

Cuenta de la Sanidad de Navarra 2002 a 2005

I. Mugarra, A. Arrazola

Sección de Planificación y Evaluación.
Departamento de Salud. Gobierno de Navarra

INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se recogen los resultados del estudio recientemente publicado por el Departamento de Salud "Cuenta de la Sanidad de Navarra 2002-2005" disponible en:

<http://www.cfnavarra.es/Salud/docencia.investigacion/planif2.htm>

En él, utilizando una metodología estandarizada a nivel de la OCDE que posibilita la comparación nacional e internacional, se presentan datos de gasto sanitario total de Navarra público y privado, si bien se analiza con más detalle el gasto sanitario público del período 2002-2005, objetivo principal del estudio.

La "Cuenta de la Sanidad de Navarra" identifica los agentes presentes en la financiación y la provisión del sector sanitario; cuantifica su aportación, calcula las transferencias habidas para estimar los gastos netos y establece el destino funcional del gasto. Además, la cuenta también aporta información sobre lo que la OCDE denomina "gasto relacionado con la salud". Finalmente el estudio ofrece una panorámica nacional e internacional del sector sanitario que se basa principalmente en los indicadores de esfuerzo (gasto sanitario en porcentaje del PIB) e intensidad (gasto sanitario por habitante). El estudio forma parte de la estadística pública de Navarra y como tal se actualiza cada dos años.

El concepto de gasto sanitario que se utiliza en este estudio es el empleado en el Sistema de Cuentas Sanitarias (*System of Health Accounts -SHA-*) desarrollado por la OCDE, siendo el criterio de valoración el de devengo o gasto comprometido. Se presentan los datos de gasto sanitario utilizando las siguientes clasificaciones:

- Clasificación según *agente financiador* a nivel de tres dígitos (dos en el sector privado), desde el punto de vista del financiador o intermediario financiero directo, sin llegar hasta la procedencia última de los recursos.
- Clasificación *funcional*. Las funciones principales que componen la clasificación de la OCDE son las siguientes: HC.1, HC.2, HC.3, y HC.4, que recogen, respectivamente, la asistencia curativa, la rehabilitación, la asistencia de media y larga estancia, y las actividades sanitarias auxiliares. La función HC.5 incluye el gasto en "Medicamentos y otros productos sanitarios a pacientes externos"; HC.6 los servicios de prevención y salud pública; y HC.7 los gastos de "Administración y aseguramiento sanitario". Para el período objeto de análisis en este informe, 2002-2005, sólo se dispone de la clasificación funcional de la OCDE a nivel del primer dígito y agregando varios códigos funcionales (HC1-HC4), ya que no se cuenta con datos desagregados por tipo de función.

Hay además otras funciones que mantienen relación con el sector sanitario, pero que no pueden considerarse en sentido estricto parte del sector, como son las funciones relacionadas con la salud. Estas funciones se agrupan en los 6 apartados siguientes:

- HC.R.1 Formación de capital de instituciones proveedoras de atención de la salud.
- HC.R.2 Formación de personal sanitario.
- HC.R.3 Investigación y desarrollo en el ámbito de la salud.
- HC.R.4 Control sanitario de alimentos, higiene y agua potable.
- HC.R.5 Salud ambiental.
- HC.R.6 Administración y suministro de servicios sociales en especie para personas enfermas o discapacitadas.

Para estimar el gasto sanitario total, los gastos de capital (HCR.1) se suman a los gastos correspondientes a las funciones HC1-HC7.

PRINCIPALES RESULTADOS

Gasto sanitario según agente financiador

Durante el año 2005, en la Comunidad Foral Navarra se dedicaron 924 millones de euros al cuidado y protección de la salud. El 80% de estos fondos provino de las administraciones públicas, el resto, un 20%, fue financiado por los hogares y las empresas. El gasto sanitario por habitante fue de 1.557 euros, de los cuales 1.246 fueron financiados por el sector público.

El Gobierno de Navarra financió el 75% del gasto sanitario total, las Administraciones de la Seguridad Social (mutuas del estado y mutuas de accidentes de trabajo) un 4%, el resto de las Administraciones Públicas un 1%, y el 20% restante los hogares, ONGs y empresas.

El Departamento de Salud financió el 74% del gasto sanitario total y el 92% del gasto sanitario público en el año 2005. Representó así mismo el 96% respecto al gasto realizado por el Gobierno de Navarra. El Departamento de Asuntos Sociales y el de Presidencia aportaron un 3%, y el resto de los departamentos el 1% restante.

La participación del gasto del Departamento de Salud respecto al gasto sanitario público se ha mantenido estable en el período 2002-2005 (91,4% en 2002; 91,9% en 2005). La proporción del gasto que el Gobierno de Navarra destinó al Departamento de Salud ha experimentado una reducción de dos puntos en el mismo período, pasando del 23% en 2002 al 21% en el 2005.

En la tabla 1, se refleja la evolución del gasto sanitario de Navarra en el período 2002-2005 según el agente financiador directo. El gasto sanitario total a precios constantes -descontado el efecto de la inflación-, ha crecido un 16% en dicho período, crecimiento superior al del gasto financiado públicamente (12%) e inferior al incremento del gasto de financiación privada (36%). Hay que tener en cuenta que los datos de gasto privado de los hogares provienen básicamente de la Encuesta de Presupuestos Familiares, que cuenta con efectivos limitados para Navarra en lo referente a los servicios hospitalarios y seguros sanitarios. Para este último concepto hemos dispuesto de otras fuentes como han

sido ICEA (Investigación Cooperativa entre Entidades Aseguradoras) y las memorias del Igualatorio Médico Quirúrgico. Es por ello que no pueden extraerse conclusiones sobre la evolución del gasto privado en el período objeto de estudio.

Algunos agentes de gasto han aumentado su aportación a la financiación pública con un incremento en el período 2002-2005 superior a la media (12%), como es el caso del Ministerio de Sanidad y Consumo (48%), el Departamento de Industria y Turismo (54%) y el Departamento de Asuntos Sociales (15%).

Tabla 1. Gasto sanitario de Navarra según agente financiador directo. Período 2002-2005 (miles de euros corrientes).

Agente de gasto	2002	2005	Peso 2005	Variación corriente 2002-2005
Administración Central	621	893	0%	44%
Ministerio de Sanidad y Consumo	312	507		62%
Ministerio de Interior	309	386		25%
Gobierno de Navarra	550.857	692.262	75%	26%
Departamento de Salud	530.324	667.743		26%
Departamento de Asuntos Sociales	8.613	10.940		27%
Departamento de Presidencia	8.272	10.312		25%
Departamento Agricultura y Ganadería	2.329	1.433		-38%
Departamento Administración Local	140	128		-9%
Departamento Industria Turismo	903	1.528		69%
Departamento Educación	276	179		-35%
Administración Municipal	301	47	0%	-84%
Administración de la Seguridad Social	28.891	33.536	4%	16%
Mutualismo del Estado	14.254	15.975		12%
Mutuas de accidentes de trabajo	14.636	17.561		20%
Unión Europea	36	0		-100%
GASTOS DE CAPITAL	24.620	17.000		-31%
TOTAL FINANCIACIÓN PÚBLICA	605.327	743.738	80%	23%
Hogares	113.787	168.903		48%
Instituciones sin fines de lucro	1.306	1.795		37%
Otras empresas	5.117	9.721		90%
TOTAL FINANCIACIÓN PRIVADA	120.210	180.420	20%	50%
GASTO SANITARIO TOTAL	725.536	924.157	100%	27%

Fuente: Cuenta de la Sanidad Navarra 2002-2005.

Gasto sanitario por funciones y agentes financiadores

El destino de 2 de cada 3 euros gastados en sanidad en el año 2005 lo fue en funciones de asistencia sanitaria. El segundo concepto de gasto lo constituye la compra de medicamentos (21,2%). Por cada 100 euros gastados en la función sanitaria, el gasto relacionado con la salud supone 2,5 euros. Bajo el concepto de gasto relacionado con la salud se agrupan las funciones de formación del personal, la investigación y las actuaciones dirigidas a diferentes determinantes de la salud relacionadas con el medio ambiente y los alimentos, además de los gastos de capital.

Las funciones financiadas son diferentes según los agentes considerados. Así, mientras el Gobierno de Navarra, en base a su nivel competencial, está presente en todas y cada una de las actuaciones sanitarias, la Administración Municipal o la Unión Europea concentran su financiación principalmente en funciones vinculadas al gasto relacionado con la salud y en la prevención y la salud pública.

El Gobierno de Navarra aporta el 79% del gasto realizado en la función de asistencia sanitaria, el 74% de la financiación de los medicamentos y el 91% de las aportaciones de capital, así como el 82% del gasto relacionado con la salud, en el año 2005.

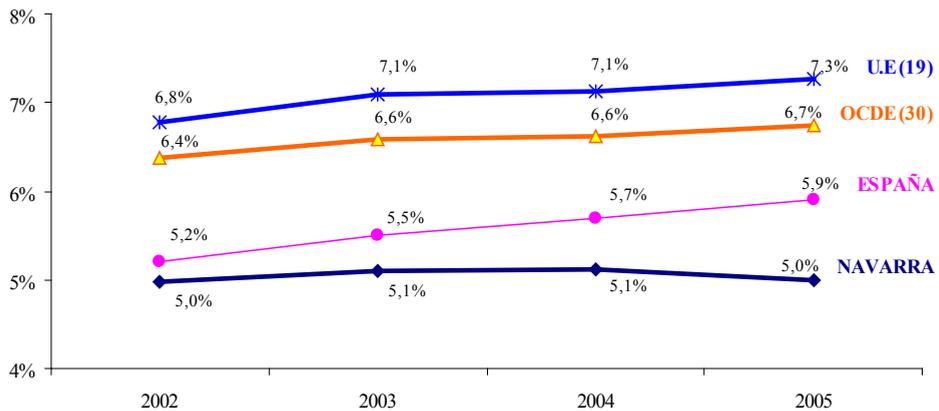
Comparativa nacional e internacional

Navarra dedicó a *gasto sanitario* en el año 2005 el equivalente al 6,2% de su PIB. Este porcentaje se encuentra dos puntos por debajo del mismo indicador en España (8,2%), 3 puntos inferior a la media de la UE (19 países), y 5 puntos inferior a la media de la OCDE (30 países). Si en este último cálculo no incluimos a EEUU, el valor de este indicador se reduce del 12 al 9%, muy similar al de la UE (19 países). El gasto sanitario total de Navarra en relación con su PIB se ha mantenido alrededor del 6% en el período 2002-2005. Tanto en España como en la UE (19 países) y OCDE (30 países), ese mismo indicador de esfuerzo tiene una tendencia creciente en el período señalado.

De forma similar, el indicador de porcentaje del *gasto sanitario público* en relación con el PIB de Navarra (5%) es menor al que presentan España (5,9%) y la Unión europea (7,3%) en el año 2005 (Fig. 1).

Así, valorando la evolución del gasto sanitario público sobre el PIB a precios de mercado en Navarra, a lo largo del período 2002-2005 se mantuvo alrededor del 5%, mientras España pasó del 5,2 al 5,9%. La Unión Europea aumentó su porcentaje del 6,8 al 7,3%, situándose en el año 2005 2,3 puntos por encima de lo observado en Navarra.

Figura 1. Gasto sanitario público en porcentaje del PIB pm.



Fuente: a) Navarra: "Cuenta Sanidad Navarra 2002-05".
 b) España, UE, y OCDE: OCDE Health Data 2007.
 UE (19): No hay datos de 2005 de Hungría, Luxemburgo y de 2003-2005 de Países Bajos.

Si utilizamos un indicador de la intensidad del gasto, como es el *gasto por habitante*, y tomando como referentes a los países de la zona euro, constatamos la variabilidad entre países en el gasto sanitario público per cápita y cómo éste a su vez varía en función de la riqueza de cada país (Fig. 2).

Navarra, España y Grecia gastaron menos en sanidad pública por habitante que otros países como es el caso de Italia, Bélgica, Alemania y Francia. Para similar

nivel de riqueza, las administraciones públicas en Italia dedicaron un 33% más de recursos por habitante que en Navarra. Asimismo, y referido al mismo año 2005, Alemania y Francia con un PIB per cápita algo superior a Navarra, tuvieron un gasto sanitario público per cápita que casi duplicó el de Navarra (Fig. 2).

Analizando este indicador de intensidad de gasto en el entorno estatal, el gasto sanitario público por persona protegida en Navarra es mayor a lo observa-

do en la mayoría de las CCAA en el período 1999-2005, y siempre por encima de la media estatal, si bien ese diferencial ha ido disminuyendo a lo largo de los últimos años. Navarra gastó un 10,4% más por habitante

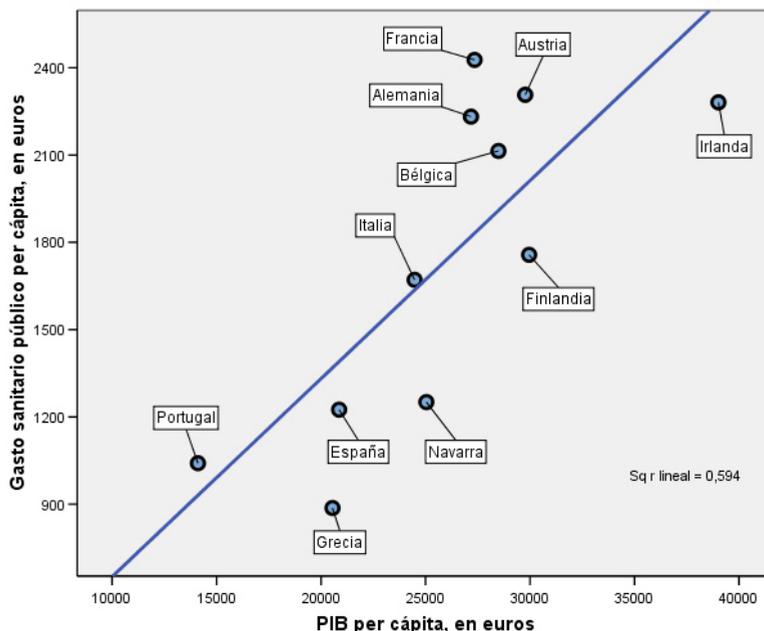
que la media estatal en 2005, parecido a la Rioja, Aragón, y la C.A. del País Vasco, y todos ellos más que las CCAA con más población como Cataluña, Madrid y Andalucía (Tabla 2).

Tabla 2. Gasto sanitario público por persona protegida (euros).

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Cantabria *	773	833	921	1014	1163	1243	1331
La Rioja *	720	791	834	910	994	1112	1228
Aragón *	776	824	899	955	1069	1168	1209
Navarra	878	933	961	1014	1089	1167	1204
País Vasco	791	836	894	957	1028	1095	1195
Galicia	754	797	864	902	980	1088	1122
España	721	776	818	876	956	1023	1091
Cataluña	722	777	817	869	958	998	1058
Madrid *	725	752	788	830	870	980	1026
Andalucía	680	766	791	837	903	973	1020

Fuente: Grupo de Trabajo sobre Gasto Sanitario, "Informe para el análisis del gasto sanitario 2007".
*En enero del 2002 se producen las transferencias en materia de sanidad.

Figura 2. Relación entre gasto sanitario público per cápita y el PIB per cápita de países de la zona euro el año 2005.



Fuente: Eco-salud OCDE 2007.

Agradecimientos

“Queremos expresar nuestro agradecimiento a Jon Olaskoaga Larrauri por su inestimable colaboración, y

a todas las personas e instituciones que han facilitado los datos, sin los cuales no hubiera sido posible la realización de este estudio”.

Aplicación de la cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas con triple cuadrupolo al control de la seguridad alimentaria. Creación de una base de datos espectral de compuestos orgánicos de interés sanitario

P. Fraile¹, J.A. Pérez de Ciriza², I. Sáiz², M. Izu²

1. Sección de Calidad Agroalimentaria, Departamento de Desarrollo Rural y Medio Ambiente del Gobierno de Navarra.
2. Instituto de Salud Pública. Pamplona.

FUNDAMENTOS

La cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) es una técnica de reciente aparición, que permite analizar grupos de compuestos que, por su polaridad o por su inestabilidad térmica, son difícilmente determinables (o no lo son en absoluto) mediante otros sistemas instrumentales. Además, los espectros de masas generados permiten la identificación inequívoca de los compuestos orgánicos. Los laboratorios oficiales deben disponer de la tecnología necesaria para dar satisfacción a las necesidades del control oficial. En esta línea, el laboratorio de Salud Pública de Navarra adquirió en 2005 un equipo LC-MS/MS; paralelamente, se detectó la necesidad del desarrollo de investigación aplicable al análisis de residuos de compuestos de interés sanitario mediante la técnica citada.

Los objetivos generales son:

1. Desarrollo y validación de métodos generales de extracción de aditivos y contaminantes orgánicos de los alimentos.
2. Desarrollo y validación de los métodos cromatográficos para la separación de los compuestos orgánicos de interés.
3. Optimización de las condiciones experimentales de la fuente de iones y de los cuadrupolos del sistema de detección.
4. Desarrollo de métodos específicos (MRM).
5. Validación de métodos y control externo por la AESAN.
6. Creación de una base de datos espectral de los compuestos antes mencionados.
7. Aplicación de la metodología desarrollada al análisis de alimentos.

Las demandas analíticas de los servicios de Inspección motivaron la priorización del desarrollo de los aspectos prácticos del proyecto, y por tanto la generación nuevos métodos para el análisis de muestras oficiales de los servicios de inspección alimentaria y ambiental. Los grupos seleccionados fueron:

- Compuestos de acción anticoccidiana. Matrices: huevos, músculo.
- Herbicidas. Matrices: aguas de consumo, aguas subterráneas.
- Micotoxinas. Matrices: cereales y derivados, vinos, zumos de manzana.
- Corticoides sintéticos. Matriz: hígado.
- Antibióticos betalactámicos. Matrices: riñón, músculo.

- Antibióticos del grupo de los aminoglucósidos. Matrices: riñón, músculo.
- Colorantes artificiales. Matriz: salsas.
- Migrantes de envases alimentarios. Matriz: alimentos envasados.
- Aminas biógenas. Matriz: pescados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron muestras de agua de abastecimiento, y de alimentos procedentes del control oficial de la comunidad autónoma de Navarra y de los programas de intercambio PNIR con otras comunidades autónomas.

MÉTODOS

Se hizo un proceso de selección y optimización de variables y obtención de datos espectrales. El desarrollo de este proceso se basó en:

- Selección y optimización de las condiciones instrumentales idóneas para la detección de los compuestos de interés, mediante el uso de patrones analíticos. Modos utilizados. SCAN, DAUGHTER IONS, MRM.
- Investigación de las variables cromatográficas que permitieran unas condiciones separativas fácilmente estandarizables.
- Desarrollo de los procedimientos de extracción de los analitos de las muestras y en su caso, de los métodos de purificación y concentración.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Se generó la metodología analítica para el análisis de: anticoccidianos, herbicidas, ocratoxina A, glucocorticoides, betalactámicos, aminoglucósidos, y sustancias colorantes prohibidas. Los métodos de aplicación rutinaria se validaron, y se participó en intercomparaciones AESAN.
2. Se aplicaron estos métodos analíticos a más de 1.600 muestras de alimentos y aguas tomadas por los servicios de Inspección.
3. Se detectaron residuos de anticoccidianos en el 51% de las muestras de huevo, y en el 28% de las muestras de carnes analizadas.
4. Se encontraron residuos de herbicidas en el 33% de las muestras de agua de abastecimiento de Navarra analizadas. El 8% de los abastecimientos superó el límite establecido para estos residuos.

5. Se detectó ocratoxina A en el 40% de los vinos tintos y rosados analizados, en el 18% de los vinos blancos, y en el 38% de los vinos de postre. En ninguna muestra se superó el límite normativo.
6. Tan sólo se encontró residuos de glucocorticoides en el 1% de las muestras de hígado analizadas.
7. Se confirmó la presencia de antibióticos del grupo de los aminoglucósidos en el 23% de las muestras sospechosas. Se confirmó la presencia de antibióticos betalactámicos en el 5% de las muestras de riñón sospechosas.
8. No se detectaron residuos de los colorantes artificiales Sudan I, II, III y IV en ninguna muestra.

9. Se fijaron las variables espectrales para el análisis de: fumonisinas B1 y B2, patulina, BADGE, e histamina. Se requeriría investigación adicional para el desarrollo y validación de los métodos cromatográficos que permitan la detección rutinaria de: fumonisinas B1 y B2, patulina, BADGE y amins biógenas.

La investigación desarrollada proporcionó información novedosa acerca de la incidencia de residuos de contaminantes en alimentos. Puede extraerse la conclusión general de que la técnica LC-MS/MS tiene un gran valor en su aplicación al análisis de compuestos de interés en salud pública.

Factores predictores de la adherencia y del abandono terapéutico en pacientes adictos a la cocaína

J. Fernández-Montalvo¹, J.J. López-Goñi², I. Lorea², N. Landa³

1. Departamento de Psicología y Pedagogía. Universidad Pública de Navarra. Pamplona.
2. Proyecto Hombre. Pamplona.
3. Centro de Salud Mental de San Juan. Pamplona.

FUNDAMENTO

En este estudio se pretende determinar el perfil clínico y la comorbilidad psicopatológica presente en los pacientes cocainómanos que acuden en busca de ayuda al programa de tratamiento ambulatorio de la dependencia de la cocaína de Proyecto Hombre de Navarra e identificar los factores predictores de la adherencia y del abandono terapéutico en dichos pacientes. Para ello, se contemplan las variables sociodemográficas, psicopatológicas, de personalidad, legales y de consumo, y se analiza en qué medida influyen en la permanencia dentro del programa. De esta forma, se podrán establecer perfiles diferenciales y, como consecuencia, adaptar los protocolos de intervención para mejorar las tasas de adherencia al tratamiento ambulatorio. No se debe olvidar, en este sentido, que la modalidad de tratamiento ambulatorio es la que permite una mayor integración sociolaboral desde el comienzo de la intervención, con las ventajas económicas que ello supone, tanto para el usuario como para la sociedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos. El número total de sujetos de este estudio es de 102 pacientes (89 hombres y 13 mujeres) que acudieron en busca de ayuda terapéutica al programa de tratamiento ambulatorio para la adicción a sustancias estimulantes de Proyecto Hombre de Navarra, durante el periodo comprendido entre mayo de 2004 y mayo de 2007. De acuerdo con los criterios de admisión al estudio, los pacientes tenían que:

1. Cumplir los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para la dependencia de la cocaína.
2. Tener una edad comprendida entre los 18 y 65 años.

3. No ser diagnosticado de dependencia actual a otras sustancias (con la excepción de la nicotina), ni de trastornos del espectro esquizofrénico, según criterios diagnósticos del DSM-IV-TR.

4. Dar su consentimiento informado para participar en el estudio.

Medidas de evaluación. Se llevaron a cabo 3 sesiones de evaluación, desarrolladas con una periodicidad semanal. En las dos primeras sesiones se recogieron los principales datos sociodemográficos y de consumo, mediante la entrevista clínica y el EuropAsi. En la tercera sesión de evaluación, se llevó a cabo la exploración psicopatológica mediante el SCL-90-R (para el eje I) y el MCMI-II (para el eje II). Así, una vez transcurridas tres semanas desde el inicio de la abstinencia, se eliminaba la posible influencia de la sintomatología abstinecial en los resultados obtenidos. Por lo que se refiere al MCMI-II, sólo se consideró la presencia de un trastorno de personalidad cuando la puntuación en la tasa-base (TB) era superior a 84.

Procedimiento. La evaluación de todos los sujetos se llevó a cabo en el marco de la evaluación pretratamiento. Tras las sesiones de evaluación, los pacientes iniciaron el programa de tratamiento estándar desarrollado por Proyecto Hombre de Navarra. Se trata de un programa de intervención en régimen ambulatorio, de corte cognitivo-conductual y dirigido a la abstinencia. Durante el tratamiento, se llevó a cabo un seguimiento minucioso de cada paciente con el objetivo de determinar la tasa de retención y de abandono prematuro de la terapia.

RESULTADOS

La población atendida fue mayoritariamente masculina (87,2%; n=89) con una edad media de 30,9 años

(D.T.=5,9), soltera (61,8%; n=63) y que vivía con sus padres (56,7%; n=58). El 37,3% había superado la escolarización secundaria, y el 74,5% se encontraba trabajando en el momento del ingreso en el tratamiento.

Un 52% (n=53) consumía cocaína todos los días, y un 11,8% (n=12) lo hacía más de cuatro días a la semana. La vía de administración principal era la intranasal (89,2%; n=91), y un 92,2% (n=94) nunca se había inyectado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en ninguna de las variables comentadas.

Por otro lado se observó que los adictos a la cocaína presentaban más sintomatología psicopatológica que la población normal (valorada con el SCL-90-R), pero menos que la presentada por los pacientes clínicos en general. Además, el 41,2% de la muestra (n=42) presentó al menos un trastorno de personalidad. Los trastornos observados con mayor frecuencia fueron el trastorno pasivo-agresivo de la personalidad (14,7%; n=15), seguido del trastorno dependiente de la personalidad (10,8%; n=11). El resto de trastornos afectaba a un porcentaje menor de cocainómanos.

En lo que respecta a la evolución en el tratamiento, 71 pacientes (69,6%) obtuvieron el alta terapéutica, y 31 (30,4%) lo abandonaron prematuramente. Estos últimos pacientes presentaban al inicio del tratamiento una mayor gravedad en el consumo de alcohol, en su situación psicológica y familiar. Asimismo presentaban unas puntuaciones mayores en las escalas histriónica (t=2,2; p< 0,05) y antisocial (t=2,0; p< 0,05) del MCMI-II. Por el contrario, los pacientes que finalizaron el tratamiento presentaban una mayor puntuación en la escala compulsiva (t=2,0; p<0,05). No se encontraron diferen-

cias estadísticamente significativas en cuanto a sintomatología psicopatológica.

CONSIDERACIÓN FINAL

En este estudio se ha llevado a cabo una descripción de las características de consumo y de la sintomatología psicopatológica asociada en una muestra de cocainómanos que acuden a tratamiento. Los resultados obtenidos muestran la presencia de un consumo importante de cocaína en los pacientes estudiados, con dosis muy elevadas de consumo y con el agravante de haber comenzado su consumo a una edad muy joven. Por otra parte, y probablemente derivado de estas características de consumo, la muestra estudiada se caracteriza por la presencia de numerosa sintomatología psicopatológica asociada a la dependencia de la cocaína, así como de trastornos de personalidad.

Por lo que se refiere a la predicción del abandono, en este estudio no se han obtenido unos factores predictores claros de la finalización del tratamiento. Ello puede estar asociado a la homogeneización que se ha logrado en el perfil de los pacientes que reciben la intervención terapéutica. Si bien en investigaciones anteriores sobre otros dispositivos se identificaron variables como el sexo o la edad como predictoras del alta o del abandono, en este caso el perfil de los pacientes es más homogéneo. Probablemente será necesario comenzar a considerar otro tipo de variables predictoras como, por ejemplo, las motivacionales. Para ello tendrán que irse incorporando de manera sistemática este tipo de variables a los procesos de evaluación para su posterior tratamiento estadístico.

Establecimiento de nuevos criterios diagnósticos y terapéuticos de sobrepeso y obesidad basados en la determinación del porcentaje de grasa corporal y su relación con los factores de riesgo cardiovascular

J. Gómez-Ambrosi, V. Catalán, A. Rodríguez, B. Ramírez, C. Silva, M.D. Millán, N. Vila, P. Ibañez P, M. Pizarro, M.J. Gil, F. Rotellar, J.A. Cienfuegos, J. Salvador, G. Frühbeck

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

FUNDAMENTO

El presente trabajo de investigación se fundamenta en que el aumento del porcentaje de grasa corporal se encuentra más directamente relacionado con el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares y metabólicas que el exceso de peso corporal. El planteamiento se basa en las siguientes observaciones clínicas:

1. Asociación entre obesidad y desarrollo de complicaciones tanto metabólicas como cardiovasculares.
2. Producción de adipocinas con características metabólicas y vasoactivas (participación en el control del metabolismo glucídico y lipídico, así como del tono vascular, además de implicación en el desarrollo de disfunción endotelial junto con efectos proinflamatorios, protrombóticos, anti-fibrinolíticos, aterogénicos, insulino-resistentes y displipemiantes).

3. Caracterización de la obesidad como un estado crónico de inflamación de bajo grado.
4. Correlación clínica entre adipocinas circulantes y la constelación de ECV, inflamación y síndrome metabólico.
5. Disminución de estos biomarcadores en respuesta a la pérdida ponderal.
6. El trabajo apoya la importancia de la determinación de la composición corporal en los pacientes con exceso de peso e incluso en aquellos con un IMC dentro de la normalidad, ya que la relación existente entre la expresión de adipocinas y sus receptores, así como los factores de riesgo CV circulantes e indicadores metabólicos puede quedar enmascarada por un IMC situado en un rango normoponderal o de ligero sobrepeso, en tanto que el compartimento graso se sitúa en márgenes con un evidente impacto cardiometabólico.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente estudio se incluyeron 5.770 adultos de ambos sexos, dividiéndose los voluntarios de acuerdo a criterios de IMC y porcentaje de grasa corporal. De esta forma, se agruparon los individuos en normoponderales ($IMC \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$), con sobrepeso (IMC entre 25,0 y 29,9 kg/m^2) u obesos ($IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$). Por otra parte, se utilizó el porcentaje de grasa corporal como elemento de clasificación. En este caso, los criterios de normalidad presentan diferencias en relación al sexo. En varones los valores normales del compartimento graso se sitúan entre 10 y 20%, el sobrepeso se considera con un porcentaje de grasa corporal por encima del 20% hasta el 25%, mientras que por encima del 25% hablamos de obesidad, siendo un valor superior al 40% altamente significativo. En mujeres el compartimento graso es constitutiva y fisiológicamente superior, estableciéndose la normalidad entre el 20 y 30%, el sobrepeso se considera con un porcentaje de grasa corporal por encima del 30% e inferior al 35%, en tanto que por encima del 35% hablamos de obesidad, resultando un valor superior al 50% altamente significativo.

Se procedió a la realización de la anamnesis, recogida de antecedentes personales y familiares, así como una exploración física con las pruebas complementarias y analíticas, que se detallan a continuación.

Antropometría:

- Peso y talla para la determinación del IMC.
- Medida de circunferencia de cintura y cadera; obtención del índice cintura/cadera (ICC).

Composición corporal:

- Determinación del porcentaje de grasa corporal mediante densitometría, que permite la estimación del compartimento graso y de la masa libre de grasa.

Determinaciones analíticas:

- Variables de bioquímica general: hemograma, VSG, glucosa, insulina, ácido úrico, pruebas de función hepática, creatinina, urea.
- Perfil lipídico: triglicéridos, colesterol-total, HDL-colesterol, LDL-colesterol.
- Obtención de índices de insulina-resistencia/sensibilidad (a partir de glucemia e insulinemia basales): HOMA y QUICKI.
- Marcadores clásicos de riesgo cardiovascular (adipoquinas y biomarcadores de inflamación): fibrinógeno, proteína C reactiva, factor von Willebrand antígeno, homocisteína.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten llegar a la conclusión de la necesidad de definiciones más sensibles y precisas para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad, tanto en mujeres como varones. En este sentido, la aplicación de métodos de determinación de la composición corporal resulta una herramienta de gran utilidad al cuantificar el porcentaje de grasa corporal. De esta forma se ha puesto de manifiesto que mediante el uso sólo del IMC se produce una infratimación de la prevalencia real de sobrepeso y obesidad, de suerte que individuos clasificados como normoponderal pueden llegar a tratarse en realidad de sujetos con sobrepeso e, incluso, obesidad en función de su elevado porcentaje de grasa corporal. En este sentido, más de la mitad de la población se encuentra erróneamente clasificada no cumpliendo criterios de sobrepeso u obesidad de acuerdo a su IMC, pero tratándose de personas obesas por su aumentada adiposidad. Esta proporción es similar en varones y mujeres. Sin embargo, a tenor de las concentraciones circulantes de factores de riesgo cardiometabólicos, el efecto perjudicial del aumento del porcentaje de grasa corporal es superior en varones. Debido a que el tejido adiposo no puede considerarse ya simplemente como un mero almacén de energía sobrante en forma de triglicéridos, sino un órgano endocrino extraordinariamente activo en la producción de hormonas, enzimas, metabolitos, citoquinas, adipoquinas, factores de crecimiento, y sustancias vasoactivas, entre otros, la elevación del compartimento graso se acompaña de importantes repercusiones sobre el perfil circulante de conocidos factores de riesgo implicados en el desarrollo de resistencia insulínica, así como en un estado proinflamatorio y protrombótico.

Habida cuenta de las relevantes y deletéreas repercusiones asociadas a la obesidad, resulta absolutamente necesario una actitud más pro-activa por parte de los profesionales médico-sanitarios, así como de los responsables socio-políticos implicados en el diagnóstico, tratamiento y prevención de esta patología. En particular, se debería incidir de forma especial en la importancia de la prevención y tratamiento integral de la obesidad en la población infanto-juvenil y adolescente mediante la adopción de saludables estilos de vida, que incluyan el aumento de la actividad física diaria junto a la adquisición de equilibrados hábitos dietéticos.

Desarrollo de una nueva técnica de producción de vacunas idiotípicas para linfomas basada en tecnología recombinante: estudio comparativo de la producción recombinante frente a las técnicas clásicas de fusión celular

M. Rodríguez Calvillo

Centro de Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona.

FUNDAMENTOS

El linfoma folicular es uno de los más frecuentes linfomas no Hodgkin. Se caracteriza por permanecer

incurable a pesar de responder a los regímenes habituales de radioterapia y quimioterapia (QT). La inmunoterapia activa con vacunas idiotípicas se muestra como un atractivo tratamiento adyuvante para elimi-

nar las células residuales y prevenir las recidivas tras la QT.

En nuestro centro, estamos llevando a cabo un protocolo de vacunación en pacientes afectados de linfoma folicular en primera recaída. El objetivo es inducir una respuesta clínica e inmunológica (celular y/o humoral), específica del idiotipo tumoral. La producción de la proteína para la vacuna se lleva a cabo mediante la técnica de hibridomas. Los resultados, recientemente publicados, suponen la primera demostración formal de beneficio clínico de una vacuna contra el cáncer en humanos.

Sin embargo esta técnica es muy laboriosa, costosa y requiere unos 6 meses para completar el procedimiento. Además la producción de la vacuna falla en el 15-20% de los casos y no es un procedimiento factible en otro tipo de neoplasias B como linfoma del manto, linfoma linfocítico, linfoma difuso de células grandes y linfoma de Burkitt que también podrían beneficiarse de este tipo de terapias. Por eso, se buscan métodos alternativos: uno de ellos se basa en técnicas de biología molecular. En este campo, lo que nuestro grupo pretende es comparar en términos de factibilidad, calidad e inmunogenicidad la producción de vacunas idiotípicas mediante la técnica de hibridomas y tecnología recombinante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el proyecto planteado se pretende realizar un estudio piloto en 15 pacientes que compare en paralelo la producción recombinante frente a la tradicional mediante hibridomas

Muestras de pacientes

Tras el reclutamiento, los pacientes con linfoma folicular en primera recaída, se someten a un procedimiento quirúrgico destinado a la resección de un ganglio linfático infiltrado, a partir del cual por disgregación mecánica se obtienen las células tumorales necesarias para la producción de la vacuna.

Producción mediante técnicas de fusión celular (generación de hibridomas)

Las células tumorales del paciente se fusionan, mediante polietilenglicol, con células de una línea de heterohibridoma comercial (K6H6/B5); posteriormente se seleccionan los híbridos secretores de la inmunoglobulina tumoral y se cultivan a gran escala con el fin de obtener cantidad suficiente de sobrenadante que contiene dicho idiotipo. Por último, la inmunoglobulina específica se purifica mediante cromatografía de afinidad y se conjuga con KLH de grado clínico (keyhole limpet hemocyanin, obtenida de *Megathura Crenulata*).

Producción recombinante

El proceso que se sigue para la producción de vacunas recombinantes consta de tres pasos funda-

mentales: amplificación mediante PCR de la secuencia del Id, clonaje de dicha secuencia en vectores y trasfección del vector que contiene la secuencia del Id en células de mamíferos. Estas células son la fuente adecuada y estable de la Ig tumoral. La inmunoglobulina finalmente se purifica mediante cromatografía de afinidad.

Estudios bioquímicos comparativos

Para poder utilizar en un futuro la proteína obtenida de forma recombinante para la producción de la vacuna idiotípica, es necesario confirmar su homología con la obtenida por el método tradicional. En primer lugar hay que comparar la secuencia nucleotídica, además hay que realizar estudios de proteómica con el fin de profundizar en el conocimiento de dichas proteínas y finalmente, para completar la comprobación de la homología de ambas proteínas, se realizan estudios inmunológicos "in vitro" e "in vivo".

RESULTADOS Y CONCLUSIÓN

Podemos decir, que en nuestra experiencia, la producción por tecnología clásica con hibridomas es más eficaz que la producción por la tecnología recombinante puesta en marcha.

En cuanto al estudio de las proteínas obtenidas por ambos métodos, en todos los casos en los que se obtuvo proteína la secuencia nucleotídica fue idéntica. Además tanto en las proteínas generadas por la tecnología clásica de hibridomas como por tecnología recombinante se detectaron un gran número de isoformas diferentes, siendo distinto el patrón de isoformas en las proteínas generadas por ambos métodos. Los estudios funcionales, por el momento no son concluyentes puesto que se han analizados pocos casos. Hemos comprobado que en algunos casos hay reconocimiento cruzado: los anticuerpos generados por el paciente vacunado, reconocen tanto el idiotipo con el que ha sido vacunado (procedente de hibridomas) como el idiotipo recombinante. En estos casos, además hemos comprobado que los epítomos contra los que se dirige la respuesta humoral son idénticos.

Finalmente, en un modelo murino de protección de linfoma folicular hemos comprobado que el idiotipo recombinante induce una respuesta inmune humoral más potente que el idiotipo nativo. Estas diferencias se asocian con una mayor protección frente al crecimiento tumoral y una mayor supervivencia en el grupo de ratones vacunados con el idiotipo recombinante.

Por tanto, en cuanto a producción de la proteína, en nuestra experiencia los resultados son mejores usando la tecnología de hibridomas, pero en cuanto a inmunogenicidad de la proteína, según los resultados obtenidos en nuestro modelo murino, el idiotipo recombinante parece ser más eficaz. Esto nos hace pensar que si conseguimos un método de producción recombinante más eficaz podríamos plantearnos un ensayo clínico en pacientes, que mejorara los resultados que tenemos actualmente utilizando idiotipo obtenido por tecnología de hibridomas.

Las concentraciones plasmáticas de osteopontina y la expresión en el tejido adiposo están aumentadas en la obesidad

J. Gómez-Ambrosi^{1,2}, V. Catalán^{1,2}, B. Ramírez^{1,2}, A. Rodríguez^{1,2}, I. Colina³, C. Silva^{2,4}, F. Rotella^{2,5}, C. Mugueta⁶, M.J. Gil^{2,6}, I. Monreal⁶, J.A. Cienfuegos^{2,5}, J. Salvador^{2,4}, G. Frühbeck^{1,2,4}

1. Laboratorio de Investigación Metabólica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona
2. CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III
3. Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.
4. Departamento de Endocrinología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.
5. Departamento de Cirugía. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.
6. Departamento de Bioquímica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

FUNDAMENTO

Los cambios en el estilo de vida y alimentación han llevado a lo largo de las últimas décadas a un aumento progresivo de la incidencia de la obesidad, constituyendo una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en el mundo occidental. La información disponible indica que asistimos a una verdadera pandemia. Estudios recientes ponen de manifiesto que el 53,5% de la población española padece exceso de peso, situándose la prevalencia de obesidad en España en el 14,5%. La obesidad es considerada un grave problema de salud pública, ya que como es bien sabido, se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad por patologías tales como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial, hiperlipidemias, etc.

La osteopontina (OPN) es una proteína multifuncional de 314 aminoácidos. Se expresa abundantemente en el hueso, aunque también se detecta en cantidades notables en otros tipos celulares como macrófagos, células endoteliales, células de músculo liso y células epiteliales. La OPN se encuentra altamente conservada entre especies, lo cual da idea de su importancia fisiológica. Está sujeta a regulación post-traducciona, siendo fosforilada y glicosilada. La OPN se une a receptores integrina y a isoformas de CD44. Aunque el control de la expresión de OPN no está completamente entendido, es bien conocido que está sujeta a regulación por citoquinas proinflamatorias. La OPN está implicada, además de en el metabolismo óseo, en procesos tumorales, en la respuesta inmune e inflamatoria, en la reproducción, en enfermedades renales y respiratorias y en procesos ateroscleróticos y cardiovasculares, así como en el desarrollo de diabetes y de hígado graso no alcohólico.

En la etiopatología de la obesidad, desempeña un papel fundamental el metabolismo del tejido adiposo, que además de constituir el principal almacén de energía en forma de grasa, es el principal o único sitio de producción de numerosas señales reguladoras del balance energético. En este sentido, se ha demostrado que el tejido adiposo expresa una gran variedad de genes, implicados en multitud de procesos fisiológicos. Trabajos recientes demuestran que las células presentes en el tejido adiposo son capaces de expresar OPN. Por otra parte, la expresión de OPN en hepatocitos en cultivo se encuentra regulada por la leptina, hormona producida por el tejido adiposo y muy implicada en la regulación del apetito y el gasto energético. Asimismo, la expresión de OPN resulta reprimida por la acción de los agonistas PPAR α , que son agentes insulino-sensibilizantes. Su expresión en el tejido adiposo, junto con su implicación en la diabetes mellitus, en las enferme-

dades cardiovasculares y en el desarrollo de hígado graso no alcohólico lleva a pensar que la OPN podría estar involucrada en la obesidad y sus comorbilidades asociadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 77 sujetos (26 con normopeso, 14 con sobrepeso y 37 obesos), de ambos sexos, que acudieron al Departamento de Endocrinología y Nutrición de la Clínica Universitaria de Navarra. Por otra parte, con el objeto de analizar el efecto de la pérdida de peso, se analizó el efecto de un tratamiento dietético convencional en 12 varones. Se midieron los datos antropométricos determinando la composición corporal mediante pletismografía por desplazamiento de aire (Bod-Pod[®] Body Composition System). Se midieron variables bioquímicas como glucosa, insulina, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos y marcadores de riesgo cardiovascular: adiponectina, leptina, TNF- α , C-reactiva, etc. Se midieron las concentraciones circulantes de OPN mediante ELISA comercial (R&D Systems, Abingdon, Reino Unido) con coeficientes de variación intra- e inter-ensayo de 3,2% y 5,9%, respectivamente.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes se presentan en la Tabla 1. Como era de esperar, el porcentaje de grasa corporal fue significativamente mayor ($P < 0,0001$) en los individuos con sobrepeso y obesos, quienes, a su vez, exhibieron una menor sensibilidad a la insulina que los individuos con normopeso, evidenciada por el menor valor del índice QUICKI ($P < 0,0001$). Los marcadores proinflamatorios PCR y TNF- α estaban aumentados en los individuos con sobrepeso y obesidad ($P < 0,0001$).

Las concentraciones circulantes de OPN se encontraron significativamente aumentadas en los pacientes con obesidad y sobrepeso (obesidad $72,6 \pm 28,5$, sobrepeso $68,2 \pm 20,8$, normopeso $42,7 \pm 27,9$ ng/ml; $P < 0,001$) en comparación con los individuos con normopeso (Fig. 1). No se encontraron diferencias significativas ($P = 0,671$) entre varones ($60,2 \pm 30,8$ ng/ml) y mujeres ($63,1 \pm 29,7$ ng/ml). Los valores circulantes de OPN se correlacionaron positivamente con el porcentaje de grasa corporal ($r = 0,45$, $P < 0,0001$).

Se detectó la presencia de la proteína OPN en tejido adiposo omental de un paciente obeso mediante análisis inmunohistoquímico. Tanto los adipocitos como las células de la fracción del estroma vascular fueron inmunopositivas para OPN. Como era de espe-

rar, marcaje para CD68, un marcador específico para macrófagos, se detectó únicamente en los macrófagos infiltrados en el tejido adiposo. El marcaje de OPN fue más intenso en células CD68 positivas, pero también se detectó un fuerte marcaje en adipocitos maduros. La expresión de ARNm de OPN en tejido adiposo omental fue significativamente mayor en los pacientes obesos en comparación con los individuos con normopeso (obesidad $2,44 \pm 0,88$ vs normopeso $1,00 \pm 0,52$ unidades arbitrarias; $P < 0,05$). Por último, la pérdida de peso por tratamiento dietético convencional produjo una disminución estadísticamente significativa de los nive-

les circulantes de OPN pasando de $64,7 \pm 22,1$ a $36,6 \pm 20,1$ ng/ml ($P < 0,01$).

CONCLUSIÓN

En resumen, podemos concluir que las concentraciones plasmáticas de OPN están aumentadas en la obesidad en humanos. Además, la OPN es detectable en el tejido adiposo omental y su expresión está aumentada en la obesidad. Finalmente, los niveles circulantes de OPN disminuyen significativamente tras la pérdida de peso por tratamiento dietético convencional.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad	P
n	26	14	37	
Sexo, V/F	11/15	7/7	19/18	0,769
Edad, años	$32,8 \pm 10,8$	$37,1 \pm 14,1$	$40,8 \pm 10,8^*$	0,028
IMC, kg/m ²	$20,4 \pm 2,3$	$26,8 \pm 1,6^*$	$41,0 \pm 5,4^*\dagger$	<0,0001
Grasa corporal, %	$19,3 \pm 5,8$	$35,4 \pm 6,6^*$	$46,3 \pm 7,1^*\dagger$	<0,0001
PAS, mm Hg	106 ± 13	106 ± 11	$129 \pm 16^*\dagger$	<0,0001
PAD, mm Hg	68 ± 9	66 ± 6	$81 \pm 11^*\dagger$	<0,0001
Glucosa, mmol/l	$4,6 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,6$	$5,8 \pm 1,8^*$	0,003
Insulina, mU/ml	$5,8 \pm 3,1$	$10,3 \pm 4,0$	$19,2 \pm 11,5^*\dagger$	<0,0001
QUICKI	$0,385 \pm 0,038$	$0,340 \pm 0,021^*$	$0,314 \pm 0,029^*\dagger$	<0,0001
Triglicéridos, mmol/l	$0,7 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,9$	$1,9 \pm 2,2^*$	0,019
Colesterol, mmol/l	$4,2 \pm 0,9$	$5,4 \pm 1,2^*$	$5,3 \pm 1,3^*$	<0,001
HDL-colesterol, mmol/l	$1,6 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,4^*$	$1,1 \pm 0,2^*\dagger$	<0,0001
PCR, mg/l	0,7 (0,4-1,0)	3,5 (0,4-5,9)*	7,4 (2,4-11,8)*†	<0,0001
TNF-a, pg/ml	$1,51 \pm 0,42$	$2,12 \pm 0,92^*$	$2,16 \pm 1,10^*$	0,021
ALT, UI/l	8 ± 6	$19 \pm 24^*$	$31 \pm 19^*\dagger$	<0,0001
Adiponectina, mg/ml	$13,8 \pm 7,0$	$9,1 \pm 4,8^*$	$8,9 \pm 4,0^*$	0,002
Leptina, ng/ml	6,5 (4,3-9,6)	22,0 (9,4-29,7)*	47,3 (31,2-73,2)*†	<0,0001

ALT, alanino aminotransferasa; IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PCR, proteína C-reactiva; QUICKI, *quantitative insulin sensitivity check index*; TNF-a, factor de necrosis tumoral-a. Los valores representan la media \pm DS o mediana (rango intercuartílico). Las diferencias entre grupos se determinaron mediante ANOVA seguido de tests *LSD* de Fisher. * $P < 0,05$ vs normopeso. † $P < 0,05$ vs sobrepeso. Las diferencias entre sexos se analizaron mediante el análisis de χ^2 . Los valores de PCR y leptina se transformaron logarítmicamente.

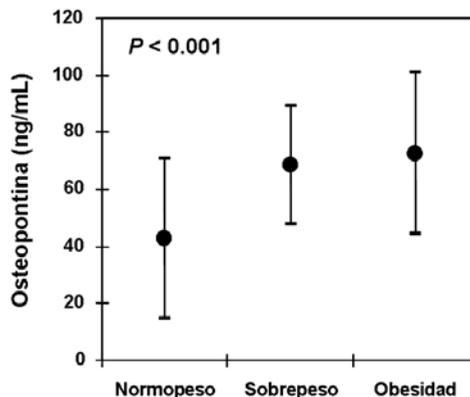


Figura 1. Niveles circulantes de osteopontina.

Epidemiología de las sibilancias durante el primer año de vida. Estudio multicéntrico hispano-latinoamericano

I. Aguinaga, F. Guillén, B. Marín, A. García Iriarte, A. Sanz, C. López Morrás, J. Hermoso de Mendoza

Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra.

RESUMEN

El Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL) es un estudio epidemiológico multicéntrico en países de habla hispana con el objetivo de conocer la prevalencia de las sibilancias y de su gravedad en niños durante el primer año de la vida y los factores de riesgo que puedan asociarse de tipo familiar, personal o ambientales. El estudio proporciona un marco para la investigación de la evolución de la prevalencia y la etiología en relación a los factores que afectan a esta enfermedad, de tipo genético, estilo de vida, ambiental y asistencia sanitaria.

En los 22 centros de salud de la comarca de Pamplona (Navarra), con una población diana de 3.200 niños, se entrega un cuestionario a los padres de niños que han cumplido 12 meses o acuden a la consulta pediátrica para la aplicación de la vacuna triple vírica. El tamaño muestral es de 1.050 niños de 12 a 15 meses de edad. Al ser el área de Pamplona una zona lingüísti-

ca mixta se utilizan dos versiones del cuestionario: en castellano y en euskera. El cuestionario tiene una sensibilidad del 81%, una especificidad del 85%, un VPP del 86% y un VPN del 79% frente al diagnóstico del pediatra; proporciona una metodología común y validada, que permite comparar los resultados del estudio en Pamplona con los obtenidos en otras ciudades españolas y latinoamericanas.

En el área de salud de Pamplona, la prevalencia de sibilancias en los lactantes durante el primer año de vida, es de un 30% y un 17% de la muestra refiere algún síntoma de gravedad. Con una participación del 30% de la población de referencia, se ha conseguido una medida basal para la valoración de la tendencia futura. Los factores asociados a una mayor presencia de sibilancias han sido: la presencia de humedad en la vivienda con signos de mohos en paredes, la asistencia a la guardería antes de los 5 meses de vida, la falta de consumo de fruta en el primer año de vida, antecedentes maternos de diabetes gestacional, alergia y asma.

Actividad oscilatoria del núcleo subtalámico en pacientes parkinsonianos con estimuladores profundos implantados, durante la inhibición motora

M. Alegre

Laboratorio de Neurofisiología. CIMA. Universidad de Navarra.

FUNDAMENTO

Muchos movimientos voluntarios se realizan por imitación y utilización, mientras que para realizar otros es necesario inhibir dichas conductas. Los pacientes con determinadas lesiones de lóbulo frontal pierden esa capacidad de inhibición, mostrando conductas de imitación y utilización forzadas.

En el área F5 del mono (frontal inferior), se ha descrito una región de neuronas, denominadas neuronas en espejo, que se activan tanto con la realización de un movimiento como con la observación del mismo. En el hombre existe un área equivalente, localizada en las proximidades del área de Broca.

La realización de un movimiento se acompaña en el hombre de cambios en la actividad oscilatoria cortical en regiones motoras, entre los que destaca una desincronización seguida de un rebote en la banda beta (15-30 Hz). A nivel frontal, también se ha descrito un incremento en torno a 15 Hz, probablemente relacionado con la decisión de iniciar el movimiento. La observación de un movimiento también genera una desincronización de la actividad oscilatoria beta sobre la región

motora, que podría ser un marcador de la actividad de las neuronas en espejo.

Los registros de potenciales de campo a través de los estimuladores implantados para tratar la enfermedad de Parkinson, sugieren que a nivel de los ganglios basales existen también cambios en la actividad oscilatoria en relación con el movimiento. En pacientes en situación OFF, se observa en reposo una actividad oscilatoria anómala beta que puede tener un papel fisiopatológico en la bradicinesia. Esta actividad se modifica durante la realización de movimientos de forma similar a la corteza cerebral, lo que va a favor de la idea de un procesamiento en paralelo de la información motora.

Un estudio reciente con RM funcional mostró una activación marcada del núcleo subtalámico en relación con el frenado de una respuesta motora, implicando de forma directa a los ganglios basales en los fenómenos de inhibición motora.

En la enfermedad de Parkinson existe una disociación entre la dificultad para realizar movimientos autoiniciados y una mayor normalidad a la hora de realizar

movimientos estímulo-inducidos. Por ello presenta un gran interés el estudiar los cambios de actividad oscilatoria en corteza y ganglios en paradigmas que permitan destacar estos aspectos, profundizando en el papel de los circuitos fronto-basales en la fisiopatología de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han realizado registros de EEG con 80 canales en 32 sujetos controles, repartidos en tres grupos de 10, 10 y 12 sujetos, así como co-registros de EEG y potenciales de campo en 16 pacientes con enfermedad de Parkinson a través de los electrodos implantados en el núcleo subtalámico para tratar su enfermedad. En voluntarios sanos se han estudiado tres paradigmas diferentes:

1. Imitación de un movimiento vs realización del mismo movimiento tras observar uno diferente.
2. Frenado de movimiento vs terminación espontánea del mismo.
3. Paradigma go/no go con respuesta motora vs paradigma go/no con respuesta verbal.

En pacientes con enfermedad de Parkinson, se han realizado registros simultáneos de EEG (5 canales) y potenciales de campo (a través de los estimuladores, empleando registros bipolares) en un total de 16 pacientes. Se han comparado los cambios en la actividad oscilatoria al realizar un movimiento con los observados al ver mover a otra persona, observar un estímulo estático y observar un estímulo visual móvil. Los resultados han sido analizados en ambos casos mediante transformadas tiempo-frecuencia.

RESULTADOS

En voluntarios sanos se ha observado, como habían descrito otros autores, la existencia de cambios en la actividad oscilatoria en regiones motoras durante la observación de un movimiento. Se han replicado los resultados de un estudio preliminar previo, demostrando la existencia de diferencias en la actividad a nivel frontal medial entre un movimiento imitado y el mismo movimiento realizado en respuesta a la visualización de un movimiento diferente. Esta actividad frontal medial, posiblemente relacionada con la toma de decisiones

motoras, sólo aparece cuando al paradigma estudiado implica una respuesta motora.

Finalmente, se han comparado los cambios en la actividad oscilatoria a nivel cortical en un movimiento terminado de forma espontánea y un movimiento similar terminado de forma forzada, encontrándose diferencias en el rebote beta post-movimiento entre ambas condiciones.

En los registros realizados en corteza y núcleo subtalámico de pacientes con enfermedad de Parkinson, se ha comprobado que la observación de un movimiento realizado por otra persona (pero no la de un estímulo simple fijo o móvil) genera cambios en la actividad del núcleo subtalámico similares (aunque de menor cuantía) a los que genera la propia realización de ese movimiento. Estos cambios ocurren tanto en situación "off" como "on", en forma de una disminución de actividad en la banda beta.

CONCLUSIÓN

Las conclusiones obtenidas de este trabajo pueden resumirse en tres:

1. La visualización de un movimiento realizado por otra persona genera cambios de la actividad oscilatoria tanto en corteza como en el núcleo subtalámico, que pueden implicar una facilitación de la actividad motora en el conjunto del circuito motor de los ganglios base. Este fenómeno podría estar en relación con la mayor facilidad que tiene los pacientes con enfermedad de Parkinson para realizar movimientos cuando se les dan pistas motoras.

2. Los cambios en la actividad oscilatoria que ocurren en la corteza motora tras la finalización de un movimiento son diferentes en función de si el movimiento termina de manera espontánea (completando el programa motor pre-establecido) o si termina de manera forzada (sin completar el programa motor). Esto sugiere que estos cambios no dependen únicamente de aferencias sensitivas, como postulaban algunos autores, sino que existe un componente "motor" en ellos.

3. Existe un pico de aumento de energía a nivel frontal medial, correlacionado temporalmente con los procesos de toma de decisiones, que aparecen exclusivamente cuando se trata de tareas motoras y cuya amplitud es mayor cuando la tarea implica un mayor grado de "voluntariedad" en la decisión.

