

lar a todo el conjunto, cosa que no ocurría con los fetos pequeños para su edad gestacional o CIUR.

Paridad-Edad: En el grupo de la Phmetría (A), se observó un porcentaje del 72,5% de primiparas, mientras en el grupo B (Phmetría+Pulsioximetría), se registró un porcentaje del 68,75%. Estos datos analizados estadísticamente no presentan diferencias significativas entre ambos grupos.

Las conclusiones del presente trabajo han sido que:

1. El uso combinado de ambas técnicas aumenta la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de riesgo de pérdida del bienestar fetal intraparto, reduciendo la tasa de cesáreas intraparto debidas a registro cardiotocográfico fetal patológico.

2. Existe una correlación estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos por el pulsioxímetro y la determinación del equilibrio ácido-base, tanto de micromuestra sanguínea fetal del cuero cabelludo como de sangre de cordón umbilical.

Circuitos cerebrales complejos en enfermedad de Parkinson. La implicación del complejo talámico centromediano-parafascicular en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson

J.L. Lanciego

Línea de Neurociencias. Fundación para la Investigación Médica Aplicada. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

FUNDAMENTO

Hasta la fecha se consideraba que la deplección dopaminérgica actuaba desinhibiendo neuronas D2 en el estriado y por tanto aumentando la inhibición de GPe, siendo esta hipoactividad de GPe la causante de la hiperactividad de STN. Esta teoría ha perdido vigencia a la luz de los datos aportados por numerosos autores. A la hora de buscar presuntos candidatos para justificar la hiperactividad de STN, es necesario considerar otras zonas cerebrales que aporten aferencias excitadoras a STN, tales como CM-PF y PPN. En primer lugar, se sabe que PF (en roedores) contiene neuronas que proyectan al estriado y a STN. En segundo lugar, las proyecciones de PF a STN son excitadoras y contienen glutamato como neurotransmisor. En tercer lugar, es sabido que una subpoblación de neuronas de PF proyectan simultáneamente al estriado y a STN. Además, recientemente se ha demostrado que las neuronas de PF y de PPN que proyectan a STN se encuentran hiperactivas en ratas tratadas con 6-OHDA. La hiperactividad registrada en PPN en ratas tratadas con 6-OHDA es corregida tras lesión de STN. Es igualmente conocido que las neuronas de PPN proyectan a PF,

donde contactan con neuronas de PF que proyectan al estriado. PPN también envía proyecciones excitadoras a la sustancia negra compacta, y de hecho la lesión de PPN posee un efecto protector sobre la toxicidad inducida por MPTP en primates. Finalmente, han sido aportados recientemente una serie de datos que demuestran la existencia de una notoria degeneración (estimada en hasta un 50% de muerte celular), restringida a CM-PF en cerebros obtenidos de necropsias de pacientes parkinsonianos. Esta muerte celular es selectiva, afectando al 50% de neuronas positivas para parvalbúmina en PF, y hasta un 70% de neuronas negativas para parvalbúmina en CM. Teniendo en mente estos datos, junto con los que se desprenden de los estudios en primates, en los que demuestran que las neuronas de CM que proyectan al putamen contienen parvalbúmina, es razonable pensar que la vía talamoestriada se mantiene indemne en la enfermedad de Parkinson.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente proyecto de investigación pretende estudiar la posición de los circuitos originados en el complejo talámico CM-PF en la organización de los gan-

NOTAS INFORMATIVAS

glios basales y su papel en la fisiopatología subyacente a la enfermedad de Parkinson. Los circuitos objeto de estudio serán evidenciados combinando técnicas de trazado neuronal múltiple con técnicas inmunohistoquímicas para detectar diferentes subpoblaciones de interneuronas. Se emplearán trazadores neuronales de reconocida eficacia en el primate, como son el trazador anterógrado dextrano amino biotinilado (BDA) y el trazador retrógrado subunidad β de toxina colérica (CTB). Estos trazadores serán inyectados por presión mediante jeringa tipo Hamilton® en distintas dianas cerebrales. Así, las proyecciones tálamoestriadas y tálamo-subtálamo serán evidenciadas mediante la inyección de BDA en CM-PF. Seguidamente, las neuronas de proyección estriato-palidales y subtálamo-palidales serán marcadas tras la inyección de CTB en GPI. Finalmente, las distintas subpoblaciones de interneuronas estriatales serán puestas de manifiesto mediante técnicas histoquímicas (tinción de "NADPH-diaforasa") e inmunocitoquímicas, empleando anticuerpos específicos frente a las enzimas sintasa de óxido nítrico (NOS), transferasa de acetilcolina (ChAT), y frente a las proteínas ligadoras de calcio parvalbúmina (PV) y calretinina (CR). Las técnicas de revelado a emplear son protocolos de triple marcaje, que posibilitan el evidenciar, en una misma sección histológica, dos trazadores inyectados más una subpoblación de interneuronas, un trazador y dos tipos de interneuronas, o bien tres subpoblaciones de interneuronas. Estos protocolos de triple marcaje han sido desarrollados por nosotros y se sustentan en el empleo de tres sustratos diferentes de peroxidasa, obteniéndose como resultado tres diferentes precipitados coloreados. Al nivel de microscopía electrónica, se procederá con técnicas de doble *pre-embedding* para detectar fehacientemente la existencia de contactos sinápticos entre: (a) axones pro-

cedentes de CM-PF y neuronas estriatopalidales o subtalamopalidales; (b) axones procedentes de CM-PF y distintos tipos de interneuronas estriatales; (c) entre interneuronas estriatales y neuronas estriatofugales; y (d) entre diferentes tipos de interneuronas.

RESULTADOS

Los datos obtenidos demuestran que el complejo talámico centromediano-parafascicular desempeña una posición clave en la fisiopatología subyacente a los trastornos del movimiento, pues es el origen de conexiones cerebrales transversalmente dispuestas a las clásicas de corteza \rightarrow estriado \rightarrow núcleos de salida \rightarrow tálamo \rightarrow corteza. Por su posición, controla de un modo dual la salida de los ganglios basales a través del globo pálido interno, pues envía proyecciones excitadoras, mediadas por glutamato, tanto sobre las neuronas páldofugales del estriado como sobre las interneuronas inhibitoras que modulan la actividad de las anteriores, y al mismo tiempo también envía proyecciones excitadoras hacia el núcleo subtalámico, proyecciones que tienen por dianas aquellas neuronas del núcleo subtalámico que proyectan hacia el globo pálido interno.

CONCLUSIÓN

Consideramos que el complejo talámico centromediano-parafascicular desempeña un papel muy importante en el funcionamiento de los ganglios basales. El tipo de circuitos cerebrales originados en este núcleo, así como su presunta hiperactividad en condiciones parkinsonianas, nos obliga a considerar en el futuro cercano la sugerente opción de este núcleo cerebral como diana alternativa a la cirugía del núcleo subtalámico que tan buenos resultados está ofreciendo hoy en día.