

MAPFRE MEDICINA

SUMARIO

157 EDITORIAL

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 159 Afectación estructural cardiovascular precoz detectada mediante ecocardiografía bidimensional y doppler en el adolescente hipertenso

G. A. PÉREZ FERNÁNDEZ
J. A. JIMÉNEZ TRUJILLO
Y. MÁRQUEZ ESPINO
et al.

- 167 Transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales de médula ósea humana

M. ZURITA
J. VAQUERO
S. OYA
et al.

- 174 Efectos moduladores de los fitoestrógenos sobre la diferenciación de osteoblastos humanos

A. R. DE GORTÁZAR
V. ALONSO
P. ESBRIT

- 184 Sintomatología depresiva asociada al trabajo como causa de incapacidad temporal en la Comunidad de Madrid

B. RODRÍGUEZ ORTIZ DE SALAZAR
A. GÓMEZ GÁLLIGO
Á. GARCÍA PARRA
et al.

- 195 Acciones neurotróficas de la hormona de crecimiento durante el desarrollo y envejecimiento cerebral

N. PALACIOS
F. SÁNCHEZ-FRANCO
I. SÁNCHEZ
et al.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 209 Obesidad: aspectos patogénicos, alteraciones cardiovasculares asociadas y estrategias terapéuticas

F. L. MORENO MARTÍNEZ
O. J. LÓPEZ BERNAL
R. J. LLANES PELEGRÍN
et al.

SUMMARY

EDITORIAL 157

ORIGINAL ARTICLES

- 159 Early structural cardiovascular damage detected by bidimensional and doppler echocardiography in the hypertensive adolescent

- 167 Neuronal transdifferentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells

- 174 Modulatory effects of phytoestrogens on human osteoblast cell differentiation

- 184 Work related depression symptoms as short-term disability cause in Madrid Community

- 195 Neurotrophic actions of growth hormone during development and brain aging

REVIEW ARTICLES

- 209 Obesity: pathogenic issues, associated cardiovascular illness, and therapeutic approach



SUMARIO

(continuación)

SUMMARY

(continued)

COMUNICACIÓN BREVE

223 Miocarditis por fiebre Q:
presentación de un caso

228 LITERATURA MÉDICA

S. SUÁREZ
I. COELLO
J. M. RODRÍGUEZ
et al.

BRIEF COMMUNICATION

Myocarditis for Q fever:
presentation of one case 223

MEDICAL LITERATURE 228

MAPFRE MEDICINA

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA

Editor: José Luis Cabello Flores
Director Científico: Pedro Guillén García
Director Técnico: Francisco de la Gala Sánchez

Comité de Redacción:

Javier Alonso Santos
José M.^o Antón García
Ricardo Cámara Anguita
Vicente Concejero López
Antonio Delgado Lacosta
Fernando García de Lucas
Pedro García Méndez
José Manuel Gómez López
Carlos Hernando de Larramendi
Carmen Hernando de Larramendi

Francisco Huesa Jiménez
Juan José Jorge Gómez
Felipe López Oliva
José M.^o López Puerta
José M.^o Madrigal Royo
Mariano Malillos Pérez
Joaquín Martínez Ibáñez
Manuel Miranda Mayordomo
Ángel Ruano Hernández
Montserrat Valls Cabrero

Consejo Asesor:

Alfred O. Bonati (Florida)
César Borobia Fernández (Madrid)
René Cailliet (Santa Mónica)
Luis Conde-Salazar Gómez (Madrid)
Jacinto Corbella Corbella (Barcelona)
Diego Dámaso López (Madrid)
José Ramón de Juanes Pardo (Madrid)
Manuel de Oya Otero (Madrid)
Henry Dejour (Lyon)
Hipólito Durán Sacristán (Madrid)
Antonio del Río Prego (Madrid)
Andrew A. Fischer (Nueva York)
Alberto Gimeno Alava (Madrid)
José Luis López-Sendón (Madrid)
Fernando Martín Martín (Madrid)
María Pilar Martínez Gutiérrez (Madrid)
José Mendoza Sarmiento (Toledo)
José Luis Miranda Mayordomo (Madrid)

Louis Miró (Nimes)
Vicente Moya Pueyo (Madrid)
Roberto Pastrana Pérez-Canales (Madrid)
Lars Peterson (Gothenburg)
Juan Plaja Masip (Barcelona)
Luis Miguel Ruilope Urioste (Madrid)
Ulises Ruiz Ferrándiz (Madrid)
Carlos Sáenz de la Calzada y Campo (Madrid)
Julián Sanz Esponera (Madrid)
Salomón Schächter (Buenos Aires)
José María Segovia de Arana (Madrid)
Juan Tamargo Menéndez (Madrid)
Juan A. Traver Aguilar (Madrid)
Eliseo Vaño Carruana (Madrid)
José Delfin Villalaín Blanco (Valencia)
Enrique Villanueva (Granada)
George W. Wood (Memphis)

Secretaría de Redacción:
Carmen Amado Castela

Los originales o correspondencia deben ser enviados a la siguiente dirección:
FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n. MAJADAHONDA - 28220 MADRID
Tel.: (91) 626 57 04 - 626 58 52 - 626 55 00 - Fax: 626 58 25 - 639 26 07
e-mail: infofmm@mapfremedicina.es

ISSN: 1130-5665

MAMEE6 16(3) 157-234 (2005)

Fundación
MAPFRE | **MEDICINA**

Edita: EDITORIAL MAPFRE, S.A. - Ctra. de Pozuelo, 52 - 28220 Majadahonda (MADRID)
Imprime: GRÁFICAS MONTERREINA, S.A.
Fotocomposición: DiScript Preimpresión, S. L.

APP
ASOCIACIÓN
DE PRENSA
PROFESIONAL

FIPP MIEMBRO DE LA FEDERACIÓN
INTERNACIONAL DE LA
PRENSA PERIÓDICA

Publicación trimestral (4 números al año). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright. Fundación MAPFRE Medicina no se hace responsable del contenido de ningún artículo firmado por autores ajenos al staff editorial de la Revista. Únicamente publica artículos que reflejan las opiniones individuales de los mismos.

Incluida en la base
de datos del
Índice
Bibliográfico
Español en
Ciencias de
la Salud
(IBECS)

Depósito Legal: M. 37.367-1990 - S.V.R.: 575



BECAS LARRAMENDI

2006



Fundación
MAPFRE MEDICINA

LA Fundación MAPFRE Medicina fue constituida el día 28 de julio de 1989, y reconocida, clasificada e inscrita como Fundación Cultural Privada por Orden del Ministerio de Educación y Ciencia del día 22 de octubre de 1990. (B.O.E. 22 de noviembre de 1990).

Surge con el objetivo de proseguir las actividades desarrolladas anteriormente en el área de la salud por la Fundación MAPFRE. Su objetivo primordial es la **promoción y el apoyo a la Investigación, Docencia y Divulgación científica en el área de la salud, así como la Promoción de la Salud, Prevención de Discapacidad e Integración de Personas con Discapacidad y de la 3.ª Edad**, entendiendo la Salud en su sentido más amplio, acorde con la definición dada por la Organización Mundial de la Salud: «Salud es el estado de completo bienestar físico, psíquico y social, no tan sólo la ausencia de enfermedad».

Las áreas específicas de actuación de la Fundación MAPFRE Medicina son la Traumatología y Rehabilitación, Medicina Clínica y Laboral, Medicina Cardiovascular Gestión Sanitaria, Geriátrica, Neurociencias, Promoción de la Salud y Prevención de Discapacidad, así como Integración de Personas de la 3.ª Edad y con discapacidad. En honor a don Ignacio Hernando de Larramendi, primer Presidente de Fundación MAPFRE y principal impulsor del Sistema MAPFRE, se han creado las Becas Larramendi, dirigidas a la formación de profesionales de Iberoamérica, en cualquiera de las áreas en las que trabaja la Fundación. Con ellas se desea contribuir a facilitar el acceso de estos profesionales a las instituciones de alto nivel o especialización en el propio país del becario, en España o en otros países del mundo.

BASES DE LA CONVOCATORIA

Para el año 2006 se convocan cuatro Becas según las siguientes bases:

1. La dotación económica de la Beca será de 9.000 € en \$ U.S.A.
2. Los solicitantes han de reunir las siguientes condiciones:
 - Ser ciudadano de cualquier país iberoamericano.
 - Estar en posesión de titulación académica de grado superior.
 - Ser presentado por una universidad, institución educativa o de investigación, que expresamente se comprometa a supervisar las actividades formativas y de investigación del candidato.
3. Las solicitudes constarán de los siguientes documentos:
 - Expediente académico oficial y Curriculum Vitae.
 - Memoria en la que se expongan los objetivos que pretende conseguir y el trabajo que desea realizar, avalado por la entidad que lo presente.
4. La duración de la Beca será de un año y no podrá ser prorrogada. Al final de la misma el interesado ha de presentar una memoria refrendada por el director de la entidad en la que se ha desarrollado, exponiendo los resultados obtenidos.
5. La Fundación se reserva la prioridad en la publicación de dichos resultados.
6. Las solicitudes serán dirigidas antes del 31 de octubre de 2005 a Fundación MAPFRE MEDICINA, carretera de Pozuelo a Majadahonda, s/n. 28220 Majadahonda (Madrid), especificando en el sobre «Becas Larramendi - Área Medicina».
7. La resolución del concurso se hará pública en el mes de enero de 2006.

Fundación
MAPFRE MEDICINA

Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n.
28220 Majadahonda (Madrid) España
Teléfono: +34 / 91 626 57 04 - Fax: +34 / 91 626 58 25
Internet: <http://www.mapfremedicina.es>
e-mail: infofmm@mapfremedicina.es

El borrador de la Lista de Enfermedades Profesionales, elaborado por el Grupo Técnico de la Administración General del Estado, en virtud de los acuerdos adoptados por el Grupo de Trabajo "Salud Laboral" de la Mesa de Diálogo Social que, entre otros acuerdos, establecía la necesidad de actualizar el Cuadro de Enfermedades Profesionales español; es una puesta al día de los conocimientos y evidencias científicas actuales. El Grupo Técnico revisó el borrador tras la publicación de la Recomendación 2003/670/CEE de la Comisión Europea de 19 de septiembre de 2003, sobre la lista europea de enfermedades profesionales, concluyendo que el borrador español es acorde con el anexo I de la Recomendación de la CEE y que el anexo II, cuya finalidad protectora, preventiva e indemnizatoria, quedaba cubierta con la definición de Accidente de Trabajo del artículo 115, apartado e de la Ley General de la Seguridad Social.

La actualización de la lista de Enfermedades Profesionales, tan necesaria, no sería completa si no aprovechamos el momento para hacer una reflexión y consideraciones profundas sobre las carencias actuales y las necesidades futuras. Por ello, estimamos que la creación de una Unidad Clínica de Referencia para la Investigación y Estudio de las Enfermedades Profesionales de carácter estatal es imprescindible para conocer la realidad de nuestro país y poder establecer los estudios epidemiológicos necesarios para seguir de cerca el anexo II de la Recomendación Europea.

Entendemos que los objetivos de la Unidad han de contribuir a mejorar la Calidad y Eficiencia en la Atención a la Enfermedad Profesional y a su prevención a través de investigación clínica y epidemiológica de la misma; asesoramiento al Sistema de Seguridad Social, INSS, Mutuas, Sistema Nacional de Salud, Servicios de Prevención y cualquier otro agente interesado en la prevención de las enfermedades profesionales.

Las actuaciones de la Unidad han de estar estructuradas hacia la Clínica de las Enfermedades Profesionales; Investigación y Vigilancia; Epidemiología; Promoción y Prevención y Acciones de mejora en el marco de la Enfermedad Profesional en el sentido de promover grupos de trabajo que permitan establecer relaciones con otros países para la revisión y actualización de las Enfermedades Profesionales, estableciendo criterios de calificación y evaluación de las mismas. Igualmente servir de apoyo científico para la participación de representantes nacionales en la UE y OIT en materia de Enfermedades Profesionales.

Pensamos que podría integrarse en el Instituto de Salud Carlos III dentro de los programas de investigación que le competen con participación de los distintos estamentos administrativos que se considerasen oportunos. Reiteramos nuestra esperanza en que la nueva Lista de Enfermedades Profesionales en España no sea una mera enumeración de sustancias y patologías y se adecúen los estamentos necesarios para que, de una vez, no sigamos hablando de la infradeclaración de las Enfermedades Profesionales.

IN MEMORIAM

Profesor Doctor D. Juan Manuel Muñoz Céspedes

Cuando a primeras horas del sábado día 16 de julio de 2005, María José, su esposa, nos informó acerca del ingreso urgente del Doctor D. Juan Manuel Muñoz Céspedes en el Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro de Madrid, por acentuarse la gravedad de la difícil enfermedad que afrontaba desde hacía dos años, la esperanza que habíamos mantenido durante este tiempo, sostenida en gran medida por la entereza, la fuerza y la serenidad con que él mismo y su familia afrontaban la enfermedad, se derrumbó. El Doctor D. Juan Manuel Muñoz Céspedes falleció en la noche del sábado al domingo 17 de julio. Había nacido en Madrid en 1965. En principio cursó estudios de Diplomado Universitario en Enfermería (en su expediente constan nueve Matrículas de Honor).

En esta actividad trabajó durante unos años en el mismo Hospital en el que falleció, compatibilizando la actividad laboral con los estudios de Psicología en la Universidad Complutense de Madrid (Licenciatura en la que obtuvo quince Matrículas de Honor). Una vez que finalizó los estudios de Psicología decidió dedicarse con un entusiasmo y amor difíciles de describir a la Neuropsicología. En 1997 defendió su Tesis Doctoral «Evaluación de los déficit neurocognitivos asociados a los traumatismos craneoencefálicos», obteniendo el Grado de Doctor con la calificación de Sobresaliente Cum Laude por unanimidad y Premio Extraordinario a su Tesis. Ya entonces se había dado a conocer en muy diversos foros científicos, presentándose con una fuerza profesional que conjugaba con su dimensión humana, irrepetibles. Asesor del Área de Neurociencias de la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA en sus actividades científicas sobre daño cerebral y calidad de vida, Director de la Unidad de Daño Cerebral del Hospital Beata María Ana de Madrid, Profesor Contratado Doctor de la Universidad Complutense de Madrid, Universidad en la que explicaba Neuropsicología e Intervención Cognitiva, profesor y ponente en muy diversos máster, cursos, seminarios, congresos y actividades científicas en nuestro país y en Europa, asesor de asociaciones de familias y unidades hospitalarias de afectados por daño cerebral, miembro de diferentes sociedades científicas y autor de múltiples artículos y diversos libros, la personalidad del Doctor D. Juan Manuel Muñoz Céspedes alcanza unas cotas dignas de admiración. En su corta vida profesional como Neuropsicólogo (en torno a una década) sus contribuciones a la consideración científica y social de los graves problemas que origina el daño cerebral en nuestro país y al conocimiento y desarrollo de las aportaciones de la Neuropsicología, se sitúan en grados de excelencia. Son muy diversas las instituciones y profesionales que hoy le reconocen un papel principal y dinamizador en la mejor atención a los afectados por daño cerebral en España. Aún así, desde la perspectiva de una carrera profesional brillante, ejemplo de inteligencia y esfuerzo, lo más destacable del Doctor D. Juan Manuel Muñoz Céspedes, fue su extraordinaria dimensión y calidad humana. Quienes hemos tenido la oportunidad de conocerle hemos gozado de uno de los mayores privilegios de la vida, compartir el tiempo e inquietudes con un hombre honesto, honrado, generoso, altruista y solidario, amigo fiel y de amistad profunda, sereno, comprensivo y moderado en sus juicios, enemigo de la mentira y el conflicto, enamorado de su familia, entregado sin descanso a su querida Ciencia (la Neuropsicología), a sus alumnos y al cuidado y ayuda a sus pacientes y familiares. Hoy, todos quienes participamos de su vida lloramos su muerte y mantenemos la esperanza de que el ejemplo de su vida permanezca entre nosotros y sea un horizonte a seguir.

Descanse en Paz.

Ángel Ruano Hernández
Centro de Rehabilitación FREMAP
FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA

Afectación estructural cardiovascular precoz detectada mediante ecocardiografía bidimensional y doppler en el adolescente hipertenso

Early structural cardiovascular damage detected by bidimensional and doppler echocardiography in the hypertensive adolescent

¹ Especialista de Primer Grado en Cardiología
² Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral
³ Residente de Segundo Año de la Especialidad de Cardiología
⁴ Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación
⁵ Especialista de Segundo Grado en Cardiología
Hospital Universitario «Celestino Hernández Robau»

Pérez Fernández G. A.^{1,2}
Jiménez Trujillo J. A.¹
Márquez Espino Y.¹
Miranda Aladro I.³
Santana Santana C.⁴
Martínez Espinoza C.⁵

RESUMEN

Introducción: El abordaje de la hipertensión arterial (HTA) ha sido enfocado en los últimos años en las primeras edades de la vida. Se ha comenzado a ir a las raíces del problema, donde diversas afectaciones cardíacas tempranas de carácter estructural pueden estar presentes.

Objetivos: Precisar la existencia de daño estructural precoz de tipo cardiovascular en el adolescente hipertenso.

Métodos: Se realizó un estudio longitudinal y descriptivo a una muestra de 89 pacientes en las edades comprendidas entre 12 y 15 años, recién diagnosticados como hipertensos establecidos o clasificados como borderline y extraídos del Proyecto de Investigación PESESCAD-HTA. Se determinó la existencia de afectación cardíaca precoz (hipertrofia del ventrículo izquierdo y/o disfunción diastólica) mediante ecocardiografía bidimensional y doppler.

Resultados: Un 15,38 % (p>0.05) de los casos presentó hipertrofia del ventrículo izquierdo y fue ligera. La disfunción diastólica no fue predominante en el grupo de pacientes con HTA establecida, pero sí se hizo evidente sobre todo en relación con la variable tiempo de relajación isovolumétrica (34.6% de los pacientes).

Conclusiones: La afectación estructural cardiovascular precoz ya está presente desde los comienzos de la adolescencia aunque todavía de manera no fuertemente significativa.

Palabras clave: Hipertensión arterial, adolescencia, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica.

Pérez Fernández G A
Afectación estructural cardiovascular precoz detectada mediante ecocardiografía bidimensional y doppler en el adolescente hipertenso
Mapfre Medicina, 2005; 16: 159-166

ABSTRACT

Introduction: The strategies for high blood pressure (HBP) have been focused in the last years on the early ages of life. It has started to go to the roots of the problem, where some early cardiovascular damages could be present.

Objectives: Precise the existence of early cardiovascular damages in the hypertensive adolescent.

Methods: It has been done a longitudinal and descriptive study to 89 patients aged between 12-15 years old which have been just diagnosed as established or borderline hypertensive, and extracted of the PESESCAD-HTA project of investigation. It was determined the existence of early cardiovascular damaged (left ventricular hypertrophy (LVH) and diastolic dysfunction (DD)) by bidimensional and doppler echocardiography.

Results: 15,38 % (p>0.05) showed mild LVH. (DD) was not so evident in the established hypertensive, but one of its parameter: the isovolumetric relaxation time (34.6%) was the strongest.

Conclusions: Early cardiovascular damage is already present in Adolescence, but without a strong significance.

Key words: High blood pressure, adolescence, left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction.

Pérez Fernández G A
Early structural cardiovascular damage detected by bidimensional and doppler echocardiography in the hypertensive adolescent
Mapfre Medicina, 2005; 16: 159-166

Correspondencia:

G. A. Pérez Fernández
Hospital Universitario
«Celestino Hernández Robau»
Maceo No.263, e/ San Miguel y Candelaria.
Apto-6. CP-50100. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.
E-mail: gpf@capiro.vcl.sld.cu

Fecha de recepción: 10 de febrero de 2005

INTRODUCCIÓN

Hace más de 50 años el famoso e importante Estudio Framingham aportó conocimientos precisos sobre el apasionante, interesante y no menos importante mundo de los factores de riesgo cardiovasculares, entre ellos la hipertensión arterial (HTA) como el más relevante(1-3).

Han sido muchos los trabajos a lo largo de los años que han estudiado esta peligrosa entidad, sobre todo en la adultez. Sin embargo no ha ocurrido lo mismo desde tempranas edades de la vida, donde su diagnóstico en no pocas ocasiones ha sido relegado al olvido; a pesar del hecho establecido de que la aterogénesis tiene sus orígenes en la niñez (4, 5, 6) y su resultado, la aterosclerosis, precursora confirmada de la aparición de cifras altas de tensión arterial(TA), es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en todo el mundo(1-3, 7).

La adolescencia constituye una etapa de transición de la vida del individuo, donde se producen una serie de cambios físicos, sexuales, psicológicos y sociales hacen que este período de la vida adquiera una especial relevancia desde diferentes puntos de vista, donde se destaca el concerniente a la salud de los individuos que transitan por ella. En este período una serie de acontecimientos pueden conllevar al desarrollo de cifras altas de TA para la edad (8).

Es por esta razón que el estudio de la entidad que nos ocupa se ha enfocado en esta etapa de la vida, es decir se está comenzando a ir hacia las raíces del problema, en las que sin dudas podría estar la clave para la realización de un eficaz abordaje del tema. Se debe tener en cuenta que a pesar de los múltiples programas y consensos que se emiten cada año sobre la HTA, la mortalidad y morbilidad por esta enfermedad no ha logrado descender del modo esperado.(9); y ya el Cuarto Reporte Americano para la detección, evaluación y tratamiento de la HTA en niños y adolescentes del 2004 (10) indica que el daño estructural de tipo cardiovascular que conlleva el presentar cifras elevadas para la edad desde la temprana adolescencia, dígame hipertrofia del ventrículo izquierdo, y la consecuente disfunción diastólica, tienen muy alta probabilidades de estar presentes de forma precoz en el corazón adolescente.

Con el presente trabajo pretendemos precisar la existencia precoz de daño estructural asociado de tipo cardiovascular como consecuencia

de la existencia de cifras elevadas para la edad del individuo, que constituyen además dos de los objetivos primordiales del Proyecto de Investigación «Hacia un pesquisaje escolar de hipertensión arterial(HTA) en la adolescencia(PESESCAD-HTA). Novedoso camino a la excelencia en los servicios de salud», que se desarrolla en nuestro territorio desde hace más de tres años.

MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal y descriptivo a una muestra de 89 pacientes en las edades comprendidas entre 12 y 15 años de edad, recién diagnosticados como hipertensos establecidos o clasificados como borderline o con HTA de tipo frontera extraídos del Proyecto de Investigación PESESCAD-HTA, y pertenecientes a tres escuelas Secundarias Básicas de la ciudad de Santa Clara, en un período de tiempo que abarcó desde el 6 de Junio del año 2004 hasta el 15 de Diciembre del mismo año.

A cada uno de los pacientes catalogados como hipertensos borderline o que clasificaron como hipertensos establecidos se les realizó un ecocardiograma completo(modos M, bidimensional, doppler pulsado y continuo) utilizando un equipo Hewlett-Packard Sonus 1000 de fabricación norteamericana, con un transductor de 2,5 Hz, y obteniendo los planos básicos recomendados por la Sociedad Americana de Cardiología(11) para los objetivos de este estudio (eje largo paraesternal, eje corto paraesternal, eje largo apical de cuatro cámaras y eje corto apical de dos cámaras). Fueron obtenidas las siguientes variables (Modo M, y bidimensional): diámetros de: atrio izquierdo(AI), pared posterior (PP), septum interventricular(SIV); masa ventricular izquierda(MVI), e índice de masa ventricular izquierda. Se realizó un estudio de flujo transmural por doppler pulsado y en venas pulmonares, donde se determinaron las siguientes variables: Velocidad de onda E (onda de llenado ventricular temprano), velocidad de onda A(onda de contracción auricular), tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), tiempo de desaceleración (TD), velocidad de onda sistólica en flujo en venas pulmonares (VSvp), velocidad de onda diastólica en flujo en venas pulmonares (VDvp), y velocidad de la onda de flujo reverso atrial en venas pulmonares (V.FRAvp).

Se determinó la existencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) en todos los pacientes que presentaron cifras de TA elevadas para su edad (hipertensos establecidos o aquellos frontera o borderline.) Del mismo modo se identificaron aquellos donde existió disfunción diastólica en aras de determinar el grado de repercusión estructural negativa de la HTA sobre el sistema cardiovascular de los mismos.

Control semántico

Antecedente familiar de riesgo aterosclerótico(AFRA): Familiares de primer y segundo grados de consanguinidad que presenten algunas de las siguientes patologías: HTA, diabetes mellitus(DM), cardiopatía isquémica(CI), insuficiencia cardíaca(IC) y enfermedad cerebrovascular(ECV).

Peso corporal elevado(PCE): Individuos que presentaron un índice de masa corporal de más de 25 Kg/cm².(2)

Tensión arterial normal alta(TANA): Sujetos cuyos valores de TA estuvieron por encima del percentil 90 y hasta el 95 en tres o más ocasiones. Para la edad de: 10-12 años: TAS > = 117-125 y TAD > = 75-81. Y de 13-15 años: TAS > = 124-135 y TAD > = 75-85, según los patrones establecidos en el Cuarto reporte americano para la detección, evaluación y tratamiento de la HTA en niños y adolescentes (10).

Hipertensos frontera o borderline: Individuos que presentaron cifras de TA de las que hacen diagnóstico de HTA y dos de ellas dentro del rango de tensiones arteriales normales altas para su edad.(10)

Hipertensión arterial(HTA) establecida: Estudiantes cuyos valores de TA estuvieron por encima del percentil 95 en tres o más ocasiones: Para la edad de: 10-12 años: TAS = >126 y TAD = > 82mmHg. Y de 13-15 años: TAS = >136 y TAD = > 86mmHg, según los patrones establecidos en el Cuarto reporte americano para la detección, evaluación y tratamiento de la HTA en niños y adolescentes (10).

Hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). Cuando se constató un septum interventricular o una pared posterior del ventrículo izquierdo (VI) igual o mayor de 12 mm; o un índice de masa ventricular izquierda en el sexo masculino de más de 150 g/m², y en el femenino de más de 120 g/m².(11)

Disfunción diastólica hipertensiva. Pacientes en los que se determinaron por ecocardiografía

doppler algunos de los siguientes parámetros: Tiempo de Relajación isovolumétrica prolongado o pseudonormalizado, tiempo de desaceleración prolongado o pseudonormalizado, relación: E/A(cm/seg) prolongada y/o pseudonormalizada, relación VSvp/VDvp prolongada y/o pseudonormalizada, relación V.FRAvp/E prolongada y/o pseudonormalizada.(11)

Definiciones operacionales.

Índice de masa corporal(IMC): IMC = Peso en Kg/Talla en cm² (2,3)

Masa ventricular izquierda (MVI). MVI = 1.05 (volumen epicárdico-volumen endocárdico); (donde volumen = 5/6 (Area X Longitud)).(12)

Tiempo de Relajación isovolumétrica(TRIV): Prolongado: > 90 mseg, Pseudonormalizado: < 90 mseg con relación ondas E/A de 1-2.

Tiempo de desaceleración(TD):

Prolongado: > 220 mseg.

Pseudonormalizado: Entre 150-200 mseg.

Relación E/A:

Prolongada: > 1.

Pseudonormalizada: Entre 1-2.

Relación VSvp/VDvp:

Prolongada: > = 1

Pseudonormalizado: < 1.

Relación V.FRAvp/E:

Prolongada: < 35.

Pseudonormalizado: > = 35 (11)

Los datos obtenidos fueron asentados en una base de datos de Microsoft Access 2000 creada al efecto, teniendo en cuenta las bondades de este sistema de almacenamiento de información. Para llevar a cabo este análisis nos apoyamos en el paquete estadístico de Microsoft Excel perteneciente al Microsoft Windows 2000, en una computadora habilitada con dichos softwares informáticos.

Se consideró la diferencia estadística a partir del nivel de significación de 0.05 de probabilidad de cometer el error tipo I en pruebas de dos colas(p < 0.05). La significación alta aconteció para p < 0.01 y la muy elevada cuando p < 0.001.

RESULTADOS

La tabla I expone una caracterización de dos de los principales factores de riesgo para el desarrollo de HTA, (el PCE, y el AFRA), y la manera en la que estuvieron presentes en nuestra muestra de 26 pacientes que presentaron cifras altas

TABLA I. Caracterización del riesgo cardiovascular asociado de los sujetos hipertensos establecidos divididos por grupos de edades Año 2004

Edad(n)	Cantidad	Sexos*		Razas**		PCE** IMC>25 Kg/cm ²	AFRA	
		M	F	B	N		HTA(&)	No HTA
12	9	5	4	3	6	5	5	2
13	7	4	5	2	5	1	2	-
14	6	2	4	3	3	3	3	1
15	4	3	1	2	2	2	2	2
Totales	26	-	-	-	-	11	12	5

*p > 0.05

**p > 0.05

(&) p < 0.05

Fuente. Cuestionarios.

de TA para la edad en tres ocasiones, los cuales no presentaban diagnóstico previo de HTA y estuvieron asintomáticos todos durante el tiempo que duró el estudio. No existieron diferencias estadísticas significativas ($p > 0.05$) entre los sexos y las razas de cada uno. La mayor cantidad de estos contaba con 12 años (9 pacientes; 34.61%). Once pacientes (42.30%), presentaron un IMC > 25 (PCE) y el 100% presentó AFRA, predominando significativamente ($p < 0.05$) la HTA (12 pacientes) en este contexto, para un 46.15%.

La tabla II aporta la cantidad de pacientes que al menos presentaron una cifra de TA alta y dos valores de TA de los llamados normales-altos (TANA) o borderline para estas edades. 63 pacientes representaron a la categoría anterior, con

influencias de determinados riesgos muy parecidas a los que estuvieron presentes en los hipertensos establecidos, sobresaliendo igualmente, dos factores de los considerados como tradicionales en cuanto al riesgo cardiovascular se refiere: los AFRA (100%), con el poderío para la HTA ($p < 0.001$), y el IMC > 25 fue ostensible en 14 pacientes (25.39%).

La tabla III expone las mediciones realizadas en modo M y bidimensional de las variables más comunes usadas en la ecocardiografía que podrían indicar la presencia de afectación cardíaca hipertensiva. Como es apreciable no existieron diferencias significativas ($p > 0.05$) en los grupos estudiados (hipertensos establecidos comparados con los borderline).

TABLA II. Caracterización del riesgo cardiovascular asociado, de los sujetos catalogados como hipertensos frontera o borderline divididos por grupos de edades Año 2004

Edad(n)	Cantidad	Sexos*		Razas**		PCE** IMC>25 Kg/cm ²	AFRA	
		M	F	B	N		HTA(&)	No HTA
12	17	7	10	12	5	7	10	5
13	15	8	7	11	4	5	12	2
14	12	7	3	7	5	2	9	2
15	19	11	8	10	9	2	10	5
Totales	63	-	-	-	-	16	41	14

*p < 0.05

**p < 0.05

(&) = p < 0.001

AFD versus RAD = p < 0.05

Fuente. Cuestionarios.

TABLA III. Caracterización ecocardiográfica de la muestra de pacientes hipertensos frontera y establecidos Año 2004

Variable	Hipertensos Establecidos n = 26		Hipertensos Frontera n = 63	
	Valor(mm)	D.E	Valor(mm)	D.E
AI	28	4.9	27.3	5.3
PP	10.2	1.5	9.1	2.3
SIV	10.9	3.4	9.6	5.6
MVI(g)	180.1	2.0	170.8	3.4
IMVI(g/m ²)	101.2	4.8	96.3	1.8

p > 0.05 (para todas las confrontaciones realizadas).

Fuente. Cuestionarios.

En la tabla IV se presenta una comparación entre los pacientes con HTA establecida y borderline en cuanto a la presencia de HVI. Era esperado que la identificación de HVI en pacientes adolescentes de hasta 15 años no fuera predominante, solo un 15,38 % de los casos se presentó y fue ligera, no existiendo significativa ($p < 0.05$). La tabla 5 ofrece los resultados de las variables por estudio doppler para la determinación de DD que fueron obtenidas posterior a la realización del ecocardiograma bidimensional. Fue ostensible, y además entendible que la DD precoz no fue predominante en el grupo de pacientes con HTA establecida, pero si se hizo evidente sobre todo en relación con uno de sus parámetros, la variable TRIV (34,6% de los pacientes), seguido de un patrón de relajación prolongado o tardía en un 23,07 de los casos. El resto de las variables por ecocardiograma doppler pulsado y flujo en venas pulmonares se comportó según lo esperado, no existiendo significación en ningún caso.

DISCUSIÓN

La HVI con el consiguiente aumento de la MVI y la afectación de la función diastólica del corazón son en muchas ocasiones las piedras angulares para establecer la repercusión negativa de la HTA en el paciente hipertenso adulto, con una prevalencia que oscila entre el 25 y el 50 % (13)

Cientos de estudios, de alguna u otra forma (14), se han encargado de establecer lo anterior, y de este modo encontrar explicaciones al porqué de estas situaciones que conllevan al desarrollo de las conocidas y potencialmente letales complicaciones de la HTA. Entonces, su temprana identificación constituye un elemento clave para una eficaz caracterización y manejo de la HTA en las primeras edades de la adolescencia; aunque desafortunadamente la presencia de cambios patológicos estructurales precoces de tipo cardiovascular no ha sido suficientemente estudiada en el grupo de edades que incluye es-

TABLA IV. Comparación entre los pacientes con HTA establecida y aquellos con HTA borderline en cuanto a la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) Año 2004

Grupos	Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo (HVI)			
	Si*	%	No	%
HTA establecida	4	15.38	22	84.62
HTA borderline	2	3.17	61	96.83
Total	6	-	83	-

*P > 0.05

Fuente: Cuestionarios.

TABLA V. Caracterización de la función diastólica por ecocardiografía doppler (pulsado) en pacientes con hipertensión establecida. Año 2004

Grupo	E/A(cm/seg)*		TRIV**				T.D***				VSvp/VDvp****				V.FRAvp/E*****					
	Normal		Tardía		Normal		Tardía		Normal		Tardía		Normal		Tardía		Normal		Tardía	
HTA. Estab. n=26	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	20	76.9	6	23.07	17	65.3	9	34.6	20	76.9	6	23.0	23	88.4	3	11.5	24	92.3	2	7.6

* Relación E/A.

** Tiempo de Relajación isovolumétrico.

*** Tiempo de desaceleración.

**** Relación velocidad de onda sistólica en flujo en venas pulmonares(VSvp) / Velocidad de onda diastólica en flujo en venas pulmonares(VDvp).

***** Relación velocidad de la onda de flujo reverso atrial en venas pulmonares / Velocidad de la onda E en flujo transmitral.

P > 0.05(para todas las confrontaciones realizadas.)

Fuente. Cuestionarios.

ta investigación (12 a 15 años) y a pesar de ser pacientes con reconocidos factores de riesgo de tipo cardiovascular (2, 3); es pertinente pensar que sí podrían estar presentes, si bien no serían tan evidentes como ocurre con la población adulta hipertensa.

Es bien conocido que la aparición de HVI es debida a numerosos estímulos fisiológicos y patológicos que ejercen efectos sobre la adaptación cardíaca al aumento de la carga de presión. Algunos estudios se ha centrado en factores hemodinámicos como: aumento sostenido de la TA, estrés de la pared, precarga, rigidez arterial, y estímulos no hemodinámicos: factores genéticos, activación excesiva del sistema nervioso autónomo, y del sistema renina-angiotensina-aldosterona.(15, 16)

No fue nuestro objetivo el estudio de estos factores, pretendimos identificar la presencia de la misma a estas precoces edades y remarcar, (aunque con evidencias no significativas), que está presente desde tempranas edades de la vida.

En nuestra casuística fue ostensible que la repercusión negativa de la HTA sobre el corazón del adolescente no está todavía bien instaurada. Lo anterior esta en relación con el reducido tiempo de exposición del organismo a cifras elevadas de TA, pero es importante acotar que si estuvo presente en algunos casos aunque no de manera significativa, estos resultados coinciden con otros autores (17, 18) que han encontrado que la aparición del daño en la primera adolescencia (edades de 11 a 15 años), no es todavía la regla, aunque pensamos que el hecho que no sea «visible», no quiere decir que ya no esté ins-

taurándose, simplemente porque el ser identificable o no, inobjetablemente puede ser solo cuestión de tiempo.

La disfunción diastólica (DD) de causa hipertensiva ha sido plenamente estudiada en población adulta con hipertensión arterial (19, 20). En pacientes adolescentes hipertensos no ha sido del mismo modo. Sin embargo, y a pesar, de que teóricamente es difícil encontrar la presencia de esta afectación en el corazón de un paciente en plena pubescencia, decidimos determinar si podría desde ya existir una afectación diastólica que en este caso sería precoz.

Fue ostensible, y además entendible que la de DD precoz no fue predominante en el grupo de pacientes con HTA establecida, fue solo el TRIV en el 34.6% de los pacientes el parámetro de función diastólica que más se afectó. Esto coincide con estudios previos, donde se da importancia capital a este parámetro como el primer indicio (cuando está prolongado en un paciente con cifras elevadas de TA) de DD, siendo la primera variable en afectarse, incluso en aquellos pacientes sin HVI (11, 16). El resto de las variables por ecocardiograma doppler pulsado y de flujo en venas pulmonares se comportó según lo que esperábamos. Es decir existió afectación en un porcentaje de los casos pero sin significación.

No encontramos referencias anteriores de estudios de este tipo en nuestro medio llevados a cabo en pacientes adolescentes hipertensos de menos de 15 años para la determinación de DD, por lo tanto estos resultados podrían ser los primeros en emitirse e indudablemente servirí-

an como necesario impulso para la evaluación del daño cardiovascular precoz de tipo hipertensivo.

Aunque los resultados en lo referente a la DD en la muestra de pacientes con HTA establecida (no existió en pacientes con HTA borderline) no fueron significativos, si es importante señalar aquí que la misma puede estar presente desde precoces edades de la vida, y esto nos debe hacer pensar en la importancia de un diagnóstico temprano de este muchas veces olvidado tema, la HTA en la adolescencia.(9).

A modo de conclusión: es incuestionable que la afectación cardiovascular precoz ya está presente desde los comienzos de la adolescencia aunque todavía de manera no significativa.

Serán necesarios estudios ulteriores y con una mayor casuística de pacientes para validar estos resultados de forma significativa, pero lo que si consideramos un hecho, y esto es lo más importante, es que la HTA desde tempranas edades de la vida ya comienza a mostrar su peligro «rostró».

Pensamos que la ecocardiografía puede constituir una certera herramienta para la determinación del daño estructural precoz asociado a la HTA en las primeras edades de la vida. Aunque no esté contemplado como indicación de primer orden la realización de un ecocardiograma completo, incluido estudio doppler, a un paciente adolescente recién diagnosticado como hipertenso, consideramos que sería útil, sobre todo a aquellos con factores de riesgo de tipo cardiovascular importantes, y esta investigación así lo ha demostrado.

COMENTARIO FINAL

El hecho no es hacer ecocardiogramas masivos, sino los necesarios. Willian Osler dijo en una ocasión: «La verdadera experiencia no consiste en ver mucho sino en ver inteligentemente», eso es lo que debemos hacer con la práctica de la ecocardiografía en el paciente hipertenso, cuestión que a veces es criticada por algunos que aluden que la indicación del ecocardiograma para el hipertenso debe ser reservada para la existencia de las temidas complicaciones de la HTA o grados de la enfermedad muy severos, y es que si se busca inteligentemente encontramos daños muy precoces que desde ya nos ponen en alerta.

¿Por qué esperar tanto para descubrir lo que podríamos haber previsto hace mucho?. Sin dudas el daño cardiovascular precoz de tipo hipertensivo desde la adolescencia es un ejemplo meritorio de lo mucho que todavía queda por hacer frente a este viejo flagelo de la humanidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FOX C S, EVANS J C, LARSON M G, KANNEL W B, LEVY D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 Aug 3; 110(5): 522-7.
2. The VII Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. National High Blood Pressure Education Program. *NIH Publication No. 03 -5233*, 2003: 1-52.
3. HONSALI I, BENJELLOUN H, COGHLAN C L, BENO-MAR M. Autonomic profile and cardiovascular symptoms. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2004 Jun; 53(3): 137-43. French.
4. SIMOES E SILVA A C, DINIZ J S, REGUEIRA FILHO A, SANTOS R A. The renin angiotensin system in childhood hypertension: selective increase of angiotensin-(1-7) in essential hypertension. *J Pediatr*. 2004 Jul; 145(1): 93-8.
5. WHELTON P K, HE J, MUNTNER P. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in North America, North Africa and Asia. *J Hum Hypertens*. 2004 Aug; 18(8): 545-51.
6. STEIN J H, FRAIZER M C, AESCHLIMANN S E, NELSON-WOREL J, MCBRIDE P E, DOUGLAS P S. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol*. 2004 Jul; 27(7): 388-92.
7. PEREZ FERNÁNDEZ GA. La hipertensión arterial en la adolescencia. ¿Causas inherentes al paciente o a nosotros.? *Medicentro*. 2003; 7(4 Supl 1).
8. GHANNEM H, TRABELSI L, GAHA R, HARRABI I, ESSOUSSIA S. Study of cardiovascular disease risk factors among rural schoolchildren in Sousse, Tunisia. *East Mediterr Health J*. 2001 Jul-Sep; 7(4-5): 617-24.
9. Update on the Task Force Report(1987) on high blood pressure in children and adults: a working group report from the national high blood pressure education program. *NHI Publication*. 1996. No. 96-3790:[24 screams], available from: URL: <http://www.nh/bi-nih.gov/health/prof/heart/hbp-ped.pdf>.
10. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004 Aug; 114(2 Suppl 4th Report): 555-76.
11. OTTO C M. Evaluation of ventricular diastolic filling and function. En: Otto CM. Textbook of clinical echo-

- cardiography. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000; 2da ed, pp: 132-152.
12. DEVEREUX R B, DAHLOF B, GERDTS E, BOMAN K, NIEMINEN M S, PAPADEMETRIOU V, ROKKEDAL J, HARRIS K E, EDELMAN J M, WACHTTELL K. Regression of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Compared With Atenolol. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial. *Circulation*. 2004; 25-29.
 13. WRIGHT JT JR, RAHMAN M, SCARPA A, FATHOLAH M, GRIFFIN V, JEAN-BAPTISTE R, et al. Determinants of salt sensitivity in black and white normotensive and hypertensive women. *Hypertension*. 2003 Dec; 42(6): 1087-92.
 14. PASSINO C, FRANZONI F, GABUTTI A, POLETTI R, GALETTA F, EMDIN M. Abnormal ventricular repolarization in hypertensive patients: role of sympathovagal imbalance and left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*. 2004 Oct; 97(1): 57-62.
 15. MALLION J M, HAMICI L, CHATELLIER G, LANG T, PLOUIN P F, DE GAUDEMARIS R. Isolated systolic hypertension: data on a cohort of young subjects from a French working population (IHPAF). *J Hum Hypertens*. 2003 Feb; 17(2): 93-100.
 16. TSANG T S, BARNES M E, GERSH B J, BAILEY K R, SEWARD J B. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. 2002 Dec 15; 90(12): 1284-9.
 17. MARTINEZ-VEA A, BARDAJ A, GUTIERREZ C, GARCIA C, PERALTA C, MARCAS L, et al. Exercise blood pressure, cardiac structure, and diastolic function in young normotensive patients with polycystic kidney disease: a prehypertensive state. *Am J Kidney Dis*. 2004 Aug; 44(2): 216-23.
 18. GUERRA A, REGO C, VASCONCELOS C, SILVA D, CASTRO E, GUIMARAES M J. Low birth weight and cardiovascular risk factors at school age. *Rev Port Cardiol*. 2004 Mar; 23(3): 325-39.
 19. IKE S O, ONWUBERE B J. The relationship between diastolic dysfunction and level of blood pressure in Blacks. *Ethn Dis*. 2003 Fall; 13(4): 463-9.
 20. KOSMALA W, KUCHARSKI W, PRZEWLOCKA-KOSMALA M, MAZUREK W. Comparison of left ventricular function by tissue Doppler imaging in patients with diabetes mellitus without systemic hypertension versus diabetes mellitus with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2004 Aug 1; 94(3): 395-9.



IX CURSO DE PATOLOGÍA OCUPACIONAL RESPIRATORIA

14-15 de noviembre de 2005

Sala de actos - Planta 10
Hospital General Universitario Vall d'Hebron (BARCELONA)
Horario: mañana y tarde

Información e inscripciones:

Servei de Pneumologia
Hospital General Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel.: 93 274 61 57
Tel. y fax: 93 274 60 83
(Horario de 8.00 a 17.00 h.)

Transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales de médula ósea humana

Neuronal transdifferentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells

Unidad de Investigación Neurociencias
de la FUNDACIÓN MAPFRE-MEDICINA.
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Zurita M.
Vaquero J.
Oya S.
Aguayo C.

RESUMEN

En el presente estudio se muestra la posibilidad de lograr una transdiferenciación de células madre mesenquimales humanas, obtenidas del estroma de médula ósea, hacia neuronas adultas. Los resultados obtenidos confirman experiencias previas acerca de que las células madre del estroma de la médula ósea experimentan cambios fenotípicos y expresan marcadores de diferenciación neuronal cuando se cultivan in vitro con determinadas sustancias químicas. Por otra parte, el presente estudio demuestra que la transdiferenciación neuronal de estas células puede ser obtenida también por medio de un co-cultivo con células de Schwann. La transdiferenciación en co-cultivo comienza más tardíamente, y aunque la expresión de nestina, como primer marcador neural, se observa ya a las 4 horas del co-cultivo, esta expresión disminuye entre las 24 y 72 horas, momento en que comienzan a observarse células con expresión de marcadores de diferenciación neuronal, aumentando progresivamente el número de células que expresan Enolasa específica neuronal, Proteína de neurofilamentos y Beta-tubulina.

Palabras clave: Células madre adultas, células madre mesenquimales, transdiferenciación neuronal.

Zurita M, Vaquero J, Oya S, Aguayo C
Transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales de médula ósea humana
Mapfre Medicina, 2005; 16: 167-173

Correspondencia:
Jesús Vaquero
Hospital Puerta de Hierro
28035 Madrid
E-mail: jvaquero@telefonica.net

ABSTRACT

This study describes the possibility to obtain neuronal transdifferentiation of human mesenchymal stem cells, obtained from the bone marrow stroma. Our present results confirm previous experiences showing that these cells express markers of neuronal differentiation when they are cultured with certain chemical factors. On the other hand, the present study demonstrates that a neuronal transdifferentiation of these cells can also be obtained by means of a co-culture with Schwann cells. In co-culture, transdifferentiation begins later, although nestin expression is first observed 4 hours after beginning the co-culture, it decreased between 24 and 72 hours, and at this time, a clear increase in the number of NSE, NF and beta-tubulin-positive cells, can be seen.

Key words: Adult stem cells, mesenchymal stem cells, neuronal transdifferentiation.

Zurita M, Vaquero J, Oya S, Aguayo C
Neuronal transdifferentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells
Mapfre Medicina, 2005; 16: 167-173

Fecha de recepción: 13 de diciembre de 2004

Este trabajo ha sido realizado por medio de una Beca de Investigación de la FUNDACIÓN MAPFRE-MEDICINA. 2004.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha existido un creciente interés por las células madre y su posible potencial terapéutico. Los resultados experimentales que se están obteniendo en este campo nos hacen pensar en una posible aplicación no muy lejana de estas técnicas para paliar determinadas enfermedades en el hombre.

Las células madre embrionarias son las más pluripotenciales, teniendo una gran capacidad para proliferar *in vitro* y manteniendo esa pluripotencialidad así como la posibilidad de diferenciarse hacia una gran variedad de líneas celulares. Sin embargo, en los últimos años, debido a que se han planteado numerosos problemas éticos y legales para su utilización se han empezado a utilizar como alternativa para futuras aplicaciones terapéuticas las células madre adultas, que parecen representar una opción muy prometedora. Las células madre adultas pueden obtenerse de distintos tejidos, por ejemplo, en el Sistema Nervioso Central (SNC) adulto existen células madre multipotenciales que además de originar células gliales también tienen capacidad de originar neuronas. Estas células van a realizar divisiones asimétricas, y las células hijas van a seguir rutas diferentes de diferenciación funcional, de modo que una de ellas se diferenciará en una neurona o glia (astroglia y oligodendroglia) y la otra quedará con las mismas características de las células progenitoras. Estas características de autorrenovación y pluripotencialidad definen a las células madre de un órgano determinado.

En la actualidad, una de las fuentes más utilizadas para la obtención de células madre adultas es el estroma de la médula ósea (células mesenquimales, células del estroma de la médula ósea o unidad formadora de colonias fibroblásticas) las cuales se pueden expandir *in vitro* con relativa facilidad y a la vez diferenciarse en múltiples tipos de células, mesenquimales o no, como adipocitos, condrocitos, osteocitos, hepatocitos, células cardíacas o incluso neuronas. Las células madre mesenquimales aisladas muestran multipotencialidad para diferenciarse en cultivo o tras su implante *in vivo*, en osteoblastos, condrocitos, adipocitos y mioblastos. Así, está demostrado que tras su infusión sistémica en animales de experimentación, estas células pueden ser detectadas en diferentes tejidos como hueso, cartilago, hígado, bazo o timo. Por otra parte en los últimos años, parece evidente,

que las células madre mesenquimales pueden sufrir también fenómenos de transdiferenciación, es decir, dar lugar a partir de ellas a la formación de células neuroepiteliales, así los modelos de transdiferenciación muestran cómo las células de la médula ósea pueden originar células neurales tanto *in vitro* como *in vivo*.

En 1997, Eglitis y Mezey (1) demostraron que las células hematopoyéticas derivadas de la médula ósea de ratón y trasplantadas intravenosamente en ratones hembras sobreviven, migran rápidamente y se integran en el Sistema Nervioso, siendo más abundantes en aquellas zonas del parénquima donde existe mayor vascularización. En 1998, los trabajos de Azizi y cols. (2) demuestran que tras la infusión directa de células madre mesenquimales de ratas o humanas en ganglios basales de rata se observa cómo éstas se integran y migran en el tejido huésped, de forma similar a lo que ocurre cuando se inyectan astrocitos paraventriculares de rata, ya que éstos parecen tener algunas propiedades de las células madre neurales. A los 72 días de la inyección directa de células madre mesenquimales, los autores observan que las células son viables y no existen signos de respuesta inflamatoria o rechazo.

Cuando las células madre mesenquimales de médula ósea se inyectan en la región paraventricular de ratones jóvenes, éstas se diferencian en astrocitos y en neuronas (3). Esta capacidad de las células madre mesenquimales para interconvertirse con las células del SNC ha sido también señalada en los trabajos de Bjornson y cols. (4) al demostrarse que las células madre neurales pueden reconstituir el sistema hematopoyético en ratones.

La capacidad de las células madre mesenquimales del estroma de la médula ósea para diferenciarse *in vitro* hacia la línea neuronal queda bien demostrada en los trabajos de Sánchez-Ramos y cols. (5), o de Woodbury y cols. (6) quienes aseguran por primera vez que las células madre del estroma de médula ósea, tanto de humanos como de rata adulta, tras ser expandidas en cultivo durante más de 20 pases como células indiferenciadas, pueden ser inducidas a exhibir un fenotipo neural mediante un simple tratamiento químico, pasando a expresar ya a las 5 horas del tratamiento nestina y posteriormente marcadores neuronales, tales como la Enolasa específica neuronal o Proteína de Neurofilamentos, al menos en el 80% de las células.

Una de las utilidades de las células madre mesenquimales, debido a su capacidad de diferen-

ciarse hacia elementos neurales y su capacidad de migración, es la posibilidad de reconstruir las lesiones del SNC y concretamente la médula espinal. Esta utilidad se basa en la hipótesis de que los precursores de las células madre neurales pueden derivar de la médula ósea y por tanto cuando éstas se colocan en cultivo, bajo determinadas condiciones, se induce su diferenciación a células neurales. Teniendo en cuenta estas observaciones, el objetivo del presente estudio fue estudiar los mecanismos de transdiferenciación neuronal de células madre adultas mesenquimales obtenidas de médula ósea adulta humana, comparando la transdiferenciación que puede ser obtenida *in vitro* por medio de sustancias químicas, o bien por medio de su co-cultivo con células de Schwann.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las muestras humanas fueron obtenidas de médula ósea tras punción esternal en el curso de intervenciones quirúrgicas que precisaron esternotomía, generalmente en la cirugía de revascularización miocárdica. El volumen aspirado de unos 5 cc se tomó con una aguja heparinizada (Heparina sódica 1000UI/ml, ROVI) específica para aspiración de médula ósea de los laboratorios Wacrees (ref.DBMNI1501). La muestra de médula ósea fue diluida en una proporción 1:1 en solución de Hank's o DMEM / 10% FBS.

Posteriormente, tras pasar varias veces la muestra a través de una aguja de insulina para eliminar los aglomerados celulares la muestra se filtró a través de un filtro de nylon de 70 micras para eliminar posibles restos óseos. Después, la muestra fue sometida a un gradiente de densidad. Para ello la muestra de médula ósea diluida se colocó en una proporción 1:2 ó 1:3 sobre una solución de Ficoll (Pharmacia). Por cada 9 cc de muestra se usaron 6cc de solución de Ficoll para eliminar células CD45 y glicoforina A positivas. Tras la centrifugación a 1500rpm durante 30 minutos se recogió el sobrenadante y la interfase, que se suspendió en HBSS o DMEM. Las células fueron centrifugadas de nuevo a 1000rpm durante 15 minutos y resuspendidas en 20 cc de medio alfa-MEM sin deoxiribonucleótidos ni ribonucleótidos, con un 20% de FBS, 100u/ml penicilina, 100 µg/ml estreptomina y 2mM L-Glutamina (GIBCO) y cultivadas en un frasco de cultivo de 75cm².

Para los estudios de diferenciación química las células fueron plaqueadas a una densidad de 2500 células/cm². El medio de cultivo (alfa-MEM/20% FBS) de las células madre mesenquimales (CMM) fue reemplazado 24 horas antes de la inducción neuronal por un medio de preinducción consistente en: DMEM con 20% de FBS y 1mM de 2-beta-mercaptoetanol. Probamos como segunda opción la preinducción con bFGF (10ng/ml) para ver si éste aumentaba la proporción de células con características «neurales». A las 24 horas, tras eliminar el medio de preinducción, las células fueron lavadas dos veces con PBS y para iniciar la diferenciación hacia un fenotipo neuronal y probamos, a lo largo del desarrollo del presente estudio, varias opciones: a) Las células fueron lavadas en PBS y transferidas 48 horas a un medio de inducción compuesto por DMEM sin suero, con una concentración entre 5-10mM Beta-mercaptoetanol (BME). b) Las células fueron lavadas en PBS y transferidas 48 horas a un medio DMEM con un 2% de DMSO y 200 mM de butylated hydroxyanisole (BHA). c) Co-cultivo de las células madre mesenquimales con células de Schwann humanas obtenidas a partir de nervio periférico adulto. Este protocolo se estableció ante la facilidad de obtener en los mismos pacientes que se intervienen con técnicas de bypass para revascularización miocárdica, no solo células de médula ósea (punción esternal), sino también fragmentos de nervio safeno, generalmente obtenidos junto con la vena safena que se extrae para el by-pass coronario. La conveniencia de estudiar la posible transformación hacia un fenotipo neuronal de las células madre mesenquimales en presencia de células de Schwann se planteó ante las evidencias previas, obtenidas en nuestro laboratorio (7,8) a favor de que el cotrasplante intramedular de cerebro fetal y fragmentos de nervio periférico, en animales parapléjicos, aumenta la actividad proliferativa de células madre neurales endógenas, de origen ependimario. Para los co-cultivos, se mantuvieron CMM y células de Schwann 30 días en cultivos separados. Después, las células se levantaron con 0.25% tripsina y 1mM EDTA, durante 5 minutos a 37°C, y las células se co-cultivaron en placas de Petri con 3ml de medio de DMEM/10%FBS. Los Co-cultivos se llevaron a cabo en una proporción 1:1 (500.000 CMM: 500.000 células de Schwann) y se estudiaron por inmunohistoquímica en momentos diferentes de evolución (4h, 12h, 24h, 72h y 1 semana) para estudiar el posible fenotipo cambiante de las CMM.

Para la caracterización inmunohistoquímica de CMM indiferenciadas y su diferenciación de otras células mesenquimales del estroma de médula ósea se realizaron estudios de marcaje con CD14 (1:40, NeoMarkers, Co, Fremont CA, EE.UU.); CD31 (1:100, NeoMarkers); CD34 (1:200, Master Diagnostica, Granada, España); CD45 (1:200, NeoMarkers); CD73 (1:100, Santa Cruz Inc., CA, EE.UU.); CD105 (5µg/ml, NeoMarkers); Vimentina (1:200, Master Diagnostica) y Fibronectina (1:300, NeoMarkers). Para el estudio de células de Schwann: S-100 (1:20, NeoMarkers). Para el estudio de diferenciación neuronal: NSE (1:800, NeoMarkers); NF-200 (1:500, Serotec, Kidlington, UK); nestina (1:50, Chemicon Int. Inc. Temecula CA, EE.UU.), y beta-tubulina (2µg/ml, NeoMarkers). Para el estudio de diferenciación astrogial: PGFA (2µg/ml, NeoMarkers). Para el estudio de posible diferenciación oligodendroglial: Mab1580 (1:200, Chemicon). Por lo menos para cada marcador celular, 10 campos microscópicos, a 100 x, se estudiaron en los diferentes momentos de cultivo (4h, 12h, 24h, 72h y 1 semana). En cada momento del estudio, el porcentaje de células inmunopositivas que fue cuantificado fue el valor medio de expresión inmunohistoquímica de cada marcador y como valor final se consideró el promedio de 10 experimentos repetidos de diferenciación química o biológica de las CMM humanas.

RESULTADOS

Las células madre mesenquimales obtenidas presentaban al inicio de los experimentos una típica morfología mesenquimal y positividad inmunohistoquímica a CD31, CD45, CD73, CD105, Vimentina y Fibronectina (Figura 1). La exposición de las CMM obtenidas de médula ósea humanas, a los medios químicos de preinducción e inducción usados provoca cambios morfológicos en las células. A las pocas horas de la exposición (4 horas) al beta-mercaptoetanol, los cuerpos celulares se retraen y emiten largas prolongaciones que finalizan en conos de desarrollo. Los mismos resultados se lograron con BHA, por lo cual se describirán conjuntamente los datos de diferenciación con BME y con BHA, refiriéndonos, en su conjunto, a «diferenciación química» en contraposición a «transdiferenciación biológica» a la que nos referiremos al describir los resultados obtenidos con el co-cultivo de las CMM con células de Schwann.

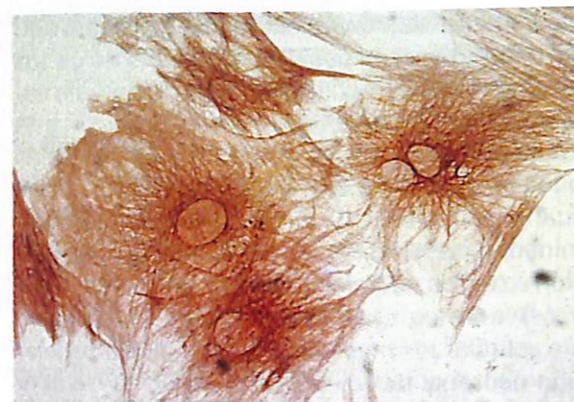


Figura 1. Típica morfología mesenquimal de las células madre del estroma de médula ósea humana, mostrando expresión inmunohistoquímica de CD 105.

Tratamientos de diferenciación neuronal con métodos químicos

La transición progresiva de las CMM indiferenciadas hacia una morfología neuronal coincide con el aumento de expresión de marcadores neuronales. Así, a la hora de la inducción ya hay células nestina positivas (30 ± 8%) y a las 4 horas aumentan a un 67 ± 8%. A las 8 horas existen 13 ± 3.1% de células nestina y aparecen células NSE positivas (35 ± 8 %) que a las 24 horas son de un 64 ± 4.7%. A las 24 horas también se detectan células positivas para NF-200 (61 ± 31.2%) y beta-tubulina (47 ± 8%). A las 72 horas no existen claramente células nestina positivas y aparecen mayoritariamente células NSE (80 ± 14.1%), NF-200 (81±7.23%) y beta-tubulina (78 ± 6.7%).

A la semana del tratamiento encontramos un 81.9 ± 8.20% de células NSE positivas, 86.3 ± 5.7% de células NF-200 positivas y 88.2±4.6% células beta-tubulina positivas. La expresión de CD105, CD73, vimentina y de fibronectina dejó de observarse a las 24 horas de la inducción. Por otra parte estos cultivos se mantuvieron en todo momento CD45 y CD34 negativos. Todos nuestros cultivos fueron negativos para la PGFA y para el marcador de oligodendrocitos MAB1580.

Transdiferenciación neuronal de CMM por medio del co-cultivo con células de Schwann

El cocultivo de CMM humanas con células de Schwann (proporción 1:1) provoca cambios morfológicos y fenotípicos en las CMM compatibles con un fenotipo neuronal. Las células de

Schwann no parecen sin embargo alterar su morfología ni su expresión a la S-100.

Las células neurales producidas en cocultivo no mostraron rápidamente morfología de neuronas o glia adulta. Se comenzaron a ver cambios morfológicos importantes en un alto número de CMM, sugerentes de diferenciación neuronal a la semana del cultivo, aunque mucho antes se comenzaron a identificar marcadores de la línea neuronal.

A la hora de iniciar el co-cultivo encontramos un 50% de células positivas a la vimentina, fibronectina, CD105 y CD73 positivas y un 45-50% de células S-100 positivas (todas nestina negativas). Los controles a la hora eran: cultivos puros de Schwann S-100 positivos, y cultivos de CMM Vimentina, CD105, CD73 y fibronectina positivos así como, S-100 negativas. Ambos eran nestina negativos (CMM: 5% células positivas a la nestina).

A las 4 horas del co-cultivo los resultados fueron similares a los encontrados a la hora, con la diferencia de que se observó un 10% de células nestina positivas. A las 8 horas se identificó un 10 ± 5% de células nestina positivas que presentaban morfología típica de CMM y no de células de Schwann

Entre las 12 y 24 horas aumentó el número de células nestina positivas. Cabe destacar que a las 72 horas del co-cultivo desapareció totalmente la positividad a la vimentina, disminuyó la positividad a la nestina (5 ± 0.9%) y comenzaron a identificarse células NF-200 positivas (25 ± 5%), NSE positivas (35 ± 6.5%), beta-tubulina positivas (34 ± 8%), siendo negativa siempre la expresión de PGFA y Mab1580. Un 45 ± 7.4% de células mantuvieron positividad a la S-100. A la semana del co-cultivo los cambios morfológicos fueron muy evidentes y las células ya no expresaban nestina, pero sí NSE (60 ± 5.2%), NF-200 (52 ± 6.4%), beta-tubulina (34 ± 1 0.5%). El 27,8 ± 8.1 % de las células eran S-100 positivas y tampoco encontramos células PGFA ni Mab850 positivas. A las dos semanas, los resultados fueron similares a los observados tras una semana de co-cultivo. La Figura 2 muestra cambios progresivos del fenotipo de las CMM humanas por medio del co-cultivo con células de Schwann y la Figura 3 muestra el diferente ritmo de transdiferenciación neuronal de las CMM humanas según que se utilicen métodos químicos o el co-cultivo con células de Schwann.

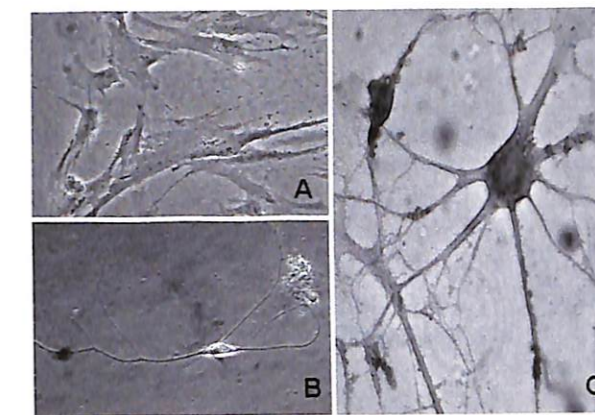


Figura 2. Proceso de transdiferenciación neuronal de CMM humanas a partir un co-cultivo con células de Schwann. A: Típico aspecto de las CMM humanas en cultivo. B: Célula de Schwann en cultivo, mostrando su típica morfología alargada. C: Típico aspecto neuronal de las CMM, tras una semana de co-cultivo con células de Schwann.

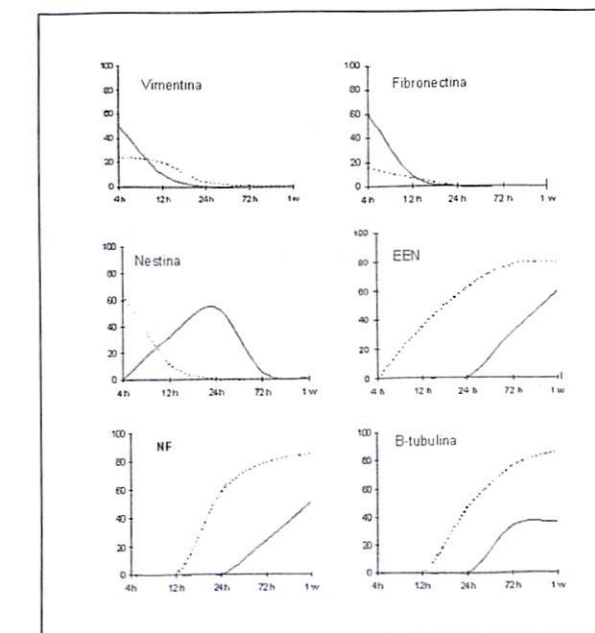


Figura 3. Gráficas que muestran el porcentaje (valores medios) de CMM que expresan los diferentes marcadores a lo largo del tiempo, según que la transdiferenciación a neuronas se realice con métodos químicos (línea de puntos) o por medio del co-cultivo con células de Schwann (línea continua). La transdiferenciación en cocultivo comienza más tardíamente, y aunque la expresión de nestina, como marcador neuronal inicial, se observa ya a las 4 horas del co-cultivo, esta expresión disminuye entre las 24 y 72 horas, momento en que comienzan a observarse células con expresión de marcadores de diferenciación neuronal, incrementándose progresivamente la expresión de Enolasa específica neuronal (EEN) Proteína de neurofilamentos (NF) y Beta-tubulina.

DISCUSIÓN

Los hallazgos que hemos resumido reflejan el resultado promedio de 10 experimentos de diferenciación química o biológica de CMM humanas. Las técnicas de diferenciación neuronal de CMM por medios químicos son análogos a los obtenidos previamente por otros autores estudiando CMM murinas (6). Sin embargo, creemos importante la obtención de diferenciación neuronal de CMM por medios biológicos, ya que nuestro estudio permite demostrar que el cultivo de CMM en presencia de células de Schwann consigue que las CMM se diferencien a típicas células neuronales. Es posible que este resultado sea posible por la conocida liberación de factores tróficos a partir de las células de Schwann (7,8) pero la frecuente observación de contactos entre células de Schwann y CMM lleva a plantear la importancia de este tipo de contactos en los co-cultivos. Para dilucidar esta cuestión se desarrolla actualmente un estudio en nuestro laboratorio utilizando filtros biológicos que permiten en los co-cultivos el paso de factores tróficos, pero no de células.

Nuestros presentes hallazgos permiten ofrecer datos en la problemática, expuesta recientemente por diferentes autores, respecto a que la transdiferenciación neuronal de las CMM lograda por métodos químicos podría ser un artefacto técnico, por alteración química del citoesqueleto. No obstante, las «neuronas-like» así originadas parecen mostrar signos fisiológicos de funcionalidad (9) y el hecho de que en nuestro estudio hayamos logrado transdiferenciación sin el empleo de sustancias químicas parece cuestionar la hipótesis de que la diferenciación química logra un aspecto pseudoneuronal debido a un artefacto del citoesqueleto de las células mesenquimales. Por otra parte, el problema de que la morfología neuronal obtenida pudiera corresponder a las células de Schwann y no a las CMM, se ha obviado en nuestro estudio por el hecho de que las células de Schwann mantienen en todo momento su expresión de S-100 y por el marcaje nuclear con bisbenzimidida que hemos realizado en algunos de los experimentos, lo que permite su constante identificación.

La principal conclusión de nuestras presentes observaciones radica en la demostración de que es posible una transdiferenciación hacia neuronas de células madre adultas mesenquimales obtenidas de médula ósea humana. Hemos con-

firmado que esta diferenciación puede ser lograda por métodos químicos, como ya han descrito previamente otros autores, pero, basándonos en nuestros resultados, también puede ser lograda por un método relativamente sencillo, de tipo biológico, y consiste en co-cultivar las células madre mesenquimales adultas, obtenidas de médula ósea, junto con células de Schwann obtenidas de la vaina de los nervios periféricos. Estos resultados son completamente superponibles a los obtenidos, en un estudio paralelo realizado en nuestro laboratorio, utilizando CMM de origen murino.

En cualquier caso, estos hallazgos nos llevan a suponer que en los estudios de regeneración nerviosa en los que nos planteemos la utilización de CMM, no es necesario transdiferenciar in vitro estas células antes de su aplicación en el SNC lesionado, ya que, teniendo en cuenta nuestros presentes resultados, es lógico esperar que la transdiferenciación pueda ser lograda in vivo y localmente, por los factores tróficos presentes en el medio donde se implanten dichas células. Esta hipótesis se está viendo comprobada por estudios en curso, que permiten obtener clara recuperación funcional, motora y sensitiva, en ratas parapléjicas crónicas sometidas al trasplante de CMM en las cavidades traumáticas centromedulares (10).

En cualquier caso, nuestro presente estudio apoya el concepto de transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales y demuestra que las CMM humanas pueden transdiferenciarse a neuronas por medio del co-cultivo con células de Schwann. Todo ello lleva a continuar los estudios dedicados a conocer la utilidad del trasplante de CMM en lesiones del Sistema Nervioso.

BIBLIOGRAFÍA

1. EGLITIS M, MEZEY E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 4080-4085.
2. AZIZI S A, STOKES D, AUGELLI B J, DIGIROLANO C, PROCKOP D J. Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats similarities to astrocyte grafts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 3908-3913.
3. KOPEN G C, PROCKOP D J, PHINENY D G. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after into neural mouse brains. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 10711-10716.

4. BJORNSON C R, RIETZE R L, REYNOLDS B A, MAGLI M C, VESCOVI A L. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science*. 1999; 283: 534-537.
5. SANCHEZ-RAMOS J, SONG S, CARDOZO-PELAEZ F, STEDEFORDT, WILLING A, FREEMANT B, SAPORTA S, JANSSEN W, PATEL N, COOPER D R, SANBERG P R. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol*. 2000; 164: 247-256.
6. WOODBURY D, SCHWARZ E J, PROCKOP D J, BLACK I B. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate to neurons. *J Neurosci Res*. 2000; 61: 364-370.
7. ZURITA M, VAQUERO J, OYA S. Grafting of neural tissue in chronically injured spinal cord: influence of the donor tissue on regenerative activity. *Surg Neurol*. 2000; 54: 117-25.
8. ZURITA M, VAQUERO J, OYA S, MONTILLA J. Functional recovery in chronic paraplegic rats after co-grafts of fetal brain and adult peripheral nerve tissue. *Surg Neurol*. 2001; 55: 249-254.
9. DEZAWA M, KANNO H, HOSHINO M, CHO H, MATSUMOTO N, ITOKAZU Y, TAJIMA N, YAMADA H, SAWADA H, ISHIKAWA H, MIMURA T, KITADA M, SUZUKI Y, IDE C. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J Clin Invest*. 2004; 113: 1701-1710.
10. ZURITA M, VAQUERO J. Functional recovery in chronic paraplegia after bone marrow stromal cells transplantation. *NeuroReport*. 2004; 15: 1105-1108.



XX Curso de Avances en Neumología Vall d'Hebron y Simposium Internacional sobre Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa

Fecha: del 22 al 24 de febrero de 2006

Horario: miércoles de 15.00 a 20.00 horas
jueves de 8.30 a 19.30 horas
viernes de 8.30 a 19.30 horas

Lugar: Sala de actos del Pabellón Docente
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

Información e inscripciones: Secretaría
Servicio de Neumología
Hospital General Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
085035 Barcelona
Tel.: 93 274 61 57
Tel. y fax: 93 274 60 83
e-mail: pneumo@vhebron.net
Horario de secretaría: de lunes a viernes de 8.00 a 17.00 horas

Efectos moduladores de los fitoestrógenos sobre la diferenciación de osteoblastos humanos

Modulatory effects of phytoestrogens on human osteoblast cell differentiation

Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo (Grupo Capiro)
Fundación Jiménez Díaz-UTE
Madrid

R. de Gortázar A.
Alonso Rodríguez V.
Esbrit Argüelles P.

RESUMEN

Los estrógenos, principales responsables del mantenimiento de la masa ósea en la mujer, inhiben la resorción ósea en parte a través de su interacción con los osteoblastos. Los isoflavonoides vegetales poseen propiedades estrogénicas y un potencial terapéutico en la osteoporosis. En el estudio planteado, se han evaluado los efectos de la genisteína, daidzeína y resveratrol sobre la función osteoblástica. Estos fitoestrógenos, de modo similar al β -estradiol, no afectan a la actividad del factor de transcripción *cbfa1/runx2* ni la expresión proteica del receptor PTH1 (marcadores precoces de diferenciación osteoblástica) en células osteoblásticas de hueso trabecular humano o en células MG-63 de osteosarcoma humano. Sin embargo, en estas células, estos agentes estimularon la actividad de fosfatasa alcalina, y la expresión de osteocalcina y de osteoprotegerina, e inhibieron la interleuquina-6 a través del factor NF- κ B; mientras que ejercieron efectos variables sobre la expresión proteica del ligando del receptor activador del NF- κ B. Nuestros resultados indican que los fitoestrógenos analizados poseen acciones osteoformadoras mediadas por receptores estrogénicos en los osteoblastos humanos.

Palabras clave: Fitoestrógenos, osteoblastos humanos, formación ósea.

R. de Gortázar A, Alonso Rodríguez V, Esbrit Argüelles P
Efectos moduladores de los fitoestrógenos sobre la diferenciación de osteoblastos humanos
Mapfre Medicina, 2005; 16: 174-183

Correspondencia:

P. Esbrit
Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo
Unidad de Investigación
Fundación Jiménez Díaz-UTE
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid
Tno.: 91-5504894
Fax: 91-5498075
E-mail: pesbrit@fjd.es

ABSTRACT

Estrogens, the main factors responsible for the maintenance of bone mass in women, inhibit bone resorption at least in part by interacting with osteoblasts. Plant isoflavones have estrogen-like features and thus a potential role in preventing osteoporosis. In the present study, the effects of genistein, daidzein and resveratrol on several osteoblastic markers were evaluated. We found that these phytoestrogens, similarly to 17β -oestradiol, failed to affect *Cbfa1/runx2* transcription factor activity and the PTH1 receptor protein expression (early osteoblast differentiation markers) in either osteoblastic cells from human trabecular bone or human osteoblastic osteosarcoma cells MG-63. In contrast, in the latter cells, these agents increased alkaline phosphatase activity, as well as osteocalcin and osteoprotegerin expression, but they decreased NF- κ B-dependent interleukin-6 mRNA expression. Meanwhile, they differently affect the protein expression of the receptor activator of NF- κ B ligand. Our findings indicate that these phytoestrogens display osteogenic actions which appear to be mediated through estrogenic receptors in human osteoblasts.

Key words: Phytoestrogens, human osteoblasts, bone formation.

R. de Gortázar A, Alonso Rodríguez V, Esbrit Argüelles P
Modulatory effects of phytoestrogens on human osteoblast cell differentiation
Mapfre Medicina, 2005; 16: 174-183

Fecha de recepción: 9 de diciembre de 2004

El presente trabajo ha sido realizado gracias a una Ayuda a la Investigación concedida por la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA.

INTRODUCCIÓN

Los estrógenos son los principales responsables del mantenimiento de la masa ósea en la mujer y, junto a los andrógenos, también en el hombre adulto (1). De hecho, la osteoporosis asociada a la deficiencia estrogénica tras la menopausia constituye la causa principal de pérdida de masa ósea con la edad. En esta patología, el volumen de hueso resorbido por la actividad osteoclástica durante el remodelado óseo no es reemplazado al 100%, debido a una pérdida de función osteoblástica. Además, este proceso se asocia a una pérdida de contenido mineral óseo, al ser parcialmente sustituido el hueso «viejo» por un hueso «joven» menos mineralizado (2, 3). Ambos aspectos incrementan el riesgo de fracturas en la osteoporosis.

Los mecanismos por los que los estrógenos llevan a cabo sus efectos protectores sobre la masa ósea parecen ser complejos. Estas hormonas inhiben la resorción ósea actuando directamente sobre los osteoclastos o suprimiendo la producción y/o la acción de citoquinas osteolíticas, como las interleuquinas (IL)-1 α y -6 y el factor de necrosis tumoral α , en los osteoblastos (4). Además, los estrógenos interactúan con el ligando del receptor activador del NF- κ B (RANKL) -un activador osteoclástico- y su receptor señuelo, la osteoprotegerina (OPG) -un potente inhibidor de la osteoclastogénesis-, ambos sintetizados por los osteoblastos; un sistema clave en la modulación de la actividad osteoclástica (5, 6). Por otra parte, dosis relativamente elevadas de estrógenos podrían estimular la formación ósea, pero el papel anabólico óseo de los estrógenos es controvertido (7).

La terapia de reemplazo estrogénico constituye el método más eficaz para reducir la pérdida de masa ósea asociada a la osteoporosis postmenopáusicas; aunque no está exenta de efectos secundarios indeseables (p.e., aparición de tumores hormono-dependientes) (1, 8). Actualmente, se considera que los factores nutricionales son importantes para modular el pico y la subsiguiente pérdida de masa ósea asociada a la edad y a la deficiencia estrogénica (9). Los fitoestrógenos son compuestos de las plantas con propiedades beneficiosas para el metabolismo celular, como su acción antioxidante y antiagregante plaquetaria, que poseen similitud estructural y funcional con los estrógenos (10, 11). Entre estos compuestos, las isoflavonas abundantes en la

soja, genisteína y daidzeína, son de gran interés actual por su potencial terapéutico alternativo en la osteoporosis.

Estudios *in vivo* en ratas ovariectomizadas demuestran las propiedades de los isoflavonoides como agentes antiresortivos conservadores de la masa ósea (12, 13). Efectos similares, sobretudo en el hueso trabecular, se han encontrado en mujeres peri- y post-menopáusicas alimentadas con dietas con contenidos en estos compuestos (≤ 90 mg/día) y períodos de tiempo variables (≤ 3 años) (14-16).

Los escasos estudios *in vitro* sobre los efectos óseos de los fitoestrógenos apoyan su papel osteogénico, mediado al menos en parte por su interacción con los receptores estrogénicos en los osteoblastos (17-21). Estos compuestos se unen al receptor estrogénico clásico (tipo α) con una afinidad 100-1000 veces inferior a la del 17β -estradiol ($K_d = 0,1$ nM), aunque su actividad transcripcional es similar (22). Además de su interacción con los receptores estrogénicos, los fitoestrógenos podrían actuar por mecanismos alternativos en las células óseas (23, 24).

En el presente estudio, hemos evaluado los efectos de la genisteína y daidzeína, isoflavonas abundantes en la soja, y del resveratrol, un fitoestrógeno presente en la piel de la uva y en el vino tinto (25), sobre la diferenciación y la producción de factores reguladores del remodelado óseo en cultivos de células osteoblásticas humanas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos

Tanto el β -estradiol como los fitoestrógenos se obtuvieron de Sigma (St. Louis, MO, EEUU). El ICI 182.780 se obtuvo de Tocris Cookson (Ballwin, MO, EEUU) y el raloxifeno, de Lilly-España (Madrid). La PTHrP (1-36) humana fue generosamente suministrada por el Dr. A.F. Stewart (Division of Endocrinology, University of Pittsburgh, PA, EEUU). Los anticuerpos policlonales específicos para: la OPG, el RANKL, las subunidades del NF- κ B p50, p65 y p52, y la IgG anti-conejo de cabra conjugada con peroxidasa, se obtuvieron de Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, EEUU); y para el receptor de PTH/PTHrP tipo 1 (PTH1R), de Covance (Ab IV; Berkeley, CA, EEUU).

Cultivos celulares

Se utilizó la línea celular de osteosarcoma humano MG-63 (ATCC CRL 1427), previamente caracterizada como un modelo de osteoblastos humanos (26). Estas células se cultivaron en medio esencial modificado de Dulbecco (DMEM) sin rojo fenol (que tiene propiedades estrogénicas), con suero fetal bovino (SFB) tratado con carbón (para eliminar restos estrogénicos) al 10% y antibióticos (100 IU/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin). Los cultivos primarios de células osteoblásticas humanas (hOB) se obtuvieron de explantes óseos de hueso trabecular de 3 sujetos (de 61-73 años) sometidos a artroplastia de cadera o rodilla, obtenidos a partir de muestras quirúrgicas desechables, según se ha descrito previamente (2). Estas células se cultivaron en DMEM sin rojo fenol con SFB tratado con carbón al 15% y los antibióticos citados. Tanto las células MG-63 como los hOB expresan receptores estrogénicos (20, 27).

Para analizar la expresión génica o proteica de los distintos marcadores estudiados, las células confluentes se incubaron durante 3 días en el medio citado sin suero y los distintos agonistas. La genisteína y la daidzeína se diluyeron en DMSO; el resveratrol y el 17β-estradiol, en etanol. La concentración final de DMSO y etanol en el medio de incubación de las células fue < 0,01 %.

Extracción del ARN total y de la proteína

El ARN y la proteína total de las células osteoblásticas se obtuvieron utilizando un método estándar (Tri-Reagent®, Molecular Research Center, Cincinnati, OH, EEUU). Los extractos citosólicos y nucleares se obtuvieron utilizando un procedimiento estándar (NE-PER®, Pierce; Rockford, IL, EEUU), basado en el método original de Dignam y cols. modificado (28). Las células se lisaron con un tampón isotónico durante 10 min en hielo. Tras centrifugar 5 min a 16.000xg a 4°C, el sobrenadante (extracto citosólico) se guardó a -20°C, mientras que el precipitado resultante se resuspendió e incubó durante 40 min con un tampón hipertónico. El sobrenadante resultante de centrifugar 10 min a 16.000xg a 4°C (extracto nuclear) se guardó a -20°C. Los extractos de membrana se obtuvieron mediante una centrifugación de los lisados celulares a 100.000 xg. El precipitado (extracto de membrana) se resuspendió en Tris-HCl 50 mM, EDTA 1 mM, Tritón X-100 1%, PMSF 2mM, aprotinina 9 µg/ml, deo-

xicolato sódico 1%, dodecilsulfato sódico 0,1%. La proteína se determinó por el método de Bradford (Pierce; Rockford, IL, EEUU), con seroalbúmina bovina como estándar.

Análisis de la expresión génica

Los niveles de ARNm se analizaron por transcripción inversa seguida de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), a partir del ARN total celular, por un método estándar (Titanium One-Step RT-PCR; Clontech, Palo Alto, CA, EEUU). Los cebadores específicos para los distintos genes estudiados se diseñaron con un programa de diseño de cebadores («Primer Premier»), a partir de las secuencias del ADNc obtenidas del Genbank: 5'-CATGAGAGCCCTCACACTCC-3' (sentido) y 5'-CAGCAGAGCGACACCCTAGACC-3' (antisentido), correspondientes a los nucleótidos 18-37 y 315-336, respectivamente, en el gen de la osteocalcina (OC) (número de acceso X51699) (29); 5'-GGAA-TAGATGTTACCCTGTG-3' (sentido) y 5'-TCAA-TGCTCT-CTGCTCCC-3' (antisentido), correspondientes a los nucleótidos 680-699 y 1015-1032, respectivamente, en el gen de la OPG (número de acceso U94332).

Estos cebadores amplifican un producto de PCR de 319-pb (OC) ó 353-pb (OPG). Como gen constitutivo se amplificó la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), con cebadores específicos (29), o bien la 18S, con cebadores modificados (QuantumRNA™ 18S Internal Standards; Ambion, Austin, TX, EEUU). La mezcla de reacción (10 µl) se incubó durante 45 min a 48°C, seguido de 2 min a 95°C, y a continuación 32 ciclos de: 1 min a 95 °C, 1 min a 62° C y 2 min a 68 °C, en el caso de la OC, o 35 ciclos de: 1 min a 95 °C, 1 min a 58° C y 2 min a 68 °C para la OPG, con una extensión final de 7 min a 68°C. Experimentos preliminares demostraron que en estas condiciones tiene lugar una amplificación lineal submáxima para cada gen, lo que permite la valoración semicuantitativa de los cambios en el ARNm. A continuación, los productos de PCR se separaron en geles de agarosa al 2%, y las bandas visualizadas con bromuro de etidio fueron cuantificadas por densitometría (1D Manager, TDI, Madrid; ImageQuant, Molecular Dynamics; Sunnyvale, CA, EEUU). Los valores densitométricos para cada producto de PCR se normalizaron frente a los correspondientes de la GAPDH o la 18S.

Estudio de la interacción ADN/proteína mediante ensayo de movilidad electroforética (EMSA)

Se utilizaron oligonucleótidos consenso correspondientes a secuencias de ADN que interactúan con el factor de unión nuclear α1 (Cbfa1/Runx2) o el NF-κB (28): 5'-AGCTCCCA-ACCACATATCCT-3' o 5'-AGTTGAGGGGAC-TTCCCAGGC-3', respectivamente, marcados con [³²P]ATP (3000 Ci/mmol; Amersham, Buckinghamshire, RU) mediante la enzima T4-polimerasa. Los extractos nucleares (3 µg de proteína) se incubaron con 200.000 dpm de los oligonucleótidos marcados con ³²P en la siguiente mezcla de incubación: Tris-HCl 10 mM (pH 7,9), NaCl 50 mM, MgCl₂ 1 mM, EDTA 0,5 mM, ditiotritol 0,5 mM, glicerol al 4%, 1 µg de poli(dI-dC) durante 15 min a 4°C. Los complejos proteína-ADN se resolvieron en geles de poliacrilamida/0,25xTBE, que tras secado fueron expuestos a película radiosensible. Como controles de especificidad, algunos extractos nucleares se preincubaron 20 min a 4°C con un exceso (x100) de oligonucleótido no marcado antes de añadir el oligonucleótido marcado correspondiente. En algunos experimentos, los extractos nucleares se preincubaron durante 15 min a temperatura ambiente en agitación con 1 µl de los anticuerpos anti-p50-p65 o -p52.

Transferencia western

Los extractos de membrana (50 µg; para RANKL) o de células totales (20µg; para OPG y PTH1R) se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (Amersham). Tras bloquear con leche descremada al 5% en tampón salino fosfatado con Tween-20 al 0,1% (PBT), las membranas se

incubaron toda la noche con los correspondientes anticuerpos policlonales primarios, diluidos: x2500 (OPG), x500 (RANKL), o x1000 (PTH1R). Una vez lavadas con PBT, las membranas se incubaron con IgG anti-conejo de cabra conjugada con peroxidasa y se reveló por quimioluminiscencia (ECL, Amersham). Las bandas de los correspondientes fluorogramas se cuantificaron por densitometría.

Análisis de la actividad de fosfatasa alcalina (FA)

La actividad de FA se midió en extractos celulares obtenidos con Triton X-100 al 0,1%, con p-nitrofenilfosfato como sustrato, según se ha descrito previamente (30).

RESULTADOS

En primer lugar, examinamos el efecto de los fitoestrógenos sobre la actividad de la FA, un marcador temprano de diferenciación osteoblástica (Figura 1). Observamos que la presencia continua durante tres días de genisteína, daidzeína o resveratrol, de un modo similar al β-estradiol, a 100 nM, tienen un efecto estimulador de esta enzima en las células MG-63 (Figura 2).

Además, analizamos en las células osteoblásticas humanas la acción de estos compuestos sobre el factor de transcripción cbfa1/runx2, una proteína clave para la formación de células osteoprogenitoras (31) (Figura 1). Como se observa en la Figura 3A, ni el β-estradiol ni la genisteína, a 100 nM, afectaron a la actividad de este factor en las células MG-63. Debido a que esta línea celular osteoblástica posee un fenotipo relativa-

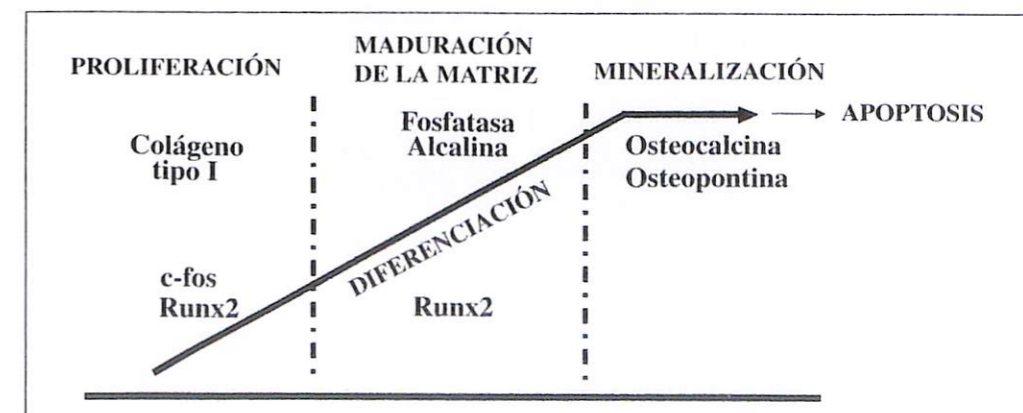


Figura 1. Esquema de diferenciación de las células osteoblásticas.

mente diferenciado, analizamos el efecto de estos agonistas sobre la actividad del *cbfa1/runx2* en cultivos primarios de hOB, que contienen osteoprogenitores (32). En estas células, las isoflavonas evaluadas (y el β -estradiol) tampoco afectaron a la actividad de este factor de transcripción (Figura 3B). Además, en las MG-63 estudiamos el efecto de estos compuestos sobre el PTH1R, un marcador relacionado con la maduración de células osteoprogenitoras (33). Como se muestra en la Figura 3C, ni los fitoestrógenos evaluados, ni el β -estradiol alteraron la expresión proteica de este marcador en las células MG-63.

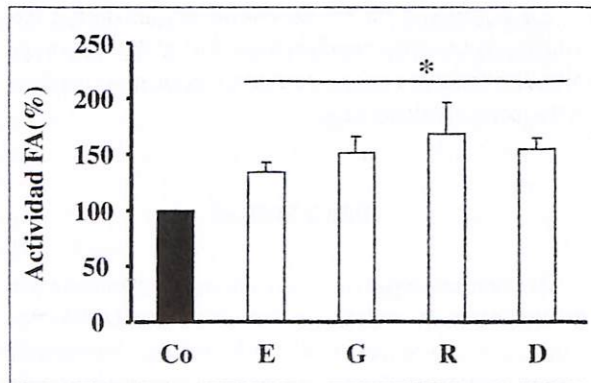


Figura 2. Efecto de diferentes fitoestrógenos y del β -estradiol (100 nM) sobre la actividad de la FA en las células MG-63. Los valores corresponden a media \pm EEM (n=4). Co = control no estimulado; E = estradiol; G = genisteína; D = daidzeína; R = resveratrol. *P<0,05, para E,G,D y R, comparados con Co (100%).

Como se muestra en la Figura 4A, encontramos que en las MG-63, los fitoestrógenos y el β -estradiol –entre 100 nM y 0,1 nM– estimulan la expresión génica de la OC, un marcador más tardío de diferenciación osteoblástica (Figura 1). Además, en estas células observamos que las isoflavonas analizadas, de modo similar al β -estradiol, inducen un aumento de la OPG (ARNm y proteína), un factor cuya expresión aumenta durante la diferenciación de los osteoblastos (34) (Figuras 4B y 5A). El raloxifeno, un agente que interacciona con los receptores nucleares estrogénicos (35), revirtió el efecto de estos fitoestrógenos (y del β -estradiol) sobre la expresión génica de la OPG (Figura 4B). Por otro lado, la expresión proteica de RANKL en la membrana plasmática celular se estimuló tanto por el β -estradiol como por la genisteína, pero se inhibió por el resveratrol y la daidzeína (a 100 nM), en las células MG-63 (Figura 5B).

A continuación, nos propusimos analizar el efecto de los bioflavonoides citados sobre la expresión de la IL-6, una citoquina osteolítica expresada por los osteoblastos (28). Encontramos que estos fitoestrógenos inhiben la expresión génica de esta citoquina en las células MG-63 en condiciones basales (Figura 6A). Tanto el raloxifeno como el ICI182.780 abolieron este efecto inducido por estos agonistas y por el β -estradiol (Fig. 6A,B). El estradiol y la genisteína, pero no el resveratrol y la daidzeína, inhibieron la estimula-

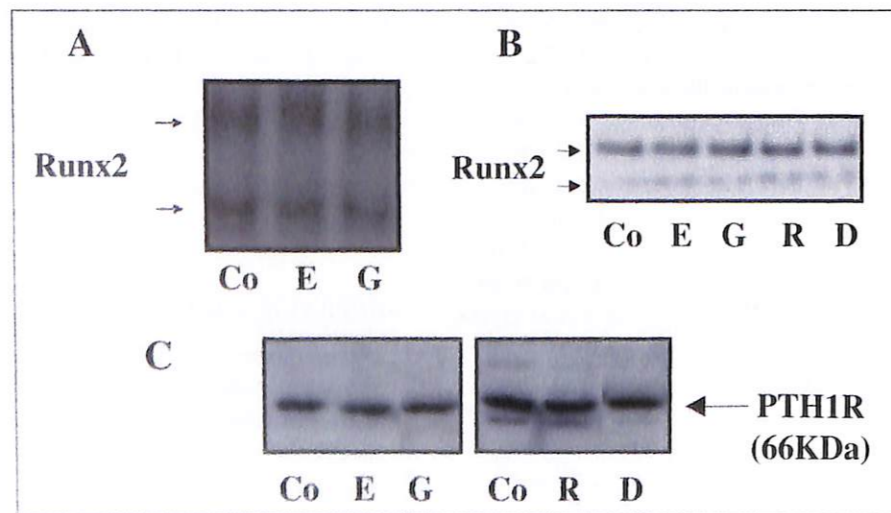


Figura 3. Ausencia de efecto de diferentes fitoestrógenos y del β -estradiol (a 100 nM) sobre la actividad del factor *cbfa1/runx2*, analizado mediante EMSA (A,B), y sobre la expresión proteica del PTH1R, determinada por transferencia *western* (C), en las células MG-63 (A,C) y en los hOB (B). Co = control no estimulado; E = estradiol; G = genisteína; D = daidzeína; R = resveratrol. Como control de carga de proteína en el gel se utilizó la tinción de Ponceau S (no mostrada).

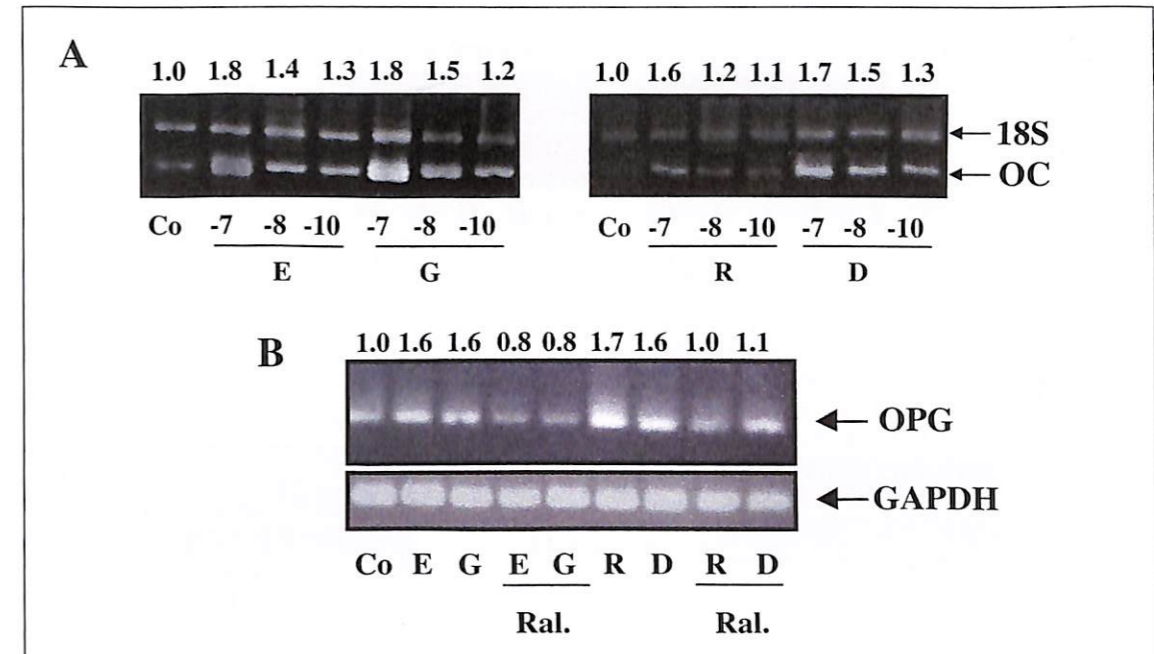


Figura 4. Efecto de diferentes fitoestrógenos sobre la expresión del ARNm de la OC (A) y de la OPG (B) (analizadas por RT-PCR) en las células MG-63. (A) Autorradiogramas correspondientes a la tinción con bromuro de etidio de los ARNm de la OC y de la 18S, en células estimuladas o no con distintas dosis (M) de los distintos agonistas. (B) Autorradiogramas correspondientes a los ARNm de la OPG y la GAPDH en respuesta a los distintos agonistas (a 100nM) con o sin raloxifeno (Ral.) (a 10 nM). El raloxifeno se añadió 1 h antes de los distintos fitoestrógenos o el β -estradiol. Las cifras medias densitométricas de al menos 3 experimentos independientes se muestran en la parte superior de cada autorradiograma. Co = control no estimulado; E = estradiol; G = genisteína; D = daidzeína; R = resveratrol.

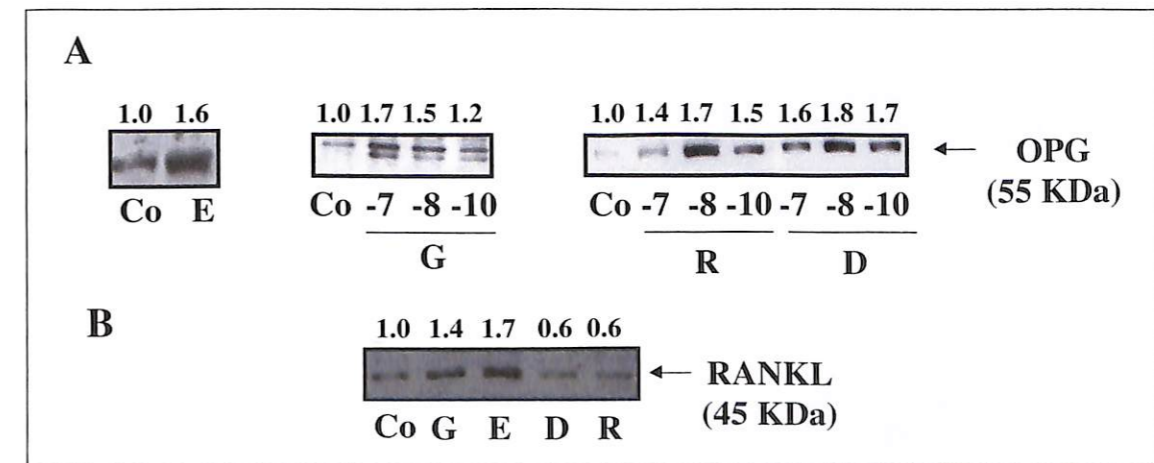


Figura 5. (A) Efecto de los fitoestrógenos (distintas dosis, M) y del β -estradiol (100 nM) sobre la expresión proteica de la OPG (A) y del RANKL (B) en las células MG-63 (por transferencia *western*). Las cifras medias densitométricas de al menos 3 experimentos independientes se muestran en la parte superior de cada autorradiograma. Como control de carga de proteína en el gel se utilizó la tinción de Ponceau S (no mostrada).

ción de la expresión génica de la IL-6 inducida por la PTHrP (1-36) (Fig. 6C).

Además, estudiamos el efecto de los diferentes fitoestrógenos sobre la actividad del factor de transcripción NF- κ B, cuya estimulación es

responsable de la sobreexpresión de la IL-6 en estas células (28). Mediante la técnica de EMSA, observamos la existencia de dos complejos específicos de este factor en las células MG-63 (Figura 7A). Sin embargo, el tratamiento con estos

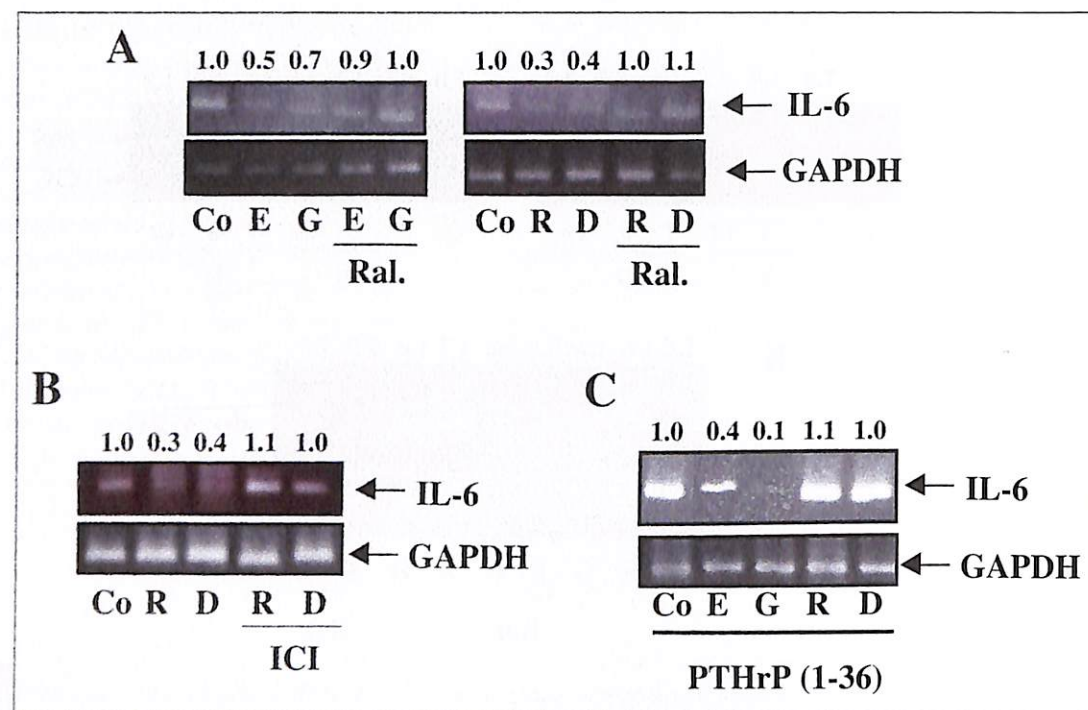


Figura 6. Efecto de los fitoestrógenos y del β -estradiol (a 100 nM) sobre la expresión génica de la IL-6 (analizada por RT-PCR), basal (A,B) o estimulada con PTHrP (1-36) (100 nM) (C), en las células MG-63. El raloxifeno (10 nM) y el ICI 182.780 (100 nM) se añadieron 1h antes de los fitoestrógenos o el β -estradiol. La GAPDH se incluyó como gen constitutivo. Las cifras medias densitométricas (n = 3) se muestran en la parte superior de cada autorradiograma Co = control no estimulado; E = estradiol; G = genisteína; D = daidzeína; R = resveratrol.

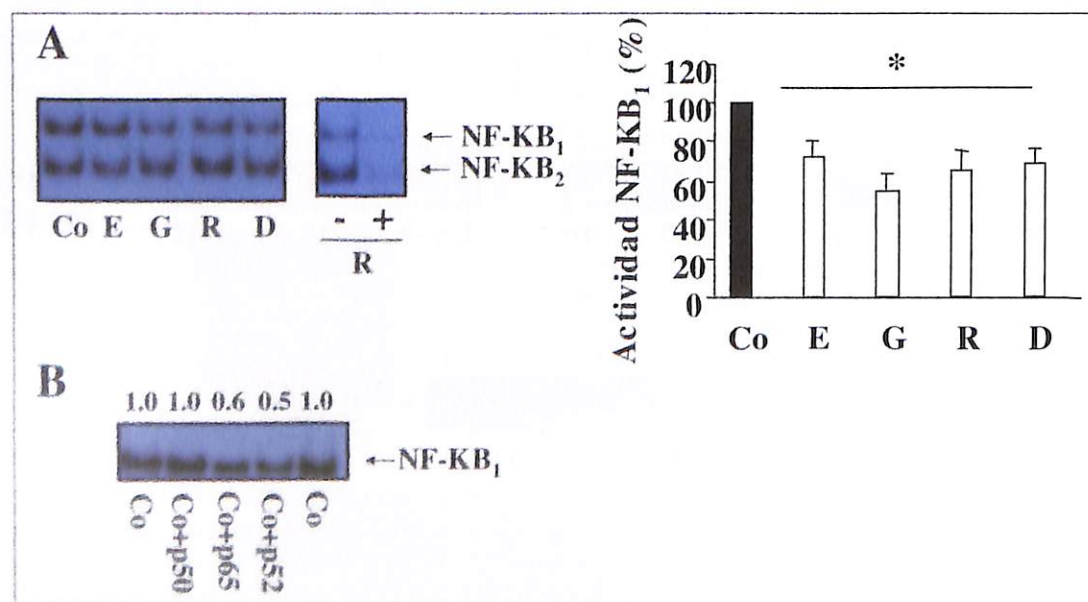


Figura 7. Efecto de los distintos fitoestrógenos (a 100 nM) sobre la actividad del NF- κ B en las células MG-63 (determinada por EMSA). (A) Se muestra el desplazamiento de los complejos de NF- κ B (obtenidos en el ensayo de EMSA) tras tratamiento de las células MG-63 con R, con un exceso de NF- κ B frío (+), para determinar la especificidad de la unión a su secuencia consenso en el ADN. Los valores densitométricos corresponden a medias \pm EEM (n=4). P<0,05, para E, G, D y R, comparados con Co (100%). (B) Efecto de la preincubación de los extractos nucleares (obtenidos de células MG-63 no estimuladas) con anticuerpos frente a distintas subunidades del complejo NF- κ B₁. Co = control no estimulado; E = estradiol; G = genisteína; D = daidzeína; R = resveratrol.

agonistas sólo tuvo efectos consistentes sobre uno de los complejos de NF- κ B, correspondiente a la banda superior en el gel de EMSA. Esta banda fue analizada mediante preincubación de los extractos nucleares con anticuerpos específicos para diferentes subunidades del NF- κ B. En la Figura 7B, podemos observar una disminución de la banda tras la preincubación con los anticuerpos frente a la subunidad p65 (subunidad con actividad catalítica) y p52.

DISCUSIÓN

La osteoporosis asociada a la deficiencia estrogénica constituye un problema importante de salud pública en nuestro medio. La terapia hormonal sustitutiva se ha considerado de uso común en la prevención y el tratamiento de esta patología; aunque no está exenta de efectos secundarios indeseados (1, 8, 36). De ahí la importancia creciente de encontrar alternativas al tratamiento con estrógenos en la osteoporosis. Los fitoestrógenos son un grupo heterogéneo de compuestos de las plantas que constituyen nuestra dieta, capaces de interactuar con los receptores estrogénicos. Entre estas sustancias, la genisteína y la daidzeína son isoflavonas abundantes en especies del género *Leguminosae*, como la soja, que poseen propiedades de interés en la prevención de patologías como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (10, 11). Diversos estudios en ratas con deficiencia estrogénica y en mujeres peri- y postmenopáusicas muestran un efecto conservador de la masa ósea inducido por estos compuestos (12-16). Sin embargo, los mecanismos de interacción de los fitoestrógenos con el metabolismo óseo están aún por clarificar. Al menos algunas de sus acciones podrían estar mediadas a través de la interacción con el receptor estrogénico tipo β -presente sobretudo en los osteoblastos del hueso trabecular- y/o por su actividad inhibidora de la tirosina quinasa (13, 22, 23).

En el presente trabajo, hemos encontrado que la genisteína, la daidzeína o el resveratrol, de modo análogo al β -estradiol, estimularon la actividad de FA cuando se añadieron (a la misma dosis de 100 nM) a las células MG-63 confluentes. Además, tanto la genisteína o la daidzeína, en el rango 0,1-100 nM -concentraciones presentes en la dieta de poblaciones asiáticas (37)-, como el resveratrol, aumentaron la expresión

génica de la OC en estas células. Algunos estudios *in vitro* previos, utilizando distintas preparaciones osteoblásticas de rata o ratón, han encontrado efectos estimuladores de la FA y/o de la OC inducidos por estos fitoestrógenos a concentraciones en el rango μ M (17, 18, 21). Sin embargo, las dosis observadas para los efectos de la genisteína y la daidzeína, y para los del β -estradiol, en otras estirpes de células osteoblásticas humanas son más bajas, similares a las observadas en el presente trabajo en las células MG-63 (19, 20). El distinto grado de diferenciación y/o en el contenido de receptores estrogénicos en los distintos tipos de células osteoblásticas utilizadas en los estudios citados y el nuestro podrían explicar las diferencias de dosis-respuesta observadas (38). En los estudios previos citados se utilizaron células osteoblásticas humanas transfectadas con el receptor estrogénico tipo α , mientras que las células MG-63 poseen receptores estrogénicos α y β (27). Así pues, nuestros datos no permiten dislucidar el tipo de receptor estrogénico implicado en los efectos de los fitoestrógenos observados en estas células. De cualquier modo, las dosis eficaces de los fitoestrógenos analizados son coherentes con la actividad transactivadora de ambos tipos de receptores estrogénicos por estos compuestos (22).

La OPG, perteneciente a la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, aumenta su expresión durante la diferenciación de los osteoblastos (34). Esta proteína bloquea los efectos estimuladores del RANKL, un factor derivado de los osteoblastos esencial para la formación y activación de los osteoclastos, inhibiendo así la resorción ósea (6). En el presente estudio, encontramos que los fitoestrógenos analizados estimulan de modo dependiente de la dosis (entre 100 nM y 0,1 nM) la OPG (ARNm y proteína) en las células MG-63. Este efecto fue similar al observado con el β -estradiol sobre la OPG en las MG-63. Además, tanto el raloxifeno como el ICI182.780, antagonistas de los receptores nucleares estrogénicos (35), revirtieron el efecto de estos fitoestrógenos sobre el ARNm de la OPG. Estos resultados amplían hallazgos previos en otras preparaciones de células osteoblásticas humanas (19, 20).

Así pues, los datos expuestos apoyan la hipótesis de que los fitoestrógenos inducen la diferenciación de los osteoblastos actuando de forma predominante en etapas más tardías de su diferenciación. Esta hipótesis se corrobora al

considerar la ausencia de efecto de los fitoestrógenos analizados o del β -estradiol sobre marcadores tempranos de diferenciación de células osteoblásticas, la actividad del cbfa1/Runx2 y la expresión del PTH1R, tanto en las MG-63 como en los cultivos primarios de hOB (que contienen osteoprogenitores) (32, 33).

En el presente trabajo, la genisteína, de modo análogo al β -estradiol, aumentaron la expresión de la proteína RANKL en la membrana de las células MG-63. A este respecto, un efecto similar del β -estradiol sobre la expresión de RANKL se ha observado recientemente en osteoblastos de hueso trabecular porcino (39). Por otro lado, la daidzeína y el resveratrol inhibieron la expresión de esta proteína en la membrana de las MG-63. Sin embargo, estos datos no son concluyentes debido a que, para determinar con exactitud la modulación de la relación OPG/RANKL en respuesta a estos compuestos habría que analizar la fracción de RANKL soluble. De hecho, los cambios de esta proteína en la membrana celular podrían ser compensados por la concentración de RANKL soluble liberada al medio condicionado celular.

En apoyo del papel antiresortivo de los fitoestrógenos a través de su interacción con los osteoblastos, en el presente trabajo observamos que la genisteína, la daidzeína y el resveratrol inhiben la expresión génica de la IL-6, un importante regulador de la osteoclastogénesis, tanto a nivel basal como estimulada por la PTHrP (1-36) (4, 28). Tanto el raloxifeno como el ICI 162,473 abolieron este efecto inducido por estos agonistas, indicando el papel mediador de los receptores estrogénicos en esta acción de los fitoestrógenos. Nuestros resultados, que amplían datos previos obtenidos con la genisteína y la daidzeína en otras líneas celulares osteoblásticas (19, 40), demuestran que este efecto de los fitoestrógenos tiene lugar, al menos en parte, por inhibición del complejo NF- κ B en las células MG-63.

En conjunto, nuestros resultados demuestran un efecto estimulador directo de la genisteína, la daidzeína y el resveratrol sobre la diferenciación de osteoblastos humanos en cultivo. Además, estos fitoestrógenos podrían ejercer efectos inhibidores de la resorción ósea a través de su interacción con la producción osteoblástica de factores capaces de interaccionar con los osteoclastos. Al menos parte de estos efectos de los fitoestrógenos, a concentraciones fácilmente alcanzables en la dieta, parecen tener lugar por

un mecanismo genómico a través de receptores estrogénicos.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo ha sido realizado gracias a una Ayuda a la Investigación concedida por la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA. A.R. de Gortázar y V. Alonso son becarias de la Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz.

BIBLIOGRAFÍA

- RIGGS B L, KHOSLA S, MELTON L J. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res*. 1998; 13: 763-773.
- MARTÍNEZ M E, DEL CAMPOT, MEDINA S, et al. Influence of skeletal site of origin and donor age on osteoblastic cell growth and differentiation. *Calcif Tissue Int*. 1999; 64: 280-286.
- GILSANZ V, GIBBENS D T, CARLSON M, et al. Peak trabecular vertebral density: a comparison of adolescent and adult females. *Calcif Tissue Int*. 1988; 43: 260-262.
- SPELSBERG T C, SUBRAMANIAM M, RIGGS B L, KHOSLA S. The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton. *Mol Endocrinol*. 1999; 13: 819-828.
- HOFBAUER L C, KHOSLA S, DUNSTAN C R, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*. 1999; 140: 4367-4370.
- NAKASHIMA T, KOBAYASHI Y, YAMASAKI S, et al. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF- κ B ligand: Modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 275: 768-775.
- TURNER R T. Mice, estrogen, and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1999; 14: 187-191.
- MAHAVNI V, SOOD A K. Hormone replacement therapy and cancer risk. *Curr Opin Oncol*. 2001; 13: 384-389.
- SÁNCHEZ A, PUCHE R, ZENI S, et al. Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Óseas*. 2003; 12: 14-29.
- ANDERSON J J, GARNER S C. Phytoestrogens and bone. *Baillière's Clin Endocrinol Metab*. 1998; 12: 543-557.
- ANDERSON J J B, MESSINA M, GARNER S C. Effects of phyto-estrogens on tissues. *Nutr Res Rev*. 1999; 12: 75-116.
- ARJMANDI B H, BIRNBAUM R, GOYAL N V, et al. Bone-sparing effect of soy protein in ovarian hormone-

deficient rats is related to its isoflavone content. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68: 1364S-1368S.

- PICHERIT C, COXAM V, BENNETAU-PELISSERO C, et al. Daidzein is more efficient than genistein in preventing ovariectomy-induced bone loss in rats. *J Nutr*. 2000; 130: 1675-1681.
- POTTER S M, BAUM J A, TENG H, et al. Soy protein and isoflavones: Their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68: 1375S-1379S.
- ALEKEL D L, GERMAIN A S, PETERSON C T, et al. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 844-852.
- HO S C, CHAN S G, YI Q, WONG E, LEUNG P C. Soy intake and the maintenance of peak bone mass in Hong Kong Chinese women. *J Bone Miner Res*. 2001; 16: 1363-1369.
- MIZUTANI K, IKEDA K, KAWAI Y, YAMORI Y. Resveratrol stimulates the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 253: 859-863.
- SUGIMOTO E, YAMAGUCHI M. Anabolic effect of genistein in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Int J Mol Med*. 2000; 5: 515-520.
- CHEN X W, GARNER S C, ANDERSON J J B. Isoflavones regulate interleukin-6 and osteoprotegerin synthesis during osteoblast cell differentiation via an estrogen-receptor-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 295: 417-422.
- VIERECK V, GRÜNDKER C, BLASCHKE S, et al. Phytoestrogen genistein stimulates the production of osteoprotegerin by human trabecular osteoblasts. *J Cell Biochem*. 2002; 84: 725-735.
- JIA T L, WANG H Z, XIE L P, et al. Daidzein enhances osteoblast growth that may be mediated by increased bone morphogenetic protein (BMP) production. *Biochem Pharmacol*. 2003; 65: 709-715.
- KUIPER G G, LEMMEN J G, CARLSSON B, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*. 1998; 139: 4252-4263.
- AKIYAMA T, ISHIDA J, NAGAKAWA S, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem*. 1987; 262: 5592-5595.
- YAMAGISHI T, OTSUKA E, HAGIWARA H. Reciprocal control of expression of mRNAs for osteoclast differentiation factor and OPG in osteogenic stromal cells by genistein: Evidence for the involvement of topoisomerase II in osteoclastogenesis. *Endocrinology*. 2001; 142: 3632-3637.
- ABO J J. Vino y medicina. *Act Fund Puigvert*. 2002; 21: 220-229.
- BILBE G, ROBERTS E, BIRCH M, EVANS D B. PCR phenotyping of cytokines, growth factors and their receptors and bone matrix proteins in human osteoblast-like cell lines. *Bone*. 1996; 19: 437-445.
- LUO X H, LIAO E Y. Effects of estriol on the proliferation and differentiation of human osteoblastic MG-63 cells. *Endocr Res*. 2003; 29: 343-351.
- GUILLEN C, MARTÍNEZ P, DE GORTÁZAR A R, et al. Both N- and C-terminal domains of parathyroid hormone-related protein increase interleukin-6 by nuclear factor- κ B activation in osteoblastic cells. *J Biol Chem*. 2002; 277: 28109-28117.
- MARTÍNEZ P, MORENO I, DE MIGUEL F, et al. Changes in osteocalcin response to 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulation and basal vitamin D receptor expression in human osteoblastic cells according to donor age and skeletal origin. *Bone*. 2001; 29: 35-41.
- MARTÍNEZ M E, GARCÍA-OCAÑA A, SÁNCHEZ M, et al. C-terminal parathyroid hormone-related protein inhibits proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells. *J Bone Miner Res*. 1997; 12: 778-785.
- DUCY P, ZHANG R, GEOFFROY V, et al. Osf2/Cbfa1: A transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*. 1997; 89: 747-754.
- SOTTILE V, HALLEUX C, BASSILANA F, et al. Stem cell characteristics of human trabecular bone-derived cells. *Bone*. 2002; 30: 699-704.
- SCHILLER P C, D'IPPOLITO G, ROOS B A, HOWARD G A. Anabolic or catabolic responses of MC3T3-E1 osteoblastic cells to parathyroid hormone depend on time and duration of treatment. *J Bone Miner Res*. 1999; 14: 1504-1512.
- GORI F, HOFBAUER L C, DUNSTAN C R, et al. The expression of osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated. *Endocrinology*. 2000; 141: 4768-4776.
- Mc DONNEL D P, NORRIS J D. Analysis of the molecular pharmacology of estrogen receptor agonists and antagonists provides insights into the mechanism of action of estrogen in bone. *Osteoporosis Int Suppl*. 1997; 1: S29-S34.
- GRUPO DE TRABAJO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEAY METABOLISMO MINERAL (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Versión resumida. *Rev Esp Enf Metab Óseas*. 2002; 11: 67-78.
- ARAI Y, UEHARA M, SATO Y, et al. Comparison of isoflavones among dietary intake, plasma concentration and urinary excretion for accurate estimation of phytoestrogen intake. *J Epidemiol*. 2000; 10: 127-135.
- WATERS K, RICKARD D J, RIGGS B L, et al. Estrogen regulation of human osteoblast function is determined by the stage of differentiation and the estrogen receptor isoform. *J Cell Biochem*. 2001; 83: 448-462.
- DE WILDE A, LIEBERHERR M, COLIN C, POINTILLART A. A low dose of daidzein acts as an ER β -selective agonist in trabecular osteoblasts of young female piglets. *J Cell Physiol*. 2004; 200: 253-262.
- SUH K S, KOH G, PARK C Y, et al. Soybean isoflavones inhibit tumor necrosis factor- α -induced apoptosis and the production of interleukin-6 and prostaglandin E $_2$ in osteoblastic cells. *Phytochemistry*. 2003; 63: 209-215.

Sintomatología depresiva asociada al trabajo como causa de incapacidad temporal en la Comunidad de Madrid

Work related depression symptoms as short-term disability cause in Madrid Community

¹ Jefa de Estudios. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Profesora Asociada Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá.

² Médico Evaluador Dirección Provincial del INSS. Madrid

³ Médico Psiquiatra. Centro de Salud Mental Área 2 Madrid

Rodríguez Ortiz de Salazar B.¹
Gómez Gállego A.²
García Parra Á.²
López Gómez I.³

RESUMEN

Objetivos: Calcular la prevalencia de los trastornos mentales como causa de incapacidad temporal (IT) en la Comunidad de Madrid y describir que trastornos mentales asociados al trabajo son más prevalentes por profesión, edad y sexo.

Métodos: Estudio observacional descriptivo, cuyo ámbito es la población de la Comunidad de Madrid. Se han estudiado los pacientes en situación de IT con pago directo por el Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS): desempleados, trabajadores del régimen de autónomos, empleadas de hogar y régimen agrario. El periodo estudiado incluye desde enero de 2002 a septiembre de 2003. Se han registrado las siguientes variables: edad, sexo, régimen de la Seguridad Social, diagnóstico (CIE-10), ocupación, duración de la baja, desempleo y si alegan relación de su situación de incapacidad con el trabajo. Se ha calculado la prevalencia de trastornos mentales entre los pacientes en IT y la prevalencia de aquellos que relacionaban su patología con el trabajo. Se han utilizado técnicas estadísticas descriptivas, para sintetizar los resultados.

Resultados: Un total de 1.628 trabajadores en IT (11,2%) presentaban como diagnóstico principal algún trastorno mental, de los cuales el 17,8% (289) relacionan su patología con el trabajo. La edad media fue de 43,5 años (DE = 11,5). Las mujeres presentan con mayor frecuencia T. mental como causa de IT, sin embargo el porcentaje de hombres que lo asocian al trabajo es significativamente mayor. De los 289 trabajadores que relacionan su patología con el trabajo un 39,4% presentan como diagnóstico un T. Adaptación, un 27,7% un T. mixto ansioso-depresivo y un 20,8% un episodio depresivo. Los trabajadores cualificados: directivos (41%), técnicos científico-intelectuales (30%) y empleados administrativos (27%) son los que presentan mayor prevalencia de sintomatología depresiva asociada al trabajo.

Conclusiones: Los trastornos mentales son la segunda causa de IT de larga duración. Uno de cada cinco pacientes relaciona su patología con el trabajo, siendo los diagnósticos más prevalentes los trastornos de adaptación, trastornos mixtos ansioso-depresivos y los episodios depresivos. En tres de cada cuatro casos la duración media de la IT supera los seis meses. Los trabajadores cualificados: directivos, técnicos científico-intelectuales y empleados administrativos son los que presentan mayor prevalencia de sintomatología depresiva asociada al trabajo.

Palabras clave: incapacidad temporal, depresión, salud laboral, estrés

Rodríguez Ortiz de Salazar B, Gómez Gállego A, García Parra Á, López Gómez I
Sintomatología depresiva asociada al trabajo como causa de incapacidad temporal en la comunidad de Madrid
Mapfre Medicina, 2005; 16: 184-194

Correspondencia:

B. Rodríguez Ortiz de Salazar
Jefa de Estudios. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo
Ciudad Universitaria, Pabellón 8
28040 Madrid
E-mail: bros@isciii.es

ABSTRACT

Objectives: To calculate the prevalence of mental disorders as cause of short-term disability in Madrid Community and to describe work-related depression symptoms by occupation, age and sex.

Method: We conducted a descriptive observational study in Madrid Community. Patients in Short-term Disability (STD) paid by The National Institute of Social Security (NISS) have been studied. It has been used the database of the NISS in Madrid as a source of information. The recorder variables was: age, sex, social security status, diagnosis (ICD-10), occupation, unemployed, and work related depression symptoms. Assessment was made by calculating the mental disorders prevalence in patients with short-term disability and work related depressive symptoms. Descriptive statistic techniques has been used.

Results: In total 1628 workers in short-term disability (11,2%) were diagnosis for mental disorders, 17,8% (289) of them were work related pathology. The mean age of patients was 43,5 (SD = 11,5). The prevalence of mental disorders as cause of short-term disability is higher in females, but males presents more work-related depression symptoms. The 39,4% presents adaptation disorder diagnosis, 27% mixed anxious-depressive disorders and 20,8% depressive episode. Women between 30 and 40 years old, and men of more than 50 years were more frequently work related pathology. In 75% of the cases the medium time of STD was six months. Qualified workers: directors (41%), scientific intellectual technicians (30%) and administrative workers (27%) were the ones who presents more prevalence of work-related depressive symptoms.

Conclusions: Mental disorders were the second cause of short term disability in Madrid. One of each five patients present work-related depressive symptoms. The more prevalence diagnosis were adaptation disorders mixed anxious-depressive disorders and depressive episodes. In three of each four cases, the medium last of STD was six months. Qualified workers: directors scientific intellectual technicians and administrative workers, were the ones who presents more prevalence of work-related depressive symptoms

Key words: short-term disability, depression, occupational health, stress

Rodríguez Ortiz de Salazar B, Gómez Gállego A, García Parra Á, López Gómez I
Work related depression symptoms as short-term disability cause in Madrid community
Mapfre Medicina, 2005; 16: 184-194

Fecha de recepción: 5 de enero de 2005

Proyecto financiado a través de una beca de investigación de la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA.

INTRODUCCIÓN

Actualmente los trastornos depresivos son la cuarta causa de discapacidad en el mundo y según los últimos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2020 se espera sea la segunda, solo superada por las enfermedades cardiovasculares (1).

El estrés de origen laboral es el segundo problema de salud más frecuente relacionado con el trabajo en la Unión Europea (2), después de los dolores de espalda, y afecta a casi uno de cada tres trabajadores (3, 4).

Los síntomas depresivos, ansiedad y el estrés relacionado con el trabajo, son las causas más frecuentes de trastornos mentales entre la población activa en los países desarrollados. En población general (5), la prevalencia de trastornos mentales, en distintas comunidades autónomas españolas, oscila entre un 8-21% en hombres y un 21-34% en mujeres.

En el ámbito de la atención primaria, un estudio realizado por la OMS sobre una población de 20.000 personas de 15 países europeos (6), un 24% de los pacientes presentaban trastornos mentales, principalmente episodios depresivos, trastornos de ansiedad y trastornos por consumo de alcohol.

En el ámbito laboral, según un estudio realizado en cuatro empresas españolas en el año 2001 (7), la prevalencia global de trastornos afectivos fue el 15,8% (8,4%-24%). Por ocupación, las prevalencias más altas las presentaron los administrativos (18%-26,7%), los operarios de maquinaria (21%) y los trabajadores no cualificados (21,9%).

Según análisis recientes llevados a cabo por la OMS, las enfermedades mentales presentan una prevalencia puntual acumulada del 10% de la población adulta (8).

La actividad laboral para el trabajador en nuestra sociedad es de crucial importancia; además de satisfacer sus necesidades y proporcionarle a él y a los suyos seguridad de cara al futuro, el trabajo puede permitir que el ser humano se manifieste como un individuo original y creador y le permite ocupar un «status» dentro de su escala social.

La psicopatología que aparece en el medio laboral no sólo está relacionada etiológicamente con la actividad laboral como causa de los trastornos, sino que en muchos casos, los conflictos laborales tiene su origen en rasgos de persona-

lidad patológicos que favorecen conductas desadaptativas. Por otra parte, las condiciones de trabajo pueden suponer a veces, por su naturaleza en ocasiones, no sólo frustración personal sino sobrecarga y agotamiento intensos que lleguen incluso a causar accidentes laborales o enfermedades profesionales.

En las últimas décadas, el desarrollo del modo de producción ha generado profundas transformaciones en el mundo laboral, la incorporación de las nuevas tecnologías junto a una nueva organización del trabajo transforman el mundo productivo. Aparece la flexibilidad como criterio de organización de la producción (9, 10) y así aparecen formas atípicas de contratación y el incremento del empleo informal, temporal, el trabajo a tiempo parcial o el autónomo.

En nuestro país en los últimos años el índice de temporalidad a aumentado notablemente afectando fundamentalmente a los jóvenes y a las mujeres, según viene reflejado en las Encuestas de Población Activa del Instituto Nacional de Estadística (11), así que hay que reconocer que, en el momento actual, la seguridad en el empleo es el valor máximo al que aspira el trabajador dada la precariedad laboral que existe en nuestros días. El ansia por la seguridad en el puesto de trabajo está tan extendida que la percepción de una situación de inseguridad en el empleo supone un factor de estrés de primer orden para el individuo y secundariamente, por extensión, para toda su familia. La literatura científica ha mostrado ampliamente la asociación causal entre el desempleo y una mayor morbi-mortalidad, peores hábitos de salud y calidad de vida (12).

Estudiando las variables psicosociales que podrían suponer riesgo para la salud mental, se han descrito diversos factores de riesgo psicosocial en el medio laboral. Por ello se han podido describir características de algunas ocupaciones que suponen por sí solas mayor probabilidad de sufrir psicopatología, así se ha visto, por ejemplo, como los trabajadores sometidos a una alta carga mental, baja autonomía y escaso apoyo social, presentan significativamente peor salud mental (13).

El hecho de que la situación de desempleo se asocie con una menor probabilidad de alta laboral, refleja que los factores socioeconómicos pueden ser más importantes a la hora de determinar la duración de la IT que incluso la propia patología. Un estudio español mostraba que la única diferencia entre los procesos de IT de des-

empleados y empleados era la duración media que fue tres veces superior en los primeros (14).

En nuestro estudio, hemos preferido la denominación de «sintomatología depresiva» por que muchos pacientes en el momento de iniciar la baja no cumplen criterios diagnósticos de ningún trastorno mental en concreto y lo único que presentan es sintomatología ansioso-depresiva.

La necesidad de cuantificar la magnitud del problema, para poder diseñar políticas de prevención y promoción de la salud mental en el ámbito laboral, nos conduce a proponer los siguientes objetivos:

1. Calcular la prevalencia de los trastornos mentales como causa de incapacidad temporal en la Comunidad de Madrid.
2. Describir que trastornos mentales asociados al trabajo son más prevalentes por profesión, edad y por sexo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha diseñado un estudio observacional descriptivo cuyo ámbito poblacional se enmarca en la Comunidad Autónoma de Madrid.

Se han incluido en el estudio todos aquellos pacientes en situación de incapacidad temporal con pago directo por el Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS): desempleados, trabajadores del régimen de autónomos, empleadas de hogar y trabajadores del régimen agrario. Como criterios de inclusión se han considerado aquellos pacientes que llevaban al menos 45 días en situación de incapacidad temporal cuando se les citaba por primera vez en el INSS y habían acudido al menos una vez a la revisión de su IT. El período estudiado es el comprendido entre el uno de enero de 2002 al 23 de septiembre de 2003. Como fuente de información se ha utilizado la Base de datos de Gestión y Control de la Incapacidad Temporal de la Dirección Provincial del INSS en Madrid (EVALUA) (15).

Tras una consulta de la base de datos EVALUA correspondiente al periodo de estudio, se diseñó un base de datos *ad-hoc* con aquellos pacientes que presentaban como diagnóstico principal algún trastorno mental.

Se han registrado las siguientes variables:

- Edad
- Sexo
- Régimen de la Seguridad Social

- Diagnóstico principal (codificado según la CIE-10)
- Segundo diagnóstico (CIE -10)
- Ocupación (Clasificación Nacional de Ocupaciones de 1994)
- Duración de la baja
- Desempleo
- Relación de su situación de incapacidad con el trabajo

En primer lugar se calculó la prevalencia de trastornos mentales entre los pacientes en situación de incapacidad temporal revisados en el INSS, durante el periodo de estudio y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Para el cálculo de la prevalencia se han incluido todos aquellos pacientes que presentaba como diagnóstico principal algún trastorno mental. No se han incluido los trastornos mentales secundarios a patología orgánica ni los trastornos mentales que aparecen como diagnóstico secundario de otra patología principal.

Se han considerado como casos de IT asociados al trabajo aquellos en los cuales constaba en la historia clínica elaborada por el médico evaluador, que el paciente refería esta relación, ya sea en el informe del médico de atención primaria, en el informe del especialista en psiquiatría o durante la entrevista psiquiátrica realizada por el propio médico evaluador del INSS.

Se han recodificado las profesiones según la Clasificación Nacional de Ocupaciones de 1994 (CNO-94) (16) y los diagnósticos según Clasificación Internacional de Enfermedades sobre trastornos mentales, (17) 10ª revisión (CIE-10), posteriormente se ha depurado la base de datos y se ha analizado estadísticamente utilizando el paquete estadístico SPSS v 11. (18)

En el análisis se han utilizado técnicas estadísticas descriptivas, para sintetizar y presentar las variables cuantitativas y cualitativas. Se han calculado medias, porcentajes y pruebas estadísticas bivariantes y multivariantes. Se ha utilizado la chi-cuadrado para variables cualitativas y la t de Student y el análisis de la varianza para relacionar las variables cualitativas con las variables continuas.

RESULTADOS

Los principales resultados encontrados durante el periodo de estudio fueron los siguientes: se registraron un total de 14.536 episodios de IT

que cumplían los criterios de inclusión especificados en la metodología, es decir, pacientes que llevaban al menos 45 días en situación de incapacidad temporal cuando se les citaba por primera vez en el INSS y habían acudido al menos una vez a la revisión de su IT.

Tal y como se puede observar en el Figura 1, que muestra la distribución porcentual de los 14.536 episodios de IT por grandes grupos diagnósticos, la primera causa de incapacidad temporal registrada durante el periodo de estudio es la patología del aparato locomotor que supone el 50,2% (IC95% 49,7%-51,7%) de los procesos de IT e incluye, tanto patología osteomioarticular (31,6%) como fracturas y lesiones (18,6%). La segunda causa de incapacidad temporal son los trastornos mentales que suponen el 11,2% (IC95% 10,7%-11,7%) del total de causas. El tercer lugar lo ocupan las neoplasias (7,9%), en cuarto lugar la patología cardiovascular (7,2%) y en quinto lugar la patología digestiva (5,3%).

Por tanto, un total de 1.628 trabajadores en IT presentaban como diagnóstico principal de su incapacidad uno o varios trastornos mentales.

Las principales características de los pacientes en situación de IT por Trastorno mental se puede observar en la Tabla I.

La distribución de los casos por grupos de edad muestra como el 30% está comprendido en el grupo de 30 a 39 años, y aproximadamente el 70% tiene menos de 50 años (Tabla I). Al analizar la distribución por grupos de edad y sexo, observamos como en todos los grupos de edad el número de mujeres es ampliamente superior al de los hombres, excepto en el gru-

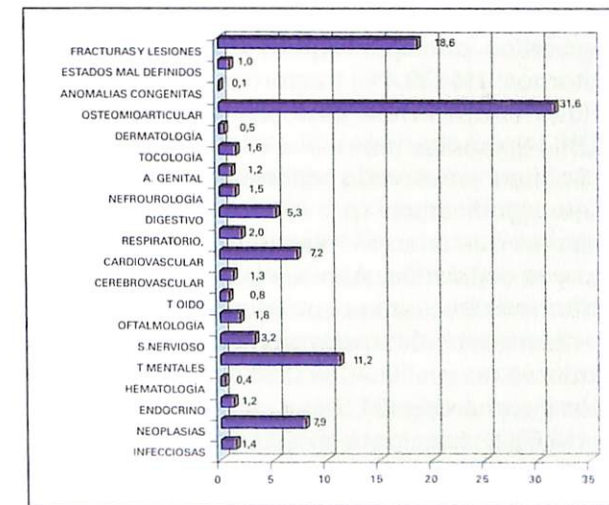


Figura 1. Distribución porcentual de la IT por grandes grupos diagnósticos

po de 60 y más años en el que se igualan (Figura 2).

En un principio, el análisis de la causa de la incapacidad según el diagnóstico que aparecía en los partes de IT, dio como resultado que el 40,8% (665) de los pacientes presentaba depresión y el 14,5% (236) reacción de adaptación. Sin embargo, tras una revisión exhaustiva de la historia clínica y la codificación de los casos (Tabla II) según los criterios de la CIE -10, se comprobó que únicamente un 27,9% (n = 454) cumplían criterios de episodios depresivos mientras que en un 21,1% (n = 334) presentaban trastornos de adaptación (F43), un 20,4% (n = 332) trastorno mixtos ansioso - depresivos (F41), y un 8,7% (n = 142) S. dependencia a drogas (F10-F19).

La distribución de los casos según diagnóstico y sexo (Figura 3), muestra como en las patologías relacionadas con el consumo de drogas, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, incluso los trastornos de la personalidad el perfil es mayoritariamente masculino, mientras que en las patologías más prevalentes como la depresión, los trastornos de ansiedad y los trastornos de adaptación el perfil es claramente femenino.

La distribución de la edad media según diagnóstico muestra como en las patologías relacionadas con el consumo de drogas ilegales, la anorexia nerviosa o el trastorno psicótico agudo, la edad es inferior a la media, mientras que la distimia, la ludopatía o los trastornos somatomorfos presentan edades superiores a la media (Tabla III).

En el 75,8% de los procesos de IT la duración media fue superior a seis meses y únicamente el 2,1% tuvieron una duración inferior a tres meses (Tabla I). La duración de la Incapacidad Temporal por trastorno mental según grupo de edad, muestra que a medida que aumenta la edad, aumenta la duración de la IT.

Según los datos recogidos en la historia clínica, las causas más frecuentes tal y como las describen los pacientes fueron las siguientes: «traslado de puesto o categoría», «cambio de ubicación geográfica del puesto», «pérdida del puesto, desempleo o cierre del negocio», «despido improcedente», «acoso moral» «tensión laboral» «estrés laboral» «pendiente de juicio» «problemas con el jefe o compañeros» «acoso sexual» «amenazas» y «sensación de manipulación por parte de compañeros o jefes».

Entre los que presentaban sintomatología depresiva reactiva, pero no relacionaban su sintomatología con el trabajo, las causas más fre-

TABLA I. Características de los pacientes en IT por Trastornos mental

Variable	Pacientes en IT por Trastorno mental (N = 1628)	Pacientes que asocian su patología con el trabajo (N = 289)
Edad media (DE)	43,06 (11,5)	43,53 (11,15)
Rango	19-79	22-71
Sexo		
Hombres	44,4 %	47%
Mujeres	55,6 %	53%
Grupo de Edad		
19-29 años	12,7%	11,5%
30-39 años	29,5%	29%
40-49 años	28,1%	26,4%
50-59 años	19,5%	23,6%
> = 60 años	10,2%	9,5%
Régimen SS		
Régimen General	65,3%	80,9%
Autónomos	26,5%	16,6%
Empleadas de hogar	7%	2,1%
Agrario	1,3%	0,4%
Duración media IT		
< 3 meses	34 (2,1%)	5 (1,7%)
3-6 meses	360 (22,1%)	74 (25,6%)
6-12 meses	640 (39,3%)	109 (37,7%)
>12 meses	594 (36,5%)	101 (34,9%)

cuentemente alegadas fueron las siguientes: «separaciones matrimoniales», «problemas económicos», «duelos patológicos», «consumo de alcohol», «patología orgánica», «politraumatismos», «malos tratos», «problemas familiares», «agresiones físicas», o «abusos durante la infancia».

Un total de 289 pacientes, el 17,8% (IC95% 16,85% -18,75%) del total de pacientes que se encontraban en situación de incapacidad por algún trastorno mental, relaciona su patología y su situación de incapacidad laboral con el trabajo (Figura 4). El 16,9% de las mujeres y el 18,8% de los hombres que se encuentran en situación de incapacidad temporal por Trastorno mental relacionan su patología con el trabajo. Analizando los casos según diagnóstico, se observa que el 13,2% de los episodios depresivos (F 32- CIE 10) el 24% de los trastornos mixtos ansioso depresivos (F 41-CIE 10) y el 33,2% de los trastornos de adaptación (F 43- CIE 10) refiere que la causa de su incapacidad y sus síntomas están relacionadas con las condiciones de trabajo (Figura 4).

Las principales características de los pacientes en situación de IT por Trastorno mental que rela-

cionaban su patología con el trabajo (N = 289), se puede observar en la Tabla I.

En el grupo de edad entre 30-39 años predominan el sexo femenino, mientras que en los mayores de 40 años predominan los hombres (Figura 2).

De los 289 casos que relacionan su patología con el trabajo, el 90% (n = 254) presentan como diagnóstico principal alguno de los siguientes trastornos: 114 (39,4%) trastornos de adaptación, 80 (27,7%) trastornos ansiosos-depresivos y 60 (20,8%) episodios depresivo (Tabla IV)

Se han observado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) entre aquellos pacientes que relacionan su patología con el trabajo y la ocupación. Aunque los grupos de ocupación más frecuentes entre los pacientes en IT con diagnóstico de trastorno mental, son los trabajadores no cualificados (26%), hostelería, servicios y comercios (21,3%) y empleados de oficina (13,6%), son los trabajadores cualificados: directivos (41%), técnicos científico-intelectuales (30%) y empleados administrativos (27%), los que presentan mayor prevalencia de sintomatología depresiva asociada al trabajo (Tabla V).

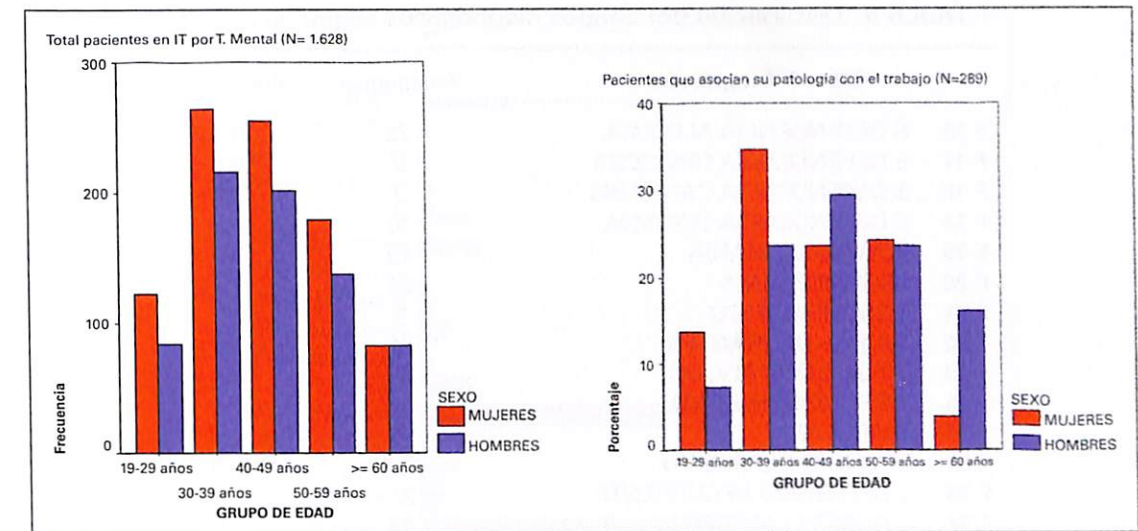


Figura 2. Distribución por edad y sexo.

La duración media de la IT en pacientes que relacionan su patología con el trabajo (n = 289) por grupo de edad, muestra como la duración aumenta con la edad, mientras que en el grupo de mayores de 60 años la mayoría de los procesos duran más de un año, en el grupo de 30-39 años, la mayoría presenta una duración media entre 6 y 12 meses. También se han observado diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes que relacionan su patología con el trabajo y el desempleo, el 21,5% de los pacientes en desempleo asocian su patología con el trabajo, frente al 11,2% de los que no se encontraba en desempleo. ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

El control de la incapacidad temporal en el Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS) se realiza a trabajadores a los que la entidad paga la prestación de forma directa, lo que se conoce como pago directo. En la actualidad, en la gestión y control de la incapacidad temporal por el INSS quedan excluidos casi todos los trabajadores en situación de incapacidad temporal a los que el INSS realiza el pago de la prestación a través de la empresa (pago delegado), que incluye a la mayoría de los trabajadores del Régimen General y los trabajadores de Clases Pasivas. Es decir, la población muestral estudiada, tal como se define en el material y método, esta constituida exclusivamente por trabajadores de los Regime-

nes de Empleados de hogar (fijos y discontinuos), Régimen Agrario (por cuenta propia y ajena), Régimen de Autónomos, desempleados del Régimen General, y un pequeño porcentaje de trabajadores que se encuentran en situación de pago delegado. Por lo tanto, los resultados presentados deben ser interpretados en relación a la población de la que provienen. Esta limitación, afecta por tanto a los resultados por profesiones ya que algunas aparecen suprarrepresentadas (hostelería, comercio) mientras que otras estarían infrarrepresentadas (profesores, sanitarios) o no representados (funcionarios).

Se obtiene una prevalencia de trastornos mentales como causa de incapacidad temporal en la Comunidad de Madrid del 11,2% (IC95% 10,7%-11,7%), constituyendo la segunda causa de IT de larga duración tras la patología osteoarticular y traumatológica. Si recordamos que en el control de la incapacidad temporal que se realiza en la actualidad desde las Unidades Médicas del INSS, se cita a aquellos pacientes que llevan al menos 45 días en dicha situación, se comprenderá porque patologías tan prevalentes como la patología de vías respiratorias altas, de corta duración, no aparecen entre los resultados. Hay que tener en cuenta que esta prevalencia se refiere únicamente aquellos pacientes que tienen como diagnóstico principal patología mental, no están incluidos los que presentan patología mental secundaria a patología orgánica, ni los que presentan patología mental como segundo diagnóstico, lo que aumentaría la prevalencia. En coherencia con los resultados de varios autores

TABLA II. Distribución por Grupos diagnósticos según la CIE-10

CIE -10 Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
F 10 S DEPENDENCIA ALCOHOL	72	4,4
F 11 S DEPENDENCIA OPIACEOS	9	0,6
F 12 S DEPENDENCIA CANNABIS	2	0,1
F 14 S DEPENDENCIA COCAINA	10	0,6
F 19 POLITOXICOMANIA	49	3,0
F 20 ESQUIZOFRENIA	54	3,3
F 21 T ESQUIZOTÍPICO	3	0,2
F 22 T IDEAS DELIRANTES	21	1,3
F 23 T. PSICÓTICO AGUDO	38	2,3
F 25 T ESQUIZOAFECTIVO	13	0,8
F 31 T BIPOLAR	74	4,5
F 32 EPISODIO DEPRESIVO	454	27,9
F 33 T. DEPRESIVO RECURRENTE	21	1,3
F 34 T. HUMOR (DISTIMIA)	43	2,6
F 40 ANSIEDAD FÓBICA	29	1,8
F 41 T ANSIEDAD	332	20,4
F 42 T OBSESIVO COMPULSIVO	12	0,7
F 43 T ADAPTACIÓN	344	21,1
F 44 T DISOCIATIVO	4	0,2
F 45 T SOMATOMORFO	6	0,4
F 50 T CONDUCTA ALIMENTARIA	19	1,2
F 60 T PERSONALIDAD	14	0,9
F 63 T CONTROL IMPULSOS (LUDOPATÍA)	3	0,2
F 68 OTROS TRASTORNOS	2	0,1
TOTAL	1628	100,0

(19,20), las incapacidades temporales de larga duración en general son explicadas por trastornos mentales o neoplasias.

La sobreestimación previa de la depresión como causa de IT se debe principalmente a que la información contenida en un primer momento en el parte de IT se refiere a «síntomatología depresiva» sin cumplir criterios de ninguna entidad nosológica. Por esa razón, una vez codificados los pacientes en base a la información contenida en la historia clínica elaborada a partir de la documentación clínica aportada por el interesado y en función de la entrevista psicopatológica realizada por médico evaluador, podemos afirmar que el 25% de esas «depresiones» no eran realmente episodios depresivos sino trastornos de adaptación o trastornos mixtos ansioso-depresivos.

Según los resultados de nuestro trabajo y en concordancia con estudios previos, la prevalencia global de IT por trastornos mentales no parece diferir entre la población masculina y femenina, sin embargo los trastornos de adaptación y trastornos mixtos ansioso-depresivos son más frecuentes entre las mujeres, mientras que los trastornos relacionados con el abuso de sustan-

cias psicoactivas son más frecuentes entre los hombres (8). A diferencia de los trastornos de ansiedad y depresión las enfermedades psiquiátricas graves como la esquizofrenia y el trastorno afectivo bipolar, no muestran diferencias por género (8). Sin embargo la comorbilidad psiquiátrica y la prescripción de psicofármacos es más frecuente en mujeres (8, 21).

Uno de cada tres pacientes se encuentran en el grupo de edad entre 30 y 39 años y dos de cada tres tiene menos de 50 años, es decir, se encuentran en el rango de mayor productividad laboral. El descenso de casos en grupos de edad más avanzada podría justificarse por una disminución del porcentaje de desempleados.

Dos de cada tres casos de IT por trastorno mental estudiados, se encontraban en situación de desempleo al inicio de la IT o pasaron a estar en dicha situación durante el periodo de incapacidad temporal. No disponemos de datos suficientes para analizar si dicha situación de desempleo era previa o posterior al inicio de la patología mental. En diferentes estudios (8, 20, 21, 22, 23, 24, 25) se afirma que existe un incremento de ansiedad y síntomas depresivos en personas en

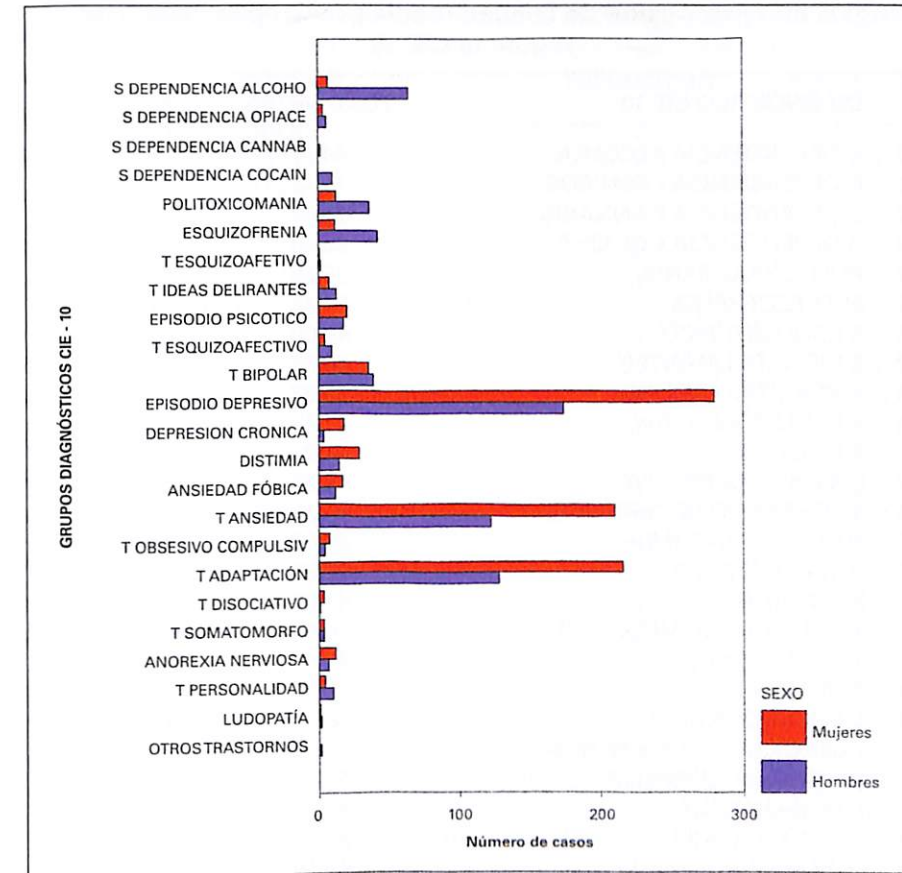


Figura 3. Distribución por grupos diagnósticos y sexo

situación de desempleo, y que en personas con patología psiquiátrica previa, el tiempo de desempleo se alarga en comparación con trabajadores sanos, al igual que en nuestro estudio.

Uno de cada cinco pacientes que se encuentran en situación de incapacidad temporal por algún trastorno mental, relaciona su patología y su situación de incapacidad laboral con el trabajo, de estos, el 90% presentan como diagnóstico principal un trastorno de adaptación (39,4%), un trastorno ansioso-depresivo (27,7%) o un episodio depresivo (20,8%). Aunque no está claro que unas condiciones laborales adversas puedan causar directamente sintomatología depresiva, lo que sí parece cierto es que una presión y un estrés excesivo en el trabajo en pacientes con problemas sociales y/o familiares como acontecimientos vitales estresantes pueden contribuir al desarrollo de una enfermedad depresiva.

La información disponible nos permite afirmar que cierto tipo de trabajos se asocia con un aumento del riesgo de insatisfacción laboral y de estrés (3, 4, 23). Aquellos trabajos que compor-

tan un mayor esfuerzo psíquico podrían conllevar un mayor riesgo de padecer un trastorno afectivo. Dicha afirmación coincide con nuestros resultados, ya que los trabajadores cualificados: directivos, técnico científico-intelectuales y empleados administrativos, son los que presentan mayor prevalencia de sintomatología depresiva asociada al trabajo (14, 19, 22). En cambio este porcentaje disminuye considerablemente en el grupo de trabajadores que realizan tareas con sobrecarga física (14).

Cabe destacar que, aunque las mujeres presentan con mayor frecuencia un trastorno de adaptación como causa de incapacidad temporal, es significativamente mayor el porcentaje de hombres que presentan esta patología asociada al trabajo.

Según los datos de nuestro estudio, un porcentaje muy alto de casos estaría explicado por el desempleo ya que esta situación, está sobrerrepresentada en la muestra, mientras que el resto se debería tal y como lo relatan los pacientes a las siguientes situaciones «traslado de puesto

TABLA III. Distribución de la edad media por Grupos diagnósticos según la CIE-10

DIAGNÓSTICO CIE 10	EDAD MEDIA	N	DE.
F 10 S DEPENDENCIA ALCOHOL	44,71	72	8,483
F 11 S DEPENDENCIA OPIACEOS	37,44	9	6,307
F 12 S DEPENDENCIA CANNABIS	27,50	2	2,121
F 14 S DEPENDENCIA COCAINA	35,40	10	6,096
F 19 POLITOXICOMANIA	35,69	49	7,133
F 20 ESQUIZOFRENIA	34,44	54	8,107
F 21 T ESQUIZOTÍPICO	40,00	3	5,292
F 22 T IDEAS DELIRANTES	40,67	21	12,006
F 23 T. PSICÓTICO AGUDO	36,97	38	9,542
F 25 T ESQUIZOAFECTIVO	41,15	13	11,298
F 31 T BIPOLAR	41,81	74	10,875
F 32 EPISODIO DEPRESIVO	44,97	454	11,788
F 33 T. DEPRESIVO RECURRENTE	47,76	21	7,981
F 34 T. HUMOR (DISTIMIA)	49,09	43	10,524
F 40 ANSIEDAD FÓBICA	37,93	29	9,000
F 41 T ANSIEDAD	41,93	332	11,584
F 42 T OBSESIVO COMPULSIVO	40,50	12	10,501
F 43 T ADAPTACIÓN	45,50	344	11,552
F 44 T DISOCIATIVO	39,50	4	8,699
F 45 T SOMATOMORFO	48,00	6	8,246
F 50 T CONDUCTA ALIMENTARIA (ANOREXIA NERVIOSA)	31,53	19	6,842
F 60 T PERSONALIDAD	38,57	14	11,393
F 63 T CONTROL IMPULSOS (LUDOPATÍA)	51,33	3	7,371
F 68 OTROS TRASTORNOS	49,50	2	14,849
TOTAL	43,06	1628	11,479

DE = Desviación típica

o categoría», «cambio de ubicación geográfica del puesto», «acoso moral» «tensión laboral» «estrés laboral» «pendiente de juicio» «problemas con el jefe o compañeros» «acoso sexual» «amenazas» o «sensación de manipulación por parte de compañeros o jefes».

Como se ha podido comprobar los trastornos depresivos relacionados con la actividad laboral y /o con el puesto de trabajo, son cada vez más frecuentes en nuestro medio y son una causa frecuente de incapacidad laboral. Los riesgos emergentes en Salud laboral entre los que se encuentran los riesgos psicosociales, suponen un problema de salud pública, donde se hace necesaria la implicación y colaboración de entidades políticas, organizaciones asistenciales, servicios de prevención y profesionales médicos para la correcta actuación frente a las consecuencias prevenibles de dichos riesgos.

En la Ley de Prevención de Riesgos Laborales (26) se contemplan los factores psicosociales desde distintas perspectivas: como fuente de riesgos (estresores de carácter psi-

cosocial), como elementos que influyen en la vulnerabilidad de los trabajadores ante diversos riesgos laborales (estados transitorios de fatiga), como recursos o barreras disponibles en la organización para prevenir riesgos (sistemas de información) y como consecuencias

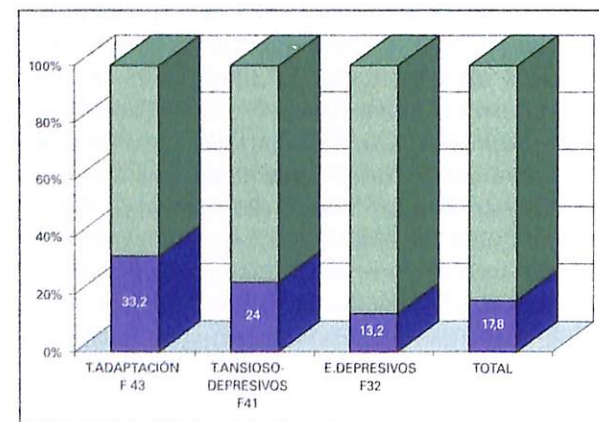


Figura 4. Porcentaje casos relacionados con el trabajo en E. Depresivos, T ansiedad y T adaptación

TABLA IV. Distribución de los casos asociados al trabajo por grupo diagnóstico

DIAGNÓSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
S DEPENDENCIA ALCOHOL	3	1,0
S DEPENDENCIA OPIACEOS	1	0,3
S DEPENDENCIA COCAINA	1	0,3
POLITOXICOMANIA	1	0,3
ESQUIZOFRENIA	2	0,7
T IDEAS DELIRANTES	1	0,3
EPISODIO PSICOTICO	6	2,1
T ESQUIZOAFECTIVO	2	0,7
T BIPOLAR	2	0,7
EPISODIO DEPRESIVO	60	20,8
T. DEPRESIVO RECURRENTE	7	2,4
DISTIMIA	6	2,1
ANSIEDAD FÓBICA	1	0,3
T MIXTO ANSIOSO-DEPRESIVO	80	27,7
T ADAPTACIÓN	114	39,4
T DISOCIATIVO	1	0,3
T CONTROL IMPULSOS	1	0,3
Total	289	100,0

nocivas de estos riesgos (burn-out o depresión) (27).

Los resultados obtenidos en este estudio deberían tenerse en cuenta a la hora de desarrollar posibles vías de prevención e intervención sobre los riesgos psicosociales en el ámbito laboral. Desde una perspectiva de prevención primaria la línea de actuación prioritaria sería la actuación sobre los factores organizacionales y el ajuste de expectativas en los profesionales, la potenciación de factores motivadores (formación continuada, carrera

profesional) y prevención de riesgos laborales de los centros de trabajo. Desde una perspectiva de prevención secundaria, la línea de actuación sería la detección temprana de los casos con mayor riesgo, la intervención tanto a nivel individual como grupal (equipos de trabajo), dotando a los profesionales de herramientas de afrontamiento y competencias de manejo y control, y finalmente el establecimiento de líneas de intervención con programas específicos de evaluación e intervención temprana.

TABLA V. Porcentaje de los casos asociados al trabajo por ocupación

CLASIFICACIÓN NACIONAL DE OCUPACIONES (CNO- 94)	Casos asociados al trabajo	Casos en IT por T.mental	Prevalencia
1 PERSONAL DIRECTIVO	27	66	41%
2 TÉCNICOS PROFESIONALES CIENTÍFICOS E INTELLECTUALES	37	122	30%
3 TÉCNICOS PROFESIONALES DE APOYO	35	141	25%
4 ADMINISTRATIVOS	60	223	27%
5 HOSTELERÍA SERVICIOS PERSONALES, COMERCIOS	55	353	16%
6 AGRICULTURAY PESC	1	18	0,5%
7 ARTESANOS Y OFICIALES	17	148	11%
8 OPERARIOS MAQUINARIA Y CONDUCTORES	15	131	11%
9 TRABAJADORES NO CUALIFICADOS	41	414	9%

P<0,001

AGRADECIMIENTOS

Agradeceremos a la Fundación MAPFRE Medicina por la financiación de este proyecto. Agradecemos a la Dirección Provincial del INSS de Madrid, en especial a su Directora María Teresa Ortiz de Urbina y a Juan Antonio Martínez Herrera Jefe Médico del Equipo de Valoración de Incapacidades de Madrid por su apoyo y disposición para la consecución de este proyecto. Agradecemos la colaboración y el apoyo técnico informático de Juan Carlos Andrés de Araujo del departamento de informática de la Dirección Provincial del INSS de Madrid y a Helena Jiménez Goy de la Biblioteca de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo por su colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

- MURRAY C J L, LOPEZ A D, eds. The global burden of disease and injury series, volume 1: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, Harvard University Press. 1996.
- Agencia Europea de Seguridad y salud en el trabajo osha.eu.int/ew2002
- DÍAZ BLANCO M A, CAZORLA VICENTE A I, BUENO POUS K, CRISTÓBAL LÓPEZ E, MAQUEDA BLASCO J, RODRÍGUEZ ORTIZ DE SALAZAR B. Estrés en el trabajo, un problema de salud en la estrategia europea de seguridad y salud en el trabajo: la situación de España en Europa. *Medicina y Seguridad del Trabajo* Diciembre. 2004; 197; 8-14.
- CAZORLA VICENTE A I, DÍAZ BLANCO M A, BUENO POUS K, CRISTÓBAL LÓPEZ E, MAQUEDA BLASCO J; RODRÍGUEZ ORTIZ DE SALAZAR B. Morbilidad laboral percibida, exclusión y violencia en el trabajo: la situación de España en Europa. *Medicina y Seguridad del Trabajo* septiembre. 2004; 196; 7-12
- GORNEMANN SCHAFFER I, MARCH CERDÁ J C. Prevalencia de trastornos mentales en la población andaluza mayor de 18 años. *Gaceta Sanitaria*. 1999; 13(9): 9058-9058.
- LINZER M, SPITZER R, KROENKE K, WILLIAMS J B, HAHN S, BRODY D, DEGRUY F. Gender, quality of life, and mental disorders in primary care: results from the PRIME-MD 1000 study. *Am J Med*. 1996 Nov; 101(5): 526-533.
- GIMENO D, BENAVIDES F G, BENACH J, JARQUE S, CAMBRA S, DEVESA J. Trastornos afectivos en la población laboral: ¿un problema emergente en salud laboral? *Med Clin (Barc)*. 2001; 116: 493-495.
- Informe Mundial sobre Salud mental :OMS. Banco Mundial. 2001.
- STANKIEWICZ F, de Las estrategias de las empresas frente a los recursos humanos. El postaylorismo. Buenos Aires: Humanitas.1991.
- CASTILLO J J, de El trabajo del futuro. Madrid: Universidad Complutense. 1999.
- Encuesta de población activa 2002-2003 .Instituto Nacional de estadística. INE
- DOODLEY D, FIELDING J, LEVI L: Health and unemployment. *Annu Rev Public Health*. 1996; 17:449-465
- BENAVIDES F G, BENACH S, JARQUE S, GIMENO D, BERRA A. Factores psicosociales y trastornos de salud mental en el medio laboral. *Gac Sanit*. 1999; 13: 9210.
- ATANCE J C. Bajas laborales en desempleo: análisis y perfil. *Medicina del Trabajo*. 1997; 6:149-154.
- Base de datos de Gestión y Control de la Incapacidad Temporal de la Dirección Provincial del INSS en Madrid (EVALUA).
- ICD -10. International Statistical Classification. Clasificación Internacional de enfermedades 10ª revisión. CIE-10.Organización Mundial de la Salud. OMS.
- Clasificación Nacional de ocupaciones 1994 CNO-94
- SPSS versión 11.
- ROYO-BORDONADA M A, La duración de la incapacidad laboral y sus factores asociados. *Gac Sanit*. 1999; 13: 177-184
- ARTIEDA I, CIPRIAIN C, CEBERIO P, EXTRAMIANA E, FERNÁNDEZ J. (2004). Evolución de los indicadores de incapacidad temporal en Navarra durante el periodo 1998-2002.Comunidad Foral de Navarra. Instituto Navarro de Salud Laboral 2004.
- LOZANO S, ORTIZ A.. El incremento de la prescripción de antidepressivos.¿Una panacea demasiado cara? *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. 2004; 90: 83-96
- DENIEL J, BOSCH M, CULÍ N, OLMEDA C. Influencia del paro sobre los problemas de salud mental. *Atención Primaria*. 1996; 18:379-382
- WARING E M. Emotional illness in psychiatric trainees. *Br J Psychiatr*. 125: 10-11. 1974
- LORANT V, DELIEGE D, EATON W, Robert A P, PHILIPPOT M, Ansseau Socioeconomic inequalities in depression: a Meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2003; 157:98-112.
- DEWA C S, GOERING P, LIN E, PATERSON M, Depression related short term disability in an employed population. *Journal of Occup and Enviro Med*; 2002: 44: 628-633
- Ley de Prevención de Riesgos Laborales Ley 31/1995 de 8 de noviembre.
- PEIRÓ J M.El estrés laboral una perspectiva individual y colectiva. NTP 476. INST. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

Acciones neurotróficas de la hormona de crecimiento durante el desarrollo y envejecimiento cerebral

Neurotrophic actions of growth hormone during development and brain aging

Servicio de Endocrinología,
Hospital Ramón y Cajal,¹ Hospital Carlos III

Palacios N.
Sánchez-Franco F.¹
Sánchez I.
Sánchez-Grandes M.
Cacicedo L.

RESUMEN

En estudios previos hemos demostrado que la hormona de crecimiento (GH) induce la proliferación y diferenciación de células cerebrocorticales embrionarias. El papel de la GH en el desarrollo de los oligodendrocitos (OD) y mielinización es poco conocido. Es este estudio se pretendió investigar si la GH promueve el desarrollo de oligodendrocitos y los mecanismos de señalización implicados en este proceso. También se estudió, la acción de GH en remielinización cerebral durante el envejecimiento. Células cerebrocorticales embrionarias se cultivaron en DMEM, 15% de FCS, durante 6 horas, se mantuvieron 4 días en medio definido con FGFb (25ng/ml) y se expusieron a GH (50ng/ml) durante 8 días. Los inhibidores de quinasas se añadieron 45 minutos antes que la GH. Ratas adultas (3 meses) y viejas (27 meses) se trataron con GH subcutánea (150 µg/12hr) durante 7 días. Para verificar el efecto de GH en desarrollo de oligodendrocitos y mielinogénesis, pre-OD y oligodendrocitos maduros se detectaron por inmunocitoquímica con anticuerpos frente a O4 y proteína básica de mielina (MBP) respectivamente. MBP se analizó en cerebro por inmunohistoquímica. GH incrementó el número de células positivas a O4 (Control: 100%; GH: 166±5%) y MBP. Para establecer si las vías de señalización MAPK y PI3K participaban en la acción de GH sobre oligodendrogénesis, los inhibidores de quinasas PD 098059 (10, 30 and 50 µM) y LY294002 (2.5, 5,10 y 20µM) respectivamente. Tanto la expresión basal como la inducida por GH de O4 y MBP se abolió totalmente por PD 30µM y LY 2,5µM, y parcialmente por PD 10µM. El tratamiento con GH también incrementó la expresión de MBP en cerebro de ratas viejas. Estos resultados indican que la GH promueve la oligodendrogénesis incrementando el número de pre-OD y la mielinogénesis. También indican que la activación de las vías MAPK y PI3-K es necesaria para la inducción de OD por GH y así como para el desarrollo basal de los OD. Además, este estudio demuestra que la GH induce el proceso de remielinización en el cerebro de la rata vieja.

Palabras clave: GH, cerebro, mielina, envejecimiento, señalización

Palacios N, Sánchez-Franco F, Sánchez I, Sánchez-Grandes M, Cacicedo L.
Acciones neurotróficas de la hormona de crecimiento durante el desarrollo y envejecimiento cerebral
Mapfre Medicina. 2005; 16: 195-208

Correspondencia:

L. Cacicedo
Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar, km 9
28034 Madrid
E-mail: lcacicedo@hotmail.com

ABSTRACT

We have previously reported that Growth Hormone (GH) induces proliferation and differentiation of prenatal cerebrocortical cells. The role of GH in oligodendrocyte (OD) development and myelination is poorly understood. The aim of the study was to investigate whether GH promotes OD maturation and to establish the signaling pathways involved in its action. Also, the action of GH on brain remyelination during aging was studied. Prenatal rat cerebrocortical cells incubated in DMEM 15% FCS for 6 h were cultured for 4 days in defined medium with 25ng/ml bFGF and treated for 8 days with 50 ng/ml human recombinant GH. Kinase inhibitors, when used, were added 30 minutes before GH treatment. Adult (3 months) and 27 month-old Wistar rats were treated subcutaneously with rhGH (150 µg/12hr). To verify the effect of GH on OD development and myelination, pre-OD and mature OD were detected by immunocytochemistry using O4 and myelin basic protein (MBP) antibodies respectively. MBP was detected in brain by immunohistochemistry. GH increased the number of O4 (Control: 100%; GH: 166±5%) and MBP positive cells. To elucidate whether the MAPK and PI3K signaling pathways were involved in GH-induced OD development, the kinase inhibitors PD 098059 (10, 30 and 50µM) and LY294002 (2.5, 5.10 and 20µM) were used. GH-induced and basal appearance of O4 and MBP positive cells was completely prevented by 30µM PD and 2.5µM LY and partly by 10µM PD. GH treatment increased the expression of MBP in the old rats. These results indicate that GH promotes oligodendrogenesis by increasing the number of pre-OD and myelination. They also show that the activation of MAPK and PI3K pathways is crucial for GH induction of OD as well as basal OD development. In addition, GH promotes remyelination in the CNS during aging.

Key words: GH, brain, myelin, aging, signaling

Palacios N, Sánchez-Franco F, Sánchez I, Sánchez-Grandes M, Cacicedo L.
Neurotrophic actions of growth hormone during development and brain aging
Mapfre Medicina. 2005; 16: 195-208

Fecha de recepción: 23 de febrero de 2005

INTRODUCCIÓN

Hormona de crecimiento y cerebro

La hormona de crecimiento (GH) es una hormona proteica, no glicosilada que se sintetiza preferencialmente en la hipófisis anterior donde es la hormona más abundante. La GH ejerce sus acciones mediante la activación de receptores específicos localizados en la superficie celular de las células diana. Inicialmente se pensó que todos los efectos de la GH estaban mediados por el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) y que en consecuencia los receptores para GH estaban restringidos al tejido hepático. Posteriormente se ha demostrado que los receptores de GH están ampliamente distribuidos por numerosos tejidos incluido el sistema nervioso central (SNC) (1).

La presencia del mRNA del receptor de GH en cerebro fue evidenciada hace ya una década. Estudios inmunocitoquímicos indican que un pequeño número de células reactivas para GH existen en el día E18 en la hipófisis de la rata y que su número se incrementa marcadamente en las siguientes 24 horas. Estudios recientes han demostrado que la GH atraviesa la barrera hematoencefálica a través de un mecanismo ligado a receptor por lo que la GH de origen hipofisario podría ser el ligando que activase el receptor de GH durante el desarrollo. Sin embargo existe una convincente evidencia de que la GH se sintetiza en cerebro donde se encuentra presente en la corteza basal, hipocampo externo, estriado etc (2, 3). Modelos experimentales con deficiencia congénita de GH como el ratón lit y el snell, confirman el papel de GH en el desarrollo cerebral.

En los últimos años un gran número de estudios han puesto en evidencia que el SNC es un órgano diana para la GH donde puede ejercer funciones centrales sobre comportamiento. En nuestro laboratorio hemos demostrado que la GH es un potente factor neurotrófico en cerebro de embriones de rata (4).

Hormona de crecimiento y cerebro adulto

Tanto en la rata como en humanos, se ha descrito la presencia del receptor de GH y su mRNA en diversas áreas del cerebro adulto (1, 5). Aunque los niveles del receptor de GH de-

caen después de la maduración del sistema nervioso, siguen presentes en el adulto, lo que proporciona evidencias indirectas de una acción de GH también en cerebro adulto.

Está ampliamente documentado que los niveles de GH empiezan a declinar poco después del periodo peripuberal. Datos recientes de nuestro laboratorio (6) indican que este declinar puede deberse a una disminución de la expresión del factor liberador de la GH (GHRH) y no a un aumento del tono somatostatínico como se había postulado. La deficiencia de GH en adultos se acompaña a menudo de síntomas de naturaleza psiquiátrica con depresión, pérdida de memoria y labilidad emocional (7). El tratamiento sustitutivo con GH mejora dichos síntomas. A nivel bioquímico se ha observado que el tratamiento con GH aumenta los niveles de esta hormona en el líquido cefalorraquídeo. Además modifica los niveles de neurotransmisores e incrementa la concentración de beta-endorfinas (8), lo que podría justificar el efecto euforizante asociado al aumento de GH.

Dado que en el envejecimiento fisiológico tiene lugar un descenso en las concentraciones hipofisarias y séricas de GH, se ha postulado la participación de esta hormona en el declinar de algunas funciones cognitivas que ocurre con la edad. La GH es capaz *in vivo*, tras su administración periférica, de incrementar la expresión de SS en hemisferios cerebrales de ratas viejas, como hemos demostrado en nuestro grupo (9, 10). Estos datos apoyan y sugieren un importante papel neurotrófico del eje somatotropo en el SNC de la rata vieja.

GH y mielinización del Sistema Nervioso Central

La participación de GH en el proceso de mielinización del sistema nervioso fue sugerida hace ya varias décadas. La deficiencia de GH inducida inmunológicamente en el periodo neonatal causa hipomielinización en el cerebro de rata (11, 12). También se ha observado que la GH, administrada por vía intraperitoneal a ratas neonatales intoxicadas por hidrocortisona, restaura parcialmente las alteraciones de la mielinogénesis inducidas por aquella. En el ratón snell y little, modelos de ratones con deficiencia de GH, se ha observado una disminución del contenido total de mielina acompañada de una reducción de la actividad locomotora (12). *In vitro*, en cultivos de explantes

de corteza cerebral, la GH incrementa la acumulación de la MBP en células cerebrocorticales de rata (13). El mecanismo por el que GH induce sus efectos sobre mielinización no ha sido aclarado. Dado que IGF-I es el más importante mediador de las acciones de GH (4) una posibilidad es que la GH ejerza sus efectos sobre mielinización a través de la inducción de IGF-I local o periférico. Sin embargo la GH, bien hipofisaria o cerebral, también podría ejercer sus acciones directamente. La evidencia de que la GH se sintetiza en áreas cerebrales, de corteza basal, hipocampo y núcleo estriado (1), hace probable una acción autocrina o paracrina de GH.

Señalización de GH

El receptor de la GH (GHR) utiliza, como la mayoría de los receptores de citoquinas, la vía de señalización de JAK-STAT. La activación del GHR induce la fosforilación de los residuos de tirosina en el sustrato del receptor de insulina (IRS) y la consiguiente activación de la vía PI3K quinasa. La activación de la vía PKC por la GH da lugar a la activación de la vía MAPK.

El factor de transcripción CREB se caracteriza por su capacidad de unión a la secuencia CRE presente en los promotores de los genes que responden a AMPy/o calcio (14). Su eficiencia como activador transcripcional está regulada por fosforilación de la proteína en el residuo Ser133. Aunque inicialmente fue caracterizado como sustrato de la PKA, CREB puede ser fosforilado por quinasas dependientes de calcio o inducidas por factores de crecimiento entre los que se encuentra IGF-I (15, 16). Se ha demostrado niveles elevados de CREB durante el periodo postnatal lo que sugiere su implicación en el proceso de mielinogénesis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Reactivos

Todos los reactivos fueron suministrados por Sigma (St.Louis, MO) al menos que se especifique de otra manera. La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) fue suministrada por Kabi (Suecia). LY294002 y PD098059 se obtuvieron de Alexis Corp. San Diego, USA).

Buffers y medios

Suero fetal bovino (FBS), solución salina de Hank's, PBS, DMEM fueron de BioWhittaker, Inc. (Walkersville, MD, USA). El medio definido (MD) consiste en DMEM con glucosa 4,5gr/L, Ham's F12 (1:1), suplementado con CO₃HNa (1,2gr/L), glucosa (6gr/L), transferrina (0,1gr/L), putrescina (10⁻⁵M), selenito sódico (2x10⁻⁸M), corticosterona (10⁻⁷M), HEPES (15mM), T₃ (10⁻¹⁰M), L-glutamina (4mM) and penicilina-estreptomocina (100U/ml).

Preparación de cultivos primarios de células cerebrocorticales

Se extrajeron los hemisferios cerebrales de fetos de ratas Sprague-Dawley de 17 días de edad embrionaria y se transfirieron al medio de cultivo: DMEM, 4,5 gr/L de glucosa, 4mM glutamina, 15% de FCS. Se dispersaron las células mecánicamente y se sembraron en cristales de 12 mm de diámetro tratados con poli-L-lisina a una densidad de 80.000 células/cristal para los estudios inmunocitoquímicos, o en placas de cultivo de 35mm de diámetro a una densidad de 5x10⁶ células/placa para los estudios bioquímicos. Seis horas después de la siembra, se extrajo el medio y se añadió MD que contenía bFGF (Peprotech, UK) (25ng/ml) y se mantuvieron las células durante 4 días en estas condiciones. A continuación se expusieron durante 7 (O4) u 8 (MBP) días a GH (50ng/ml) en medio definido sin bFGF.

Inmunocitoquímica de O4 y MBP

Se utilizaron anticuerpos frente a los antígenos O4 (cedido por el Dr. Carlos Paino) y MBP (Sero-tec) para teñir pre-oligodendrocitos y oligodendrocitos respectivamente. Las células se fijaron durante 10 minutos en 4% de paraformaldehído, se bloqueó la actividad de peroxidasa endógena, y las células se incubaron a temperatura ambiente con los anticuerpos frente a O4 (1:10) y MBP (1:200), se lavaron y se incubaron con anticuerpos secundarios marcados con biotina. Las células se contratiñeron con hematoxilina, se montaron y se analizaron con microscopia de luz.

Western immunoblot

Al final de los experimentos, las células se lavaron con PBS, se levantaron de las placas de

cultivo y se colectaron por centrifugación durante 30 segundos a 16,000g. Las células se suspendieron en buffer de lisis (HEPES 50 mM, pirofosfato sódico 10mM, fluoruro sódico 100mM, EDTA 2 mM, ortovanadato sódico 2mM, Triton X-100 1%, glicerol 10%, PMSF 2 mM, aprotinina 10µg/ml y leupeptina 10µg/ml), se sonicaron durante 5-10 segundos y se incubaron en hielo durante 30 minutos. Los lisados se centrifugaron y se determinó la concentración de proteínas por el método de Bradford.

Cantidades iguales de proteínas de cada tratamiento (20-25µg) se resolvieron por electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS (SDS-PAGE) usando 10% de poliacrilamida en el gel de separación. Terminada la electroforesis se transfirieron a una membrana de PDVF por electrotransferencia. Las membranas se bloquearon con 5% de leche descremada en PBS 0,01M conteniendo 0,2% de Tween-20 (PBS-T) durante 1 hora, se incubaron con anticuerpos específicos a las siguientes diluciones: anti-MBP: 1/500, anti-fosfo-ERK1/2: 1:3000, anti-fosfo-Akt: 1/700, anti-fosfo-CREB: 1/1000. Después de lavar con PBS-T, las membranas se incubaron con el anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa durante 1 hora. Las bandas inmunoreactivas se visualizaron por quimioluminiscencia con el sistema de detección Supersignal Substrate WB (Pierce, Rockford, IL, USA). Las bandas autoradiográficas se cuantificaron por análisis densitométrico de los films usando el NIH Image 1,62 y los resultados se expresaron como unidades densitométricas arbitrarias (u.d.a.). Una vez revelados los films, las membranas se tiñeron con azul Coomassie para confirmar la homogeneidad de la cantidad de proteína aplicada.

Cuando se utilizaron anticuerpos fosfo-específicos para detectar proteínas activadas (ERK1/2, Akt y CREB) las membranas se trataron sistemáticamente con el reactivo Stripping Buffer de Pierce (Rockford, IL, USA) durante 5 minutos a temperatura ambiente para remover los anticuerpos específicos, y se reincubaron con anticuerpos que reconocen proteínas no fosforiladas frente a ERK1/2, Akt y CREB a diluciones 1/7000, 1/8000 y 1/500 respectivamente.

Diseño experimental

Para los estudios de inmunocitoquímica, después de 4 días in vitro, las células se incubaron durante 7 días (O4) o 8 días (MBP) en MD sin

FGF con GH (50ng/ml) y/o PD098059 y LY294002, inhibidores específicos de la vías de señalización MAPK y PI3K quinasa respectivamente. Los inhibidores de quinasas se añadieron 45 minutos antes que la GH.

Estudios in vivo

Para los estudios in vivo se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar de 3 y 27 meses de edad suministradas por Charles River (Barcelona, España) y envejecidas en el animalario del Hospital Ramón y Cajal mantenidas con agua y comida ad libitum. Grupos de seis animales de 3 y 27 meses que corresponden a rata adulta joven y a rata vieja respectivamente, recibieron tratamiento con GH a dosis de 150µg/12 horas administrada por vía subcutánea en la región de la nuca durante 7 días. Un número idéntico de animales recibió un volumen igual de vehículo. Cuatro horas después de recibir la última dosis de GH los animales se perfundieron por vía transcardial y la expresión de MBP se determinó mediante inmunohistoquímica una vez fijados y preparados los tejidos. El análisis cuantitativo se centró en la comisura anterior y el giro dentado por su riqueza en mielina. La cuantificación se realizó como se describe a continuación.

Sacrificio de animales

Las ratas se anestesiaron con Fluothane y se realizó perfusión transcardíaca con salino heparinizado (50-100ml) seguido de paraformaldehído al 4% en PB 0,1M pH 7,4 (500 ml). Antes de iniciar la perfusión se extrajo una muestra de sangre que se mantuvo en frío hasta su procesamiento. Finalizada la perfusión, se extrajeron los hemisferios cerebrales, hipófisis e hígados y se fijaron durante 24 horas en el mismo fijador en frío. Se transfirieron los tejidos a una solución de 30% de sucrosa en PBS y se dejaron en frío 2-3 días.

Inmunohistoquímica

Mediante el uso de un criostato se obtuvieron secciones histológicas de 25 mm de espesor que se conservaron a -80°C hasta su utilización. Los tejidos se lavaron con PBS 0,1M, se bloqueó la actividad peroxidasa endógena mediante incubación en solución de H₂O₂ se procedió al blo-

queo en PBS 0,1M, SNCa 1% de para evitar uniones inespecíficas de los anticuerpos y se incubaron con el anticuerpo frente a MBP diluido 1:200 durante 16-20 horas. Las secciones se lavaron con PBS y se incubaron durante 1 hora con el anticuerpo secundario frente a IgG de ratón, conjugado con biotina y diluido 1:250. Se lavaron de nuevo y se incubaron con el complejo ABC durante 1 hora. Se realizó el revelado de la reacción antígeno-anticuerpo mediante inmersión en una solución de diaminobenzidina y nitrato de níquel. Se montaron las secciones en portaobjetos SuperFrost Plus (Menzel-Glazer, Alemania) previa deshidratación. Se cubrieron con cubreobjetos montados en DPX. Para la cuantificación de la inmunotinción se fotografiaron las zonas de interés con una cámara fotográfica Nikon FDX-35 y las imágenes obtenidas se procesaron mediante un digitalizador de imágenes Nikon Coolscan III. La intensidad de la señal se cuantificó mediante la aplicación informática NIH Image 1,62.

Análisis estadístico

En los estudios in vitro el número de placas de cultivo por cada grupo experimental fue de 4 a 6 y la mayoría de los experimentos fueron repetidos al menos 4 veces. En los estudios in vivo se emplearon 6 animales por grupo experimental. Los resultados se expresan como media, más menos error estándar. El análisis estadístico se efectuó con ayuda del soporte informático Stat-

Graphics Plu 4,1. La comparación entre tres o más grupos experimentales se efectuó mediante ANOVA de una vía empleándose para las comparaciones post hoc el test de Fisher; las comparaciones entre dos grupos experimentales se efectuaron mediante el test de la t de Student para muestras independientes. Las diferencias entre los grupos se consideraron estadísticamente significativas cuando la probabilidad de que se debieran a la variación muestral fue menor de 0,05 (p<0,05).

RESULTADOS

Efecto de la GH sobre el número de células positivas a O4 y MBP en cultivos de células cerebrocorticales de embriones de 17 días

Con objeto de confirmar en nuestro sistema de cultivo el efecto de GH sobre el proceso de oligodendrogénesis in vitro, se analizó la influencia del tratamiento con GH sobre el número de OD maduros y la expresión de MBP mediante inmunocitoquímica y posterior recuento del número de células. Después de 4 días in vitro, las células se trataron con GH (50ng/ml) durante 7 días para los estudios de O4 y 8 días para los estudios de MBP.

Como se muestra en la Figura 1, la incubación con GH indujo un aumento significativo de células O4 y MBP positivas, si bien el incremen-

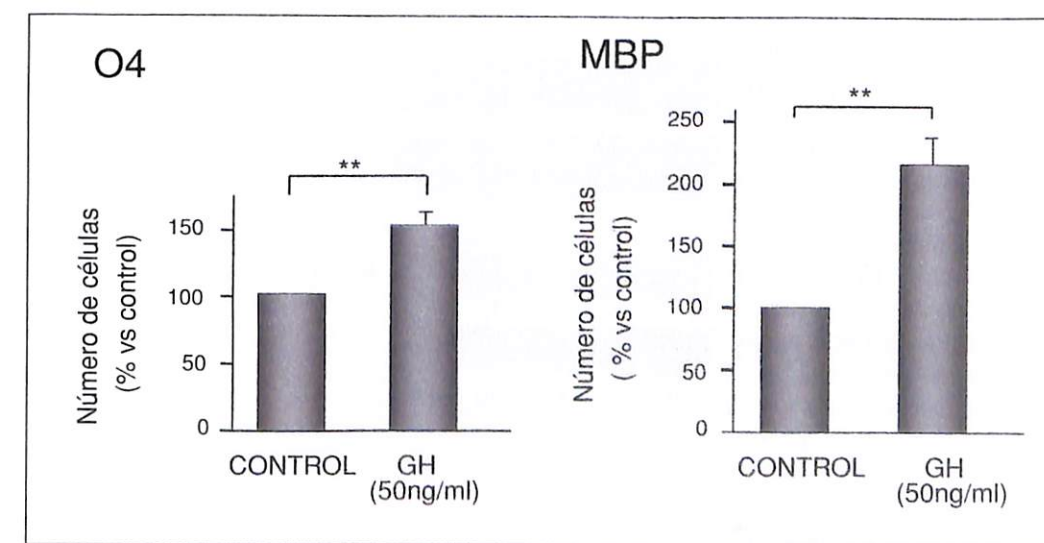


Figura 1. Efecto de GH sobre el número de células O4 y MBP positivas. Después de 4 días in vitro (DIV), las células se trataron con GH durante 7 días para (O4) y 8 días para (MBP). Los resultados expresan la media ± SE de tres experimentos. **, p<0.005.

to de éstas últimas fue de mayor intensidad. Estos resultados indican que la GH es capaz de promover in vitro el incremento en el número de precursores intermedios de OD, caracterizados por la presencia del antígeno O4, y la de inducir su diferenciación a oligodendrocitos maduros.

Efecto de la GH en la activación de las vías de señalización MAPK y PI3K en cultivos de células cerebrocorticales de embriones de 17 días

GH es capaz de activar dos vías de señalización predominantes: la PI3K y la MAPK. La activación de la vía PI3K tiene como resultado, entre otros, la fosforilación de su principal sustrato, la proteína quinasa Akt/PKB. Del mismo modo la activación de la vía MAPK se traduce en la fosforilación de las dos isoformas de este enzima (ERK1 y ERK2).

Después de 4 días en medio definido con FGF, las células se mantuvieron 24 horas en medio definido sin FGF. A continuación se cambió el medio a medio definido sin FGF y las células cerebrocorticales se incubaron con GH (50ng/ml) durante 5,10,30 y 60 minutos. Transcurridos estos tiempos se recolectaron las células y se obtuvieron los extractos proteicos para su análisis mediante Western blot.

Los resultados se muestran en la Figura 2. El tratamiento con GH resultó en un incremento de

Akt fosforilada que fue evidente a los 5 minutos y máximo a los 30, manteniéndose los niveles elevados hasta los 60 minutos. Los niveles de Akt totales no se modificaron durante este tiempo confirmando que las variaciones de Akt fosforilado son reflejo de un incremento en su fosforilación y no de la cantidad total de proteína.

El tratamiento con GH indujo un aumento marcado en la concentración de las formas fosforiladas de ERK1/2 que fue detectable a los 5 minutos, se mantuvo a los 10, y posteriormente, a diferencia de lo ocurrido con Akt, los valores descendieron hasta los niveles basales. Los niveles de ERK total no se modificaron confirmando que GH altera específicamente la actividad de MAPK y no su nivel de expresión.

Estos resultados muestran la capacidad de GH para activar en nuestro sistema tanto la vía PI3K como la vía MAPK. La activación de ambas rutas se lleva a cabo con una cinética diferente, siendo la activación de MAPK más rápida y menos sostenida que la de PI3K.

Efecto de la inhibición de las vías de señalización MAPK y PI3K en la inducción de células O4 positivas por GH

Demostrada la capacidad de GH para activar en nuestro sistema tanto la vía PI3K como la vía MAPK se procedió a establecer la participación de cada una de estas rutas de señalización en el

efecto de GH sobre células O4 y MBP, dado que la activación de un sistema de señalización en respuesta a un estímulo extracelular no implica necesariamente su participación en un determinado efecto desencadenado por aquél.

Para ello se bloqueó mediante inhibidores específicos las correspondientes rutas de señalización. Después de cuatro días in vitro, las células se preincubaron durante 45 minutos con LY294002 a dosis de 2,5 µM o PD098059 a dosis de 15 µM y finalmente tratados con GH durante 7 días. Como control se empleó un grupo de placas tratadas únicamente con el inhibidor.

En la Figura 3 se observa que la presencia del inhibidor LY294002 redujo marcadamente el incremento en el número de células O4 positivas inducido por GH, demostrando con ello que la vía PI3K bloquea parcialmente el incremento de O4 inducido por GH. Por otra parte, la disminu-

ción en los niveles basales de O4 inducida por el inhibidor pone de manifiesto la existencia de actividad basal de la PI3K y su participación en el mantenimiento de los niveles basales de O4.

El efecto del bloqueo de la vía MAPK con el inhibidor PD098059 se observa en la Figura 3. La presencia del inhibidor atenuó de forma muy marcada la inducción de O4 en respuesta a GH. Por tanto de forma similar a lo que ocurre con la vía PI3K, el bloqueo de la vía de señalización MAPK abole parcialmente el incremento de O4 inducido por GH. Por otra parte, la disminución en los niveles basales de O4 inducida por el inhibidor pone de manifiesto la existencia de actividad basal de la MAPK y su participación en el mantenimiento de los niveles basales de O4.

De estos resultados se deduce que ambas vías de señalización participan en el proceso de oligodendrogénesis estimulado por GH.

Dado que los experimentos previos habían evidenciado la participación de ambas vías de señalización en la inducción de O4 por GH, procedimos al bloqueo simultáneo de ambas rutas mediante la adición conjunta a los cultivos de los inhibidores LY294002 y PD098059. Se siguió el mismo protocolo experimental descrito para los estudios de la acción individual de cada inhibidor. En la Figura 3 se observa que la presencia de ambos inhibidores bloqueó por completo la inducción de O4 en respuesta a GH. Estos resultados indican que los efectos de GH sobre O4 se hallan mediados exclusivamente por las vías de señalización PI3K y MAPK.

Efecto de la inhibición de las vías de señalización MAPK y PI3K en la inducción de células MBP positivas por GH

El proceso de diferenciación de oligodendrocitos inmaduros a oligodendrocitos maduros se caracteriza, entre otros aspectos, por la aparición de la proteína MBP. Este proceso puede estar regulado por factores diferentes a los que intervienen en las fases anteriores que comprenden el proceso de oligodendrogénesis. Por lo tanto analizamos a continuación si tanto la vía PI3K como la vía MAPK participaban en el efecto de GH sobre MBP.

Para ello se siguió el mismo protocolo que se ha descrito anteriormente para O4. En la Figura 4 se observa que la presencia del inhibidor LY294002 redujo marcadamente el incremento en el número de células MBP positivas inducido

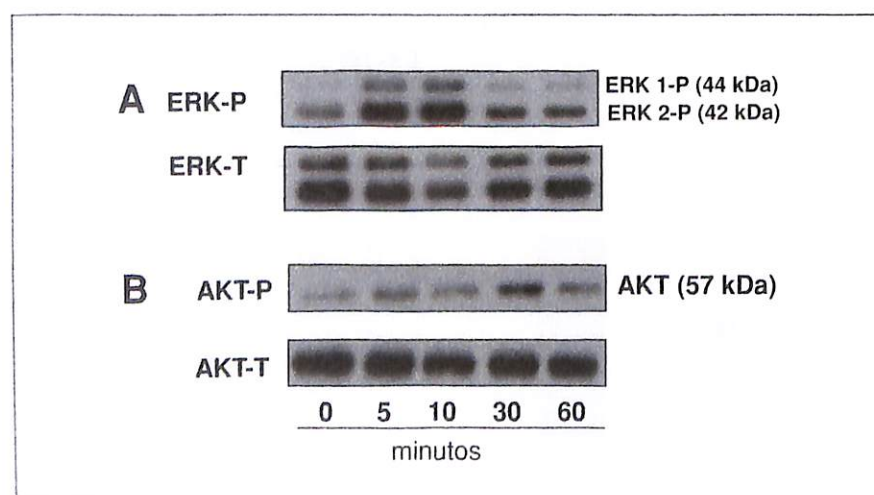


Figura 2. Efecto de GH sobre la activación de ERK and AKT. Después de 4 DIV, las células se trataron con GH durante los tiempos indicados. A: Panel superior, inmunoblot representativo de un experimento con fosfo-ERK1/2(pERK). Panel inferior: ERK1/2 total (T-ERK). B: Panel superior, inmunoblot representativo de un experimento con fosfo-AKT). Panel inferior, inmunoblot de AKT total (T-AKT).

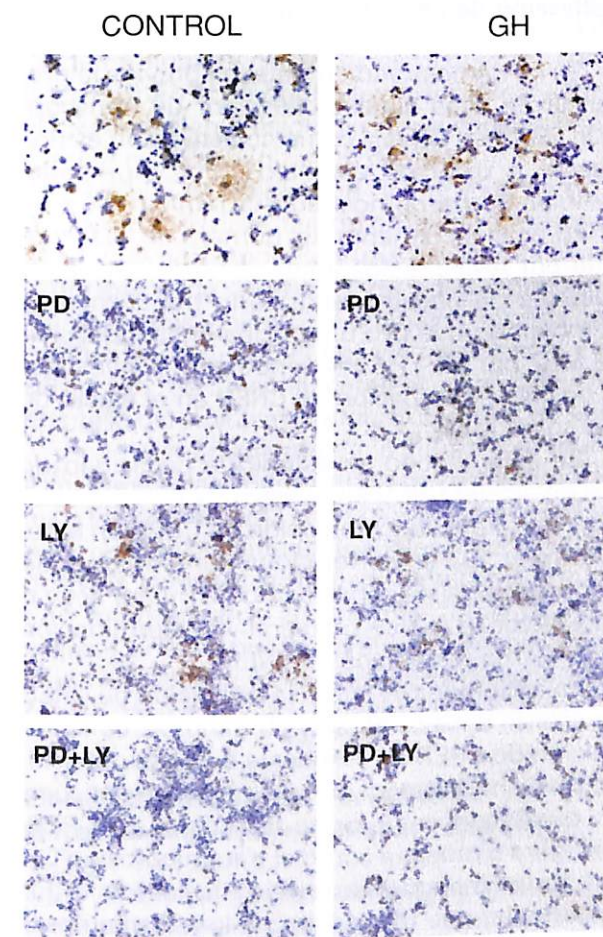


Figura 3. Efecto de los inhibidores de MAPK y PI3K sobre las células O4 positivas inducidas por GH. Después de 4 DIV, las células se trataron durante 7 días con GH, GH más PD098059 (15µM) y GH más LY294002 (2.5µM).

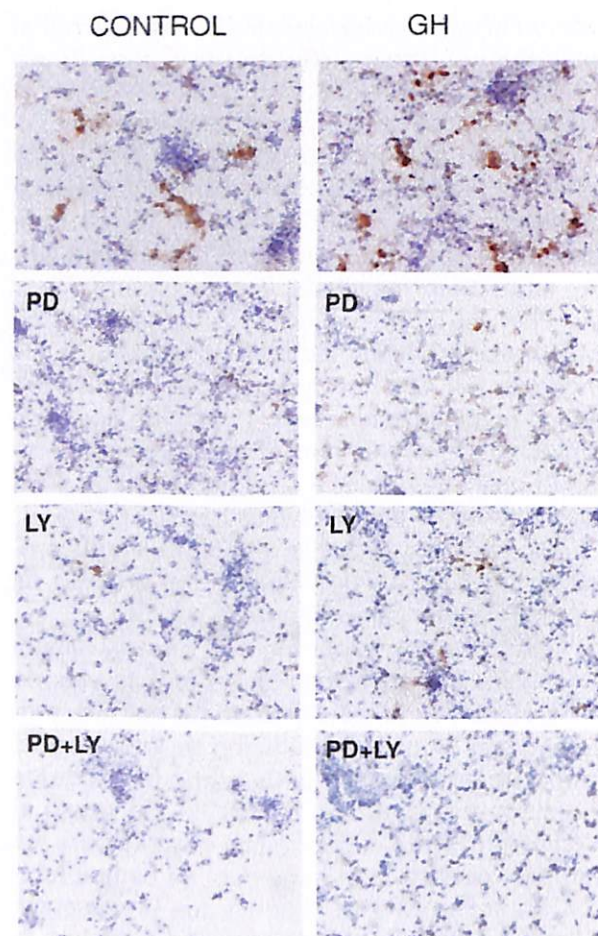


Figura 4. Efecto de los inhibidores de MAPK y PI3K sobre las células MBP positivas inducidas por GH. Después de 4 DIV, las células se trataron durante 8 días con GH, GH más PD098059 (15µM) y GH más LY294002 (2,5µM).

por GH, demostrando con ello que la vía PI3K bloquea parcialmente el incremento de MBP inducido por GH. Por otra parte, la disminución en los niveles basales de MBP inducida por el inhibidor pone de manifiesto la existencia de actividad basal de la PI3K y su participación en el mantenimiento de los niveles basales de MBP.

El efecto del bloqueo de la vía MAPK con el inhibidor PD098059 se observa en la Figura 4. La presencia del inhibidor atenuó de forma muy marcada la inducción de MBP en respuesta a GH. Por tanto de forma similar a lo que ocurre con la vía PI3K, el bloqueo de la vía de señalización MAPK abole parcialmente el incremento de MBP inducido por GH. Por otra parte, la disminución en los niveles basales de MBP inducida por el inhibidor pone de manifiesto la existencia de actividad basal de la MAPK y su participación en el mantenimiento de los niveles basales de MBP.

De estos resultados se deduce que ambas vías de señalización participan en la fase de diferenciación de oligodendrocitos estimulada por GH.

Dado que los experimentos previos habían evidenciado la participación de ambas vías de señalización en la inducción de MBP por GH, procedimos al bloqueo simultáneo de ambas rutas mediante la adición conjunta a los cultivos de los inhibidores LY294002 y PD098059. Se siguió el mismo protocolo experimental descrito para los estudios de la acción individual de cada inhibidor. En la Figura 4 se observa que la presencia de ambos inhibidores bloqueó por completo la inducción de MBP en respuesta a GH. Estos resultados indican que los efectos de GH sobre MBP se hallan mediados exclusivamente por las vías de señalización PI3K y MAPK.

Activación de CREB en respuesta a GH

Se ha demostrado en trabajos previos la presencia de altos niveles del factor de transcripción CREB en OD, así como su activación es respuesta a diversos estímulos. Por otra parte, también se ha demostrado la participación de CREB en el incremento del número de OD inducido por AMPc. Estos antecedentes, junto a resultados de nuestro laboratorio donde hemos demostrado que CREB participa en la inducción de MBP por IGF-I (15), nos indujeron a investigar la posible participación de CREB en el efecto de GH sobre MBP.

En este sentido se estudió la capacidad de GH de activar CREB en nuestro sistema de cultivo. Puesto que la fosforilación de CREB en el residuo Ser 133 se correlaciona con su actividad transcripcional, la capacidad de GH para activar este factor se evaluó mediante la determinación de la forma fosforilada de CREB.

La acción de GH sobre la activación de CREB se analizó a los 5, 10, 30 y 60 minutos. La fosforilación de CREB en respuesta a GH se determinó mediante Western blot utilizando un anticuerpo que reconoce la forma fosforilada de CREB. La Figura 5 muestra cómo el tratamiento con GH indujo un incremento en los niveles de CREB fosforilado, que fue máximo a los 10 minutos y se mantuvo elevado hasta los 60 minutos. La concentración de CREB total no cambió en este tiempo indicando que IGF-I modifica específicamente la activación de la proteína y no su nivel de expresión.

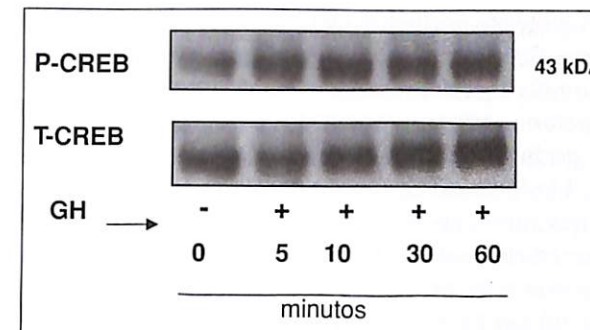


Figura 5. Efecto de la GH sobre los niveles de fosfo-CREB (P-CREB). Después de 4 DIV las células se trataron con GH durante los tiempos indicados.

Efecto del envejecimiento sobre la mielinización del SNC

En la rata vieja existe una disminución en los niveles séricos de GH como consecuencia de una menor síntesis y secreción de GH, y dado que en el envejecimiento existe un deterioro de determinadas capacidades cognitivas como la memoria y el aprendizaje, quisimos estudiar si el envejecimiento fisiológico lleva consigo algún cambio en la mielinización del SNC.

Para ello se emplearon dos grupos de ratas de dos edades distintas: un grupo de 3 meses de edad, que corresponde a una rata adulta joven, y un grupo de 27 meses de edad, correspondiente a ratas viejas. Seis animales de cada grupo fueron perfundidos por vía transcardial y su contenido de mielina cerebral analizado mediante la detección inmunohistoquímica de MBP.

En la parte izquierda de la Figura 6 se muestran fotografías representativas correspondientes a las regiones del cuerpo calloso (paneles superiores) giro dentado (paneles inferiores) de dos rata jóvenes. En la parte derecha se muestran fotografías de las mismas zonas de ratas viejas. Como se puede apreciar, la intensidad de la inmunotinción frente a MBP es considerablemente mayor en ratas jóvenes que en viejas.

Efecto del tratamiento con GH sobre la hipomielinización cerebral de ratas viejas

A la vista de la hipomielinización cerebral presente en ratas viejas y el efecto de observado in vitro de la GH sobre el proceso de oligodendrogenesis y mielinización, se estudió si la administración exógena de GH era capaz de revertir los cambios en el contenido de mielina cerebral que se asocian al envejecimiento. Un grupo de ratas

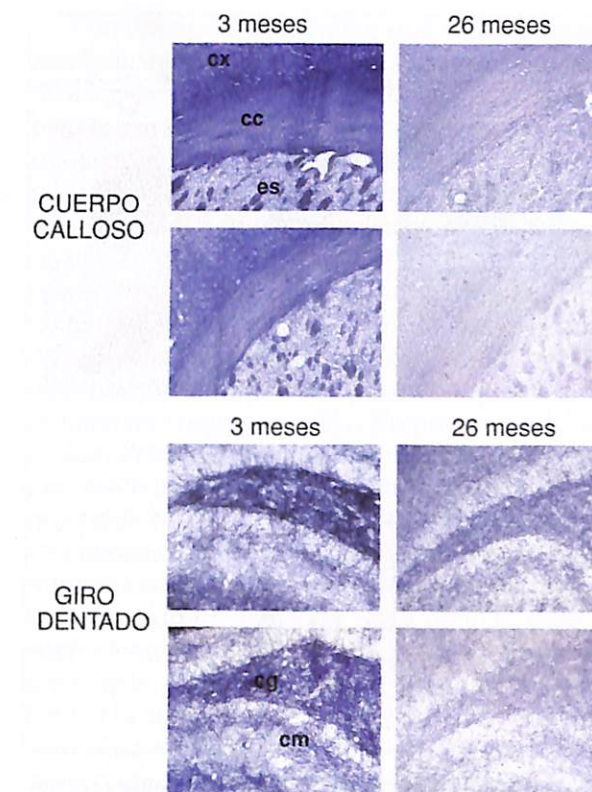


Figura 6. Efecto del envejecimiento sobre el contenido de mielina cerebral. Inmunohistoquímica frente a MBP en secciones de tejido cerebral de ratas adultas jóvenes (3 meses) y ratas viejas (26 meses) correspondientes a las regiones del cuerpo calloso y giro dentado del hipocampo. cc: cuerpo calloso; cx: corteza; es: estriado; cg: capa granular; cm: capa molecular.

de 26 meses de edad recibió tratamiento con rhGH, dotada del 100% de actividad en la rata, a una dosis de 150µg/12 horas, administrada por vía subcutánea y durante 7 días. Tras la perfusión de los animales y preparación del tejido cerebral el contenido de mielina cerebral se evaluó mediante inmunohistoquímica. Los resultados se compararon con los de un grupo control que recibió únicamente el vehículo de la hormona durante el mismo tiempo. Para la cuantificación del contenido de mielina en los diversos grupos se seleccionó la región de la comisura blanca anterior por su riqueza en mielina y por su morfología de límites claramente definidos.

Como se observa en la Figura 7, los animales tratados con GH según el protocolo descrito presentan un contenido de mielina cerebral significativamente mayor que los animales control. Asimismo, es apreciable de nuevo, un notable descenso del contenido de mielina, en este caso en la comisura blanca anterior, en los animales viejos respecto a los jóvenes.

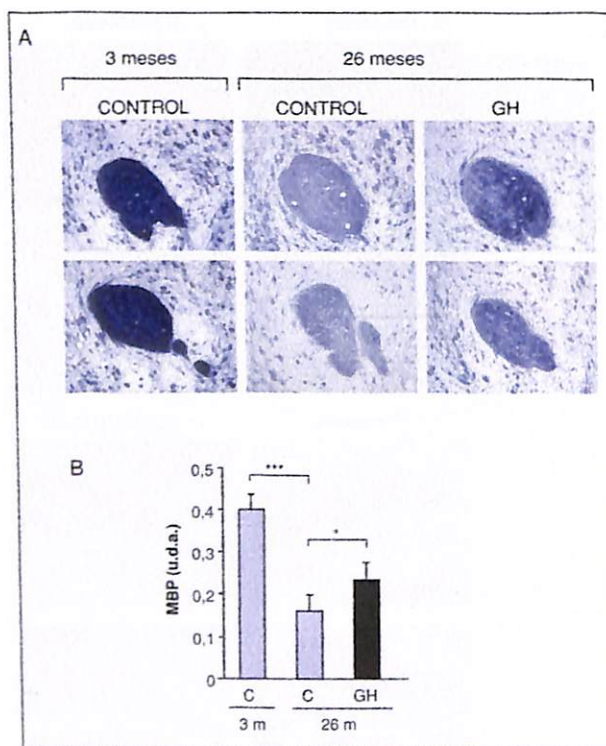


Figura 7. Efecto del tratamiento con GH sobre el contenido de mielina cerebral de ratas viejas. A. Inmunohistoquímica frente a MBP en secciones de tejido cerebral de ratas adultas jóvenes (3 meses), ratas viejas (26 meses) control y ratas viejas tratadas con GH. Las fotografías corresponden a la región de la comisura blanca anterior. B. Cuantificación densitométrica de la intensidad de la inmunotinción correspondiente a tres animales por cada grupo experimental. Los resultados se expresan como media ± EE. *, p<0,05; ***, p<0,001.

Estos datos indican que GH es capaz de revertir de forma parcial, pero significativa, la disminución en el contenido cerebral de mielina observada en animales viejos.

DISCUSIÓN

El proceso de mielinización es un fenómeno esencial en el correcto funcionamiento del sistema nervioso y su disrupción constituye una reconocida causa de enfermedades neurológicas. Los OD son las células encargadas de la síntesis y mantenimiento de la vaina de mielina en el SNC y por tanto desempeñan un papel crítico en la mielinización de los axones del SNC.

El desarrollo de los OD está controlado por factores de crecimiento e influencias neuronales (17). Entre los primeros, IGF-I ha demostrado ser

un potente inductor del proceso de mielinización. Su efecto parece ser consecuencia de la influencia ejercida sobre la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células de estirpe oligodendroglial.

El efecto de GH sobre la mielinización del sistema nervioso es menos conocido y más controvertido que el de IGF-I. Con la intención de aportar algo de luz en este campo, en el presente trabajo hemos abordado el estudio del efecto de GH sobre el proceso de oligodendrogénesis in vitro e in vivo.

En este trabajo se aborda por primera vez el estudio de los efectos de GH sobre oligodendrogénesis así como el estudio de los mecanismos de señalización intracelular que median los efectos de GH sobre el desarrollo de las células oligodendrogliales.

Para la realización de este estudio se ha empleado como modelo experimental el cultivo primario mixto de células cerebrocorticales de rata. El cultivo primario mixto está considerado como un modelo apropiado para el estudio simplificado de tejidos complejos como el SNC. Aunque los cultivos purificados o enriquecidos en un determinado tipo celular permiten obtener con mayor facilidad información sobre los factores que afectan directamente a las células objeto del estudio, el cultivo primario mixto constituye un modelo de estudio in vitro que reproduce con más fidelidad los tipos celulares presentes en el animal in vivo así como las interacciones entre ellos, y como consecuencia, los resultados obtenidos mediante el empleo de este modelo experimental son más fácilmente extrapolables a los que ocurre in vivo.

Efecto de GH sobre el proceso de oligodendrogénesis

En nuestro cultivo primario mixto la aparición basal de OD inmaduros que expresan O4 ocurre tras 11 días in vitro, mientras que la de OD maduros que expresan MBP se hace evidente a los 12 días in vitro. In vivo la aparición de los primeros OD MBP positivos en el cerebro de rata tiene lugar entre los días 6-8 de vida postnatal, coincidiendo con lo observado in vitro por varios autores.

En este trabajo hemos demostrado por primera vez la capacidad de GH para inducir el desarrollo de los OD en cultivo primario mixto. El efecto de GH sobre los precursores O4 es evi-

dente a los 11 días de cultivo que corresponde al día 7 de edad postnatal, mientras que el efecto sobre la inducción de oligodendrocitos diferenciados, que expresan MBP, no se evidencia hasta pasados 12 días in vitro lo que corresponde al día 8 de edad postnatal. El efecto de GH es más patente sobre los OD MBP positivos, lo que podría indicar que la GH actúa in vitro acelerando el proceso de diferenciación de los precursores de OD más que incrementando el número de oligodendrocitos. No existen en la literatura trabajos previos que permitan establecer cual es el papel de la GH a lo largo de los diferentes etapas en que tiene lugar el proceso de oligodendrogénesis. La progresión desde el estadio de O4 hacia el estadio de OD maduro es una de las etapas sometidas a regulación, de modo que la generación de OD maduros a partir de precursores O4 positivos es un fenómeno que no se produce por defecto sino que precisa la intervención de determinados factores neurotróficos (18). Los resultados del presente trabajo sugieren que la transición de OD O4+ a OD maduros está regulada por GH y que además la GH es capaz de acelerar etapas precedentes del proceso de diferenciación.

El efecto de GH sobre el proceso de oligodendrogénesis in vitro ha sido muy poco estudiado hasta la fecha. Almazán y cols. (13) evidenciaron un incremento en la expresión de MBP y de la actividad CNPasa en cultivos de agregados de células cerebrocorticales fetales tras tratamiento con GH bovina en presencia, pero no en ausencia de T3. Sin embargo utilizando el mismo sistema de cultivo, otros autores (19) no consiguieron demostrar ningún efecto de GH sobre la remielinización que acontece tras un estímulo desmielinizante.

Participación de las vías PI3K y MAPK en la inducción de MBP por GH

En nuestro sistema de cultivo primario mixto hemos confirmado la capacidad de GH para activar tanto la vía PI3K como la vía MAPK. No obstante, la cinética de activación es distinta para cada una de ellas. Así, en el caso de la vía MAPK la activación alcanza su máximo de forma relativamente precoz (5-10 minutos) y desciende posteriormente con rapidez. Por el contrario, en el caso de PI3K el pico de máxima activación es más tardío (30 minutos) y el descenso mucho más gradual.

Con objeto de determinar qué vías de señalización activadas por GH participan en el proceso de oligodendrogénesis inducido por ésta, se empleó la estrategia de bloqueo mediante inhibidores específicos de las rutas potencialmente implicadas. Siguiendo esta estrategia de bloqueo mediante inhibidores específicos demostramos que tanto la vía PI3K como la vía MAPK participan en la oligodendrogénesis inducida por IGF-I, dado que el bloqueo de cada una de ellas conduce a una disminución en el número de OD (O4) positivos y OD MBP positivos que se desarrollan en respuesta a GH. En presencia del inhibidor LY294002 se observa una reducción en la expresión basal de MBP. Puesto que no se ha demostrado toxicidad de este inhibidor, ni siquiera tras exposición prolongada al mismo, este fenómeno no parece ser atribuible a un efecto tóxico. La necesidad de actividad basal de PI3K para la supervivencia de los OD y sus precursores sugiere que este hallazgo puede deberse, más bien, a la supresión de la actividad basal del enzima. Cuantitativamente la vía MAPK parece ser la predominante en la inducción de MBP por GH dado que el bloqueo de esta vía inhibe la expresión de MBP inducida por GH más marcadamente que la inhibición de la PI3K.

La inhibición simultánea de las vías PI3K y MAPK bloquea por completo el efecto de GH sobre la expresión de MBP, indicando que o bien el efecto de GH está mediado exclusivamente por estas vías o bien que, de existir otros mediadores, estos precisarían, para manifestar su efecto, la activación de estas dos rutas de señalización.

Activación de CREB por GH

Los cambios en la expresión génica inducidos por estímulos extracelulares están mediados en última instancia por la activación de factores de transcripción nucleares, entre los cuales se encuentra CREB. La presencia de CREB se ha demostrado en OD, donde su expresión está regulada por el desarrollo, de modo que los máximos niveles de expresión se detectan inmediatamente antes del pico de mielinización (20). Su activación puede ser inducida en estas células por numerosos estímulos entre los que se encuentran factores de crecimiento.

En este trabajo hemos demostrado por primera vez que CREB es activado por GH en cultivo primario mixto de células cerebrocorticales. Tanto las vías de señalización que conducen a

esta activación como , el papel de CREB en la inducción de MBP por GH están por dilucidar.

La ausencia de un elemento CRE clásico en el promotor del gen de MBP sugiere que el efecto de GH sobre MBP no se deba a un mecanismo transcripcional directo. Es posible, que de forma similar a lo que ocurre en células PC12 en respuesta a neurotrofinas, CREB sea necesario en nuestro sistema para la activación de genes que codifican factores de transcripción implicados en la regulación del gen de MBP. Sin embargo el tiempo requerido para la inducción de MBP por GH parece demasiado largo incluso tratándose de un gen de expresión tardía. Ello sugiere la posibilidad de que CREB afecte un proceso más general en el desarrollo de los OD, quizá la puesta en marcha o aceleración del proceso de diferenciación que conduciría a la aparición de células maduras y la consiguiente expresión de marcadores propios de estas células, entre ellos MBP.

Efecto de GH sobre la mielinización es el Sistema Nervioso Central

El envejecimiento fisiológico, además de asociarse a alteraciones somáticas, se acompaña de un declinar progresivo de las funciones cognitivas que se traduce, entre otros, en una pérdida de memoria y de la capacidad de aprendizaje. Hoy se sabe que el número de neuronas corticales no está significativamente disminuido en el envejecimiento (21) y que no existe correlación entre el deterioro cognitivo y la frecuencia de aparición de placas seniles cerebrales. Asimismo, análisis mediante microscopía electrónica han evidenciado signos claros de envejecimiento en las neuronas corticales (22) y aunque algunos trabajos han puesto de manifiesto cierta pérdida de dendritas y conexiones sinápticas, otros no han podido confirmar estos hallazgos.

En los últimos años se han puesto de manifiesto la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas cualitativamente semejantes a las del envejecimiento en pacientes con déficit de GH adquirido en la edad adulta (7) y su reversibilidad tras tratamiento sustitutivo (23). Puesto que la secreción de GH disminuye de forma marcada con la edad, algunos autores han propuesto que el déficit cognitivo asociado al envejecimiento podría estar relacionado con dicho descenso en la secreción de GH. El presente estudio demuestra la existencia de una disminución en el contenido de mielina cerebral asociada al envejecimiento, y

pone de manifiesto por primera vez, su reversibilidad parcial tras el tratamiento con GH.

La disminución del contenido de mielina asociada al envejecimiento que hemos observado en este trabajo está en consonancia con los hallazgos de otros autores en cerebro humano (24). Estos autores han puesto de manifiesto una disminución relacionada con la edad de la tinción específica para mielina en la corteza y en la sustancia blanca cerebral. En el mismo sentido, Peters y Sethares (22) han evidenciado en diversas regiones cerebrales de primates viejos numerosas alteraciones estructurales de la mielina que reflejan una degeneración axonal, lo que sugiere que no son secundarias a pérdida o degeneración neuronal.

Dada la importancia de la vaina de mielina en la transmisión del impulso nervioso, es posible que las alteraciones que aquélla sufre con el envejecimiento ocasione cambios en la velocidad de conducción de las fibras nerviosas afectadas, que a su vez podrían ser responsables o contribuir al menoscabo cognitivo asociado al envejecimiento. En este sentido, se ha demostrado en primates viejos la existencia de una significativa correlación, independiente de la edad, entre la extensión de las anomalías estructurales de la mielina y el grado de deterioro cognitivo (22).

La disminución de GH e IGF-I que tiene lugar en el envejecimiento junto con la participación de ambos en el proceso de oligodendrogénesis sugieren su posible implicación en las alteraciones de la mielinización asociadas a la edad. En nuestro trabajo el tratamiento con GH consiguió revertir, parcialmente la disminución del contenido de mielina observada con el envejecimiento, lo que apoya esta posibilidad.

Estudios previos han mostrado que el ritmo de remielinización tras una desmielinización experimental está disminuido en la rata vieja (25) y que este hecho se asocia con un retraso en la acumulación del RNAm de IGF-I en la lesión desmielinizante. Podría aventurarse, pues, la hipótesis de que en la rata vieja existe, quizá como consecuencia de los bajos niveles de GH e IGF-I, una incapacidad para reponer a un ritmo adecuado de posibles pérdidas fisiológicas de mielina resultando finalmente en un contenido disminuido de mielina.

Recientemente (26) se ha descrito una disminución selectiva en la actividad tanto basal como inducida de la vía de señalización MAPK en el cerebro de animales viejos. De confirmarse estos hallazgos, este mecanismo podría contri-

buir a la hipomielinización del envejecimiento, dada la importancia de esta vía de señalización en la mediación del efecto de IGF-I sobre el proceso de oligodendrogénesis.

El restablecimiento del contenido de mielina tras tratamiento con GH observado en este trabajo fue sólo parcial. Diversas razones pueden justificar este hecho. En primer lugar, es posible que el tiempo de tratamiento y la dosis de GH no hayan sido suficientes para conseguir una recuperación mayor. En segundo lugar, el mencionado deterioro de la vía MAPK en el envejecimiento puede haber contribuido a la ausencia de recuperación total, pues como hemos evidenciado en este estudio, el efecto de GH sobre las células oligodendrogiales está mediado, de forma importante, por esta vía de señalización, como se ha demostrado para otras acciones de GH in vitro (4). Del mismo modo, si el efecto de GH sobre mielinización fuera consecuencia de un incremento en los niveles de IGF-I, el deterioro de la vía MAPK impediría una respuesta completa al tratamiento con GH dado que esta vía media el efecto de IGF-I sobre mielinogénesis (4). Por último, la más que probable responsabilidad de otras señales distintas de GH en la disminución de mielina asociada a la edad justificaría por sí sola el efecto parcial observado tras tratamiento con esta hormona exclusivamente.

El incremento del contenido de mielina cerebral en animales viejos tras tratamiento con GH confirma la capacidad de esta hormona para incrementar el número de OD maduros in vitro. Ello sugiere que el o los factores que GH precisa para inducir el desarrollo de OD hasta su estadio madurativo final están presentes también en el sistema de cultivos primarios mixtos.

Agradecimientos

Damos las gracias a Costanza Navarro por su asistencia técnica. Este trabajo ha sido realizado con el soporte económico de la Fundación Mapfre, del FIS P1020720 y del Ministerio de Ciencia Medicina y Tecnología SAF-2001-0016.

BIBLIOGRAFÍA

- LOBIE P E, GARCÍA-ARAGÓN J, LINCOLN D, BARNARD R, WILCOX J N, WATERS M J. Localization and ontogeny of growth hormone receptor gene expression in the central nervous system. *Dev Brain Res.* 1993; 74: 225-223.

- GOSSARD F, DIHL F, PELLETIER G, DUBOIS PM, Morel G. In situ hybridization to rat brain and pituitary gland of growth hormone cDNA. *Neurosci Lett.* 1987; 79: 251-246.
- YOSHIZATO H, FUJIKAWA T, SOYA H, TANAKA M, NAKASHIMA H. The growth hormone (GH) gene is expressed in the lateral hypothalamus: enhancement by GH-releasing hormone and repression by restraint stress. *Endocrinology.* 1998; 139: 2545-2551.
- AJO R, CACICEDO L, NAVARRO C, SÁNCHEZ-FRANCO F. Growth Hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rats. *Endocrinology.* 2003; 144: 1046-1097.
- CASTRO J R, COSCOYA J A, GALLEGO R, PRIETO A, ARCE V M, SEÑARÍS R. Expression of growth hormone receptor in the human brain. *Neurosci Lett.* 2000; 281: 147-150.
- GARCÍA SAN FRUTOS. Mecanismo molecular y celular de las alteraciones hipofisarias del sistema GH-IGF-I en el envejecimiento. Madrid: UAH. : 2004.
- ROSÈN T, GIREN L, WIHELMSÉN L, WIKLUND I, BENGTTSSON B. A decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol.* 1994; 40: 111-116.
- JOHANSSON J O, LARSSON G, ELMGREN A, HYNSJÖ L, LINDHAL A, LUNDBERG P A, ISAKSSON O, LINDSTEDT S y BENGTTSSON B A. Treatment of growth hormone-deficient adults with recombinant human growth hormone increases the concentration of growth hormone in the cerebrospinal fluids and affects neurotransmitters. *Neuroendocrinology.* 1995; 61: 57-66.
- LÓPEZ FERNÁNDEZ J, SÁNCHEZ-FRANCO F, VELASCO B, TOLÓN R M, PAZOS F, CACICEDO L. Growth hormone induces somatostatin and insulin-like growth factor I gene expression in the cerebral hemispheres of aging rats. *Endocrinology.* 1998; 137: 4384-4391.
- VELASCO B, CACICEDO L, ESCALADA J, LÓPEZ FERNÁNDEZ J, SÁNCHEZ-FRANCO F. Growth hormone gene expression and secretion in aging rats is age dependent and not age-associated weight increase related. *Endocrinology.* 1998; 139: 1314-1320.
- PELTON E W, GRINDELAND R E, YOUNG E, BASS N H. Effects of immunologically induced growth hormone deficiency on myelinogenesis in developing rat cerebrum. *Neurology.* 1974; 24: 3777-3781.
- NOGUCHI T, SUGISAKI T, TSUKADAY. Stimulation of Snell dwarf mouse neuronal growth by GH and T4. *Neurochem Pathol.* 1984; 2: 123-138.
- ALMAZÁN G, HONEGGER P, MATTHIEU J M. Triiodothyronine stimulation of oligodendroglial differentiation and myelination. *Dev Neurosci.* 1985; 7: 45-54.
- MONTMINY M R, GONZÁLEZ G A, YAMAMOTO K. Regulation of cAMP-inducible genes by CREB. *Trends Neurosci.* 1990; 13: 184-188.
- PALACIOS N, SÁNCHEZ-FRANCO F, FERNÁNDEZ M, SÁNCHEZ I, CACICEDO L. Intracellular events mediating IGF-I-induced oligodendrocyte development: modulation by cyclic AMP. *J Neurochem* (en revisión).

16. YAMADA M, TANBE K, WADA K, SHIMOKE K, ISHIKAWAY, IKEUCHI, KOIZUMI S, HATANAKA H. Differences in survival-promoting effects and intracellular signaling properties of BDNF and IGF-I in cultured cortical neurons. *J. Neurochem.* 2001; 78: 940-951.
17. BARRES B A, RAFF M C. Proliferation of oligodendrocyte precursor cells depends on electrical activity in axons. *Nature* 1993; 361: 258-260.
18. MC MORRIS F A, DUBOIS-DALCO M. Insulin-like growth I promotes cell proliferation and oligodendroglial commitment in rat glial progenitors cell developing in vitro. *J Neurosci Res.* 1994; 2: 199-201
19. MATTHIEU J M, COMTE V, TOSIC M, HONEGGER P. Myelin gene expression during demyelination and remyelination in aggregating brain cell cultures. *J Neuroimmunol.* 1992; 40: 231-234.
20. SATO-BIGBEE C, PAL S, CHU AK. Different neurotrophins and signal transduction pathways stimulate CREB phosphorylation at specific developmental stages along oligodendrocyte differentiation. *J Neurochem.* 1999; 72: 139-147.
21. PETERS A, MOSS M B, SETHARES C. Effects of aging on myelinated nerve fibers in monkey primary visual cortex. *J Comp Neurol.* 2000; 419: 364-376.
22. PETERS A, SETHARES C. Aging and the myelinated fibers in prefrontal cortex and corpus callosum of the monkey. *J Comp Neurol.* 2002; 442: 277-291.
23. DEIJEN J B, DE BOER H, BLOCK G J, VAN DER VEEN E A. Cognitive impairments and mood disturbances in growth hormone deficient men. *Psychoneuroendocrinology.* 1996; 21: 313-322.
24. KEMPERT L. Neuroanatomical and neuropathological changes during aging and dementia In: ALBERT M L, KNOEFEL J E, editors. *Clinical neurology and aging.* New York and Oxford: *Oxford University Press.* 1994. p. 3-67.
25. SHIELDS S A, WILSON J M, BLAKEMORE W F, FRANKLIN R J M Remyelination occurs as extensively but more slowly in old rats compared to young rats following blitoxin-induced CNS demyelination. *Glia.* 1999; 28: 77-83.
26. ZHEN X, URYU K, CAI G, JOHSON G P, FRIEDMAN E. Age-associated impairment in brain MAPK signal and the effect of caloric restriction in Fischer 344 rats. *Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1999; 54: B539-548.

Obesidad: aspectos patogénicos, alteraciones cardiovasculares asociadas y estrategias terapéuticas

Obesity: pathogenic issues, associated cardiovascular illness, and therapeutic approach

- ¹ Especialista de I Grado en Cardiología. Cardiocentro «Ernesto Ché Guevara», Santa Clara, Cuba.
- ² Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Hospital Universitario «Roberto Rodríguez» de Morón, Cuba.
- ³ Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Tecnológica Autónoma de Bogotá, FABA, Colombia.
- ⁴ Especialista de I Grado en Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas, Unidad Docente de Morón, Cuba.
- ⁵ Especialista de I Grado en Epidemiología. Cardiocentro «Ernesto Ché Guevara», Santa Clara, Cuba.

Moreno Martínez F. L.¹
López Bernal O. J.²
Llanes Pelegrín R. J.³
Cepero Franco S.⁴
Rodríguez Oliva N.⁵

RESUMEN

La obesidad es la alteración metabólica más frecuente de los seres humanos. Esta enfermedad aparece debido al exceso de tejido adiposo que se produce por la acumulación progresiva de grasa en sus reservorios debido a un desequilibrio de la homeostasis calórica donde la ingestión excede el gasto energético. Afecta aproximadamente al 33% de los adultos y cada año se invierten en alimentos especiales y programas para reducir el peso corporal cerca de 30 millones de dólares; sin embargo, los tratamientos empleados han sido ineficaces y casi el 90% de las personas que bajan de peso, aumentan nuevamente el peso perdido. En este artículo presentamos una revisión sobre la obesidad, haciendo especial énfasis en la definición y su epidemiología, su patogenia, la relación con enfermedades cardiovasculares y el tratamiento actualizado.

Palabras clave: Obesidad, enfermedad cardiovascular, terapéutica

Moreno Martínez F L, López Bernal O J, Llanes Pelegrín R J, Cepero Franco S, Rodríguez Oliva N
Obesidad: aspectos patogénicos, alteraciones cardiovasculares asociadas y estrategias terapéuticas
Mapfre Medicina. 2005; 16: 209-222

Correspondencia:

Francisco L. Moreno Martínez
Serv. Hemodinámica y Cardiología
Intervencionista
Gaveta Postal 313
Morón 2, CP 67220
Ciego de Avila, Cuba
E-mail: flmorenom@yahoo.com

ABSTRACT

Obesity is the most frequent metabolic disturbance that affects human beings. This disease appears due to the excess of fatty tissue which is produced because of progressive accumulation of fat on its reservoirs, as a response to imbalance on caloric homeostasis where food intake exceeds energetic needs. Obesity affects around 33% of adult population, and near 30 million dollars is inverted each year on special foods, and programs to reduce body weight; however, treatments applied have been unsuccessful, and almost 90% of people who loose weight, gain the lost weight again. This article shows a review about obesity where we mainly emphasis in concept and epidemiology, pathophysiology, its relation with cardiovascular diseases, and current treatment.

Key words: Obesity, cardiovascular diseases, therapeutic

Moreno Martínez F L, López Bernal O J, Llanes Pelegrín R J, Cepero Franco S, Rodríguez Oliva N
Obesity: pathogenic issues, associated cardiovascular illness, and therapeutic approach
Mapfre Medicina. 2005; 16: 209-222

Fecha de recepción: 26 de enero de 2004

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La obesidad es la alteración metabólica más frecuente de los seres humanos y una de las que con mayor antigüedad se tiene referencia, ejemplo de ello es la Venus de Willendorf (30 000 – 25 000 a.n.e.) que es una figura tallada en piedra caliza hace miles de años y representa a una mujer obesa de mediana edad (1).

La obesidad se puede definir como el exceso de tejido adiposo que se produce por la acumulación progresiva de grasa en sus reservorios, debido a un desequilibrio de la homeostasis calórica donde la ingestión excede el gasto energético (1, 2).

Esta enfermedad afecta aproximadamente al 33% de los adultos (3). Alrededor del 60% de estas personas, en los EEUU, está sobrepeso u obesa (4) y cada año se invierten en alimentos especiales y programas para reducir el peso corporal cerca de 30 millones de dólares; sin embargo, los tratamientos empleados han sido ineficaces y casi el 90% de las personas que bajan de peso, aumentan nuevamente el peso perdido (3, 5, 6).

La prevalencia de obesidad ha aumentado más de un 75% desde 1980 en la población general, y en los niños y adolescentes, más del 50% desde 1976 (5).

La obesidad es la enfermedad nutricional más prevalente en el mundo occidental y está desplazando rápidamente a la desnutrición para convertirse en la forma más común de malnutrición en el mundo (7). Aproximadamente 300,000 muertes cada año están asociadas con el sobrepeso y la obesidad; según Kushner (7), esta última afecta a 9 sistemas de órganos y es un factor de riesgo para el reflujo gastroesofágico, la esteatosis hepática no alcohólica, la coledocistitis y el cáncer de colon; además de diabetes mellitus (8, 9), hipertensión arterial (HTA) (4, 9, 10), hiperlipidemia (9, 10), insuficiencia cardíaca (4, 10) y cardiopatía isquémica (2, 11, 12).

Estadísticas recientes del Centro de Prevención y Control de Enfermedades indican que cerca de las dos terceras partes de los adultos americanos están sobrepeso (índice de masa corporal (IMC) mayor de 25), más del 30% están francamente obesos (IMC > 30), cerca del 8% son diabéticos y 24% tiene síndrome metabólico (13).

El IMC se determina dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en me-

tros. Por ejemplo, una persona que mida 1.65 metros y pese 70 kilogramos tendrá un índice de masa corporal de 25.9 kg/m² (70kg/2.7m²). Sobre esta base se considerará sobrepeso a aquellos pacientes con un IMC entre 25 y 29.9 y obesos los que tienen un IMC igual o mayor a 30. Los valores normales se consideran entre 18.5 y 24.9 kg/m² (14).

Un IMC mayor de 28 kg/m² se asocia a un aumento del riesgo de padecer enfermedades cerebrovasculares, cardiopatía isquémica o diabetes mellitus, tres o cuatro veces mayor que en la población general (15). Una distribución central de la grasa corporal (definida por el índice cintura/cadera (ICC) mayor de 0.90 para la mujer y 1.0 para el hombre) se asocia con un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad en relación a la distribución periférica (ICC menor de 0.75 y 0.85 para la mujer y el hombre respectivamente) y se considera mejor indicador de riesgo que la cantidad de grasa total (16). Esta distribución de la grasa corporal es la que se conoce como obesidad abdominal o androide y gluteofemoral o ginoide. En los hombres predomina la primera y en las mujeres la segunda.

Los profesionales de la salud deben sensibilizarse con este tema debido a la asociación bien establecida entre el exceso de peso corporal y la aparición de algunas enfermedades como diabetes mellitus no insulino dependiente (8), HTA (2), cardiopatía isquémica (11) y osteoartritis (14), además de conocer que la obesidad en la infancia aumenta el riesgo de morbilidad independientemente a que persista o no durante la adultez (15, 17).

INGRESO, ALMACENAMIENTO Y UTILIZACIÓN DE LA ENERGÍA

A nivel del hipotálamo existen núcleos que forman parte de un sistema que interviene en la regulación del ingreso y el gasto energéticos y en la distribución corporal de la grasa. Es por ello que la composición de la dieta, aunque es muy importante, no es el único factor determinante, pues los carbohidratos y las proteínas pueden ser transformados en ácidos grasos mediante procesos metabólicos donde intervienen mediadores químicos del equilibrio energético (15, 18-22) que se muestran en la tabla I.

La forma fundamental de almacenamiento de energía en el organismo es la grasa, en forma

TABLA I. Mediadores del equilibrio energético

Catecolaminas
Insulina
Colecistoquininas
Leptina y sus receptores
Glucocorticoides
Eje hipotálamo pituitario
Sistema nervioso autónomo
Acción de las proteínas desacoplantes a nivel mitocondrial
Hormonas tiroideas y de crecimiento
Glucagón
Andrógenos
Péptidos intestinales
Neuropéptido Y

de triglicéridos. La mayor densidad calórica y la naturaleza hidrofóbica de estos compuestos permiten una alta eficiencia de almacenamiento energético sin consecuencias osmóticas adversas. La cantidad de triglicéridos en el tejido adiposo es la suma acumulativa a través del tiempo de las diferencias entre el ingreso de energía (dieta) y su utilización o gasto. Aunque los mecanismos reguladores tratan de mantener esta diferencia cercana a cero, los pequeños desequilibrios, durante largos períodos de tiempo, producen un efecto acumulativo importante y a veces imperceptible (15).

El consumo de alimentos a corto plazo (diario), no es el principal responsable del gasto y almacenamiento energéticos. Se necesitan varios mecanismos para relacionar los determinantes del consumo energético diario (glicemia, glucógeno hepático y oxidación de ácidos grasos) con los almacenes energéticos a largo plazo (volumen adiposo), cuya utilización depende de la actividad coordinada de un complejo sistema de componentes que incluyen desde los centros corticales más superiores hasta el adiposo (15, 18, 19, 23). La tasa metabólica basal es uno de los predictores para el desarrollo de la obesidad. Una tasa metabólica basal baja se asocia a una mayor probabilidad de ganar peso en los años siguientes (22).

La respuesta a alteraciones experimentales del peso corporal en personas obesas y en delgadas, ha reforzado la hipótesis de que el conte-

nido de grasa corporal es regulado; haciendo improbable el pensamiento de que el hábito dietético sea el único determinante de la obesidad. El gasto energético en 24 horas, por unidad de masa corporal, es proporcionalmente similar para ambas constituciones. Una disminución de aproximadamente el 10% del peso corporal produce una disminución del gasto energético que persiste a pesar de que la ingestión sea suficiente para mantener el peso perdido; es por eso que las personas obesas requieren aproximadamente un 15% menos de calorías para mantener su peso, en relación con personas que nunca han sido obesas (23). Esta disminución en la utilización de energía en 24 horas se debe, en parte, a ajustes en la eficiencia del músculo esquelético para convertir la energía química en energía mecánica. No obstante, en las personas (ya sean obesas o delgadas) que pierdan peso, hay una recidiva casi inevitable, pues ganan rápidamente el peso perdido. Esto probablemente se deba a factores fisiológicos que tratan de mantener el peso acostumbrado, aun cuando este sea elevado. Muchos niños y adultos que posteriormente se convierten en obesos tienen índices más bajos de utilización de energía que las personas no obesas y es por eso que están más propensos a la acumulación de grasa. Esta observación sugiere que el exceso de grasa corporal en las personas obesas pudiera deberse a una baja utilización de energía (23, 24).

FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES

En la mayoría de los seres humanos, la obesidad es el reflejo de la interacción del ambiente con el genotipo. Estudios en gemelos, niños adoptados y otros núcleos familiares indican que alrededor del 70-80% de las variaciones en el índice de masa corporal es atribuible a factores genéticos (15). Se estima que la herencia influya 30-40% en aspectos tan importantes como: distribución del tejido adiposo, actividad física, índice metabólico en reposo, cambios en la utilización de energía en respuesta a la sobreactividad, ciertos aspectos del comportamiento dietético, preferencias alimentarias, actividad de la lipoproteína lipasa e índices basales de lipólisis (15).

Dada la importancia del almacenamiento energético en la supervivencia y la capacidad reproductiva, presumiblemente los humanos fuimos enriquecidos con genes que favorecen la

incorporación y el almacenamiento energético y disminuyen su utilización (15). Sin embargo, el fácil acceso a comidas densamente calóricas, combinado con el estilo de vida sedentario, ha estimulado a una mala adaptación de estos genes. El aumento de la prevalencia de obesidad y su relación con la clase social, evidencian la fuerte influencia del ambiente. Independientemente a la existencia de alteraciones génicas (Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alstrom y otros) que producen obesidad, en la mayoría de los casos es, probablemente, debida a las interacciones no óptimas de factores ambientales y genéticos que favorecen la acumulación de calorías en forma de grasa (14, 15). Según Aguilar (22), los cambios en el peso dependen del balance entre los ingresos y los egresos de energía; el ingreso depende por completo de la ingestión de alimentos, en cambio, los egresos, resultan de un sin número de procesos.

La obesidad es un ejemplo de fenotipo que no es atribuible a un gen único, al menos que sea extrema (IMC > 60) o esté presente en un grupo poblacional aislado (15).

Considerando que la obesidad se desarrolla debido a que el ingreso excede el gasto energético, la búsqueda de genes como candidatos responsables de esta enfermedad se ha dirigido a aquellos que intervienen en el metabolismo energético (25). La obesidad y la diabetes mellitus no insulino dependiente se han asociado con el cromosoma 1p22-p31 que contiene el receptor de leptina (26-28), sin embargo, ninguna de las variaciones sobre este gen, ha sido asociada aun con el volumen de grasa corporal (29). Solo en casos humanos aislados se han reportado mutaciones en la secuencia de codificación de la leptina que produce hipoleptinemia y obesidad (15); no obstante, en la mayoría de los humanos obesos, la leptina se encuentra elevada, lo que sugiere más bien una resistencia a dicho péptido, que una deficiencia hormonal (20). Los niveles plasmáticos de leptina se corresponden con la hiperinsulinemia independientemente del IMC (9, 20). Otra mutación encontrada en ratones se caracteriza por defecto de carboxipeptidasa E, hiperproinsulinemia, infertilidad, hipoadrenalismo y aparición tardía de obesidad; pero solo se ha reportado un caso con fenotipo similar en humanos (30). Lo cierto es que no se ha encontrado un gen atribuible a la obesidad, la identificación de estas raras mutaciones avalan la necesidad de incrementar las investigaciones en humanos (31).

Estas son las razones por las cuales vemos a diario, en consulta, personas obesas que dicen «que casi no comen» y muchas veces es verdad, pues como hemos podido ver, hay organismos donde el índice de utilización de energía es muy bajo y por tanto con una ingestión calórica «pequeña» pueden exceder el gasto (y aumentar de peso) o compensarlo (y no lograr reducir su peso corporal). Sin embargo, nosotros opinamos que la dieta influye directamente en la obesidad y al mismo tiempo puede hasta determinar (a pesar de conocer la existencia de otros factores) pues, ¿alguien recuerda haber visto algún obeso en los campos de concentración nazi?...

RELACIÓN CON ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Entre los factores clínicos que más relacionan a la obesidad con las alteraciones cardiovasculares tenemos la edad del paciente, tiempo de evolución y momento de aparición de la obesidad, antecedentes patológicos familiares de esta enfermedad así como de diabetes mellitus, la severidad de la obesidad y la distribución regional de la grasa (1).

El estudio Framingham mostró que la obesidad era un factor de riesgo independiente para padecer enfermedades cardiovasculares (2). En la actualidad la obesidad constituye uno de los principales factores de riesgo modificables de cardiopatía isquémica junto al tabaquismo, la hipercolesterolemia, la HTA y el sedentarismo (2, 11).

La distribución regional de la grasa es un factor de riesgo independiente a la grasa corporal total, los pacientes con obesidad abdominal (visceral o central) son más propensos a padecer trastornos metabólicos como diabetes mellitus no insulino dependiente, insulinoresistencia, HTA, hiperlipidemias y enfermedades cardiovasculares (2, 9).

Estos patrones de distribución de la grasa corporal (abdominal o androide y glúteo-femoral o ginoide) se pueden determinar mediante el índice cintura/cadera el cual se ha propuesto como un importante predictor de enfermedad cardiovascular y muerte (2, 16). Los depósitos centrales de grasa han sido particularmente asociados con alteraciones en varios sistemas y esta asociación es mayor a la que representa la grasa periférica (32). Los individuos con este ti-

po de obesidad, que tienen además características clínicas del síndrome metabólico, presentan virtualmente todas las alteraciones hormonales que se presentan en la vejez, sugiriendo que esta condición determine una especie de envejecimiento prematuro (32) y exponiendo tempranamente a las mujeres a la pérdida de la protección estrogénica sobre el aparato cardiovascular, lo cual aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, especialmente en aquellas mujeres obesas o sobrepeso (33).

El síndrome metabólico está constituido por una combinación «mortífera» de obesidad visceral, dislipidemia aterogénica (niveles disminuidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y elevación de triglicéridos y lipoproteínas de baja y muy baja densidad), HTA, intolerancia a la glucosa, insulinoresistencia y aumento de los niveles de proteína C reactiva (13, 34, 35).

Que la obesidad constituya un factor de riesgo para la diabetes mellitus no insulino dependiente y la HTA es un hecho bien reconocido, sin embargo su efecto como factor de riesgo para cardiopatía isquémica en pacientes normotensos no diabéticos, no estaba bien esclarecido hasta el trabajo de Abbasi et al (8), quienes estudiaron a 314 pacientes voluntarios, normotensos y no diabéticos, con un IMC de 25.2 ± 3.8 kg/m², para definir en primer lugar la relación entre el IMC y la resistencia a la insulina y segundo, determinar la relación entre cada una de estas dos variables con la cardiopatía isquémica, y encontraron que: 1) mientras mayor sea el IMC, mayor resistencia a la insulina presentará el paciente, 2) personas sobrepeso u obesas pueden ser sensibles a la insulina y pueden existir individuos normopeso que sean resistentes y 3) la insulinoresistencia, independientemente al IMC, aumenta significativamente el riesgo de diabetes mellitus no insulino dependiente y cardiopatía isquémica.

La obesidad y la insulinoresistencia son, ambas, fuertes predictoras del riesgo de padecer cardiopatía isquémica (8, 9). La insulinoresistencia y la hiperinsulinemia propia de esta situación, se muestran como predictores de cardiopatía isquémica en individuos no diabéticos (8). Las alteraciones metabólicas que muestran una estrecha relación con la insulinoresistencia son la hiperinsulinemia, determinado grado de intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia y disminución de las concentraciones de las HDL; todo esto aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica. Aunque no sea la insulinoresistencia *per se*, o sus consecuencias metabólicas la res-

ponsable del aumento del riesgo de cardiopatía isquémica, es importante señalar que los individuos obesos que son insulinosensibles no presentan estas alteraciones (8, 9).

La obesidad está fuertemente asociada a HTA, hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo, cardiopatía isquémica y diabetes mellitas y estas enfermedades, a su vez, son conocidos precursores de insuficiencia cardíaca (4, 10).

La prevalencia de HTA y diabetes mellitus aumenta proporcionalmente al aumento del IMC y en el trabajo de Kenchaiah et al (10) se encontró que la obesidad se asoció tanto a insuficiencia cardíaca sistólica como diastólica, además plantean que existe una relación causal entre el aumento del IMC y la aparición de insuficiencia cardíaca y los posibles mecanismos son: 1) el aumento del IMC es un factor de riesgo para HTA, diabetes mellitus y dislipidemia, todos los cuales aumentan el riesgo de infarto miocárdico que es una causa importante de insuficiencia cardíaca, 2) la HTA y la diabetes mellitus son factores de riesgo independientes que aumentan el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca, 3) un IMC aumentado se asocia a remodelación del ventrículo izquierdo debido a la sobrecarga hemodinámica, la activación neurohormonal y el aumento del stress oxidativo que experimentan estos pacientes, además el IMC es un importante predictor independiente de insuficiencia cardíaca (factor señalado también por Massie (4), 4) el efecto directo de la obesidad sobre el miocardio produce esteatosis cardíaca y lipoapoptosis lo cual favorece la aparición de alteraciones de la función normal del músculo cardíaco y posteriormente alteraciones anatómicas.

Estudios multivariados sugieren que la obesidad por sí misma o a través de mecanismos intermedios produce insuficiencia cardíaca (4, 10). La obesidad severa produce una forma de cardiomiopatía caracterizada por sobrecarga crónica de volumen, hipertrofia ventricular izquierda, y dilatación ventricular (4). La hipoventilación y la apnea del sueño, relacionados con la obesidad, pueden también contribuir.

Es muy probable que el aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca esté mediado por las consecuencias fisiológicas y metabólicas de la obesidad. En estos momentos se conoce que las personas obesas sin diabetes, particularmente aquellas con obesidad abdominal, tienen, a menudo, determinados hallazgos clínicos y metabólicos que se conocen como síndrome metabólico (13, 34, 35). Evidentemente este síndrome

constituye un factor de riesgo mayor para la aparición de eventos cardiovasculares (4, 13, 34, 35).

Conociendo estos aspectos podemos inferir que controlando la obesidad podemos disminuir la aparición de eventos cardiovasculares. Según Foster (12), existen datos que demuestran el efecto favorable de la disminución del peso sobre la HTA, los lípidos séricos y el control glucémico, que son conocidos factores de riesgo cardiovascular; además, Aguilar (22) plantea que la sobreexpresión de las proteínas desacoplantes en el tejido muscular mejora la sensibilidad a la insulina e induce cambios beneficiosos en algunos de los componentes de este síndrome metabólico, lo cual pudiera ser objeto de investigaciones futuras.

TRATAMIENTO

El tratamiento no farmacológico ha sido, durante muchos años, y es, la primera estrategia terapéutica recomendada, posteriormente se han utilizado medicamentos y en la actualidad se continúa investigando otras posibles dianas hacia donde dirigir el tratamiento de esta enfermedad, por ejemplo: los mecanismos que regulan la termogénesis (22).

El uso de medicamentos está aprobado para el tratamiento de la obesidad en personas adultas que tengan un IMC ≥ 27 unido a una condición médica relacionada, o un IMC ≥ 30 aunque no tengan dicha condición.

En 1999 se utilizaron 321 millones de dólares por concepto de medicamentos para este fin (36). Aproximadamente el 10% de las mujeres y el 3% de los hombres con un IMC ≥ 30 usan medicamentos para bajar de peso (37).

A pesar de que la obesidad se asocia a un aumento del riesgo de padecer una gran variedad de alteraciones orgánicas solo a pocos pacientes (según Fernstrom y Fernstrom (38) a menos de la mitad) se les recomienda disminuir el peso corporal.

Los cambios en el estilo de vida constituyen la piedra angular del tratamiento (38). Scheen, en dos de sus publicaciones (39, 40), plantea que la obesidad se considera actualmente como una enfermedad crónica que debe ser abordada desde el punto de vista terapéutico: 1) modificando el estilo de vida al combinar una dieta hipocalórica bien balanceada con el ejercicio físico, 2)

asociar fármacos, preferentemente orlistat y sibutramina, si no resuelven y 3) en pacientes con obesidad extrema o refractaria emplear tratamiento quirúrgico. La actividad física no es el método más eficiente para la reducción inicial del peso, pero es de vital importancia para evitar el aumento del peso que se ha logrado reducir (40).

Estrategias no farmacológicas para reducir el peso corporal

El objetivo de la reducción del peso debe ser disminuir la morbilidad y la mortalidad, más que alcanzar la estética corporal deseada. Las personas obesas tienen que interiorizar que los cambios en el estilo de vida (realizar ejercicios físicos, disminuir la ingestión calórica) destinados a reducir el peso, necesitan mantenerse indefinidamente si realmente se quiere mantener el menor peso, pues aproximadamente las dos terceras partes de las personas que logran reducir el peso corporal, lo aumentan nuevamente en el lapso de un año y casi todos lo aumentan en un lapso de 5 años (15).

Aunque el 29% de los hombres y el 44% de las mujeres en EEUU dice estar tratando de reducir su peso, solo el 20% reporta restricción dietética y aumento de la actividad física (41).

Dieta

La composición ideal de la dieta aun no se conoce, sin embargo, si conocemos que las dietas que reducen drásticamente las proporciones de nutrientes pueden ser peligrosas y no son más efectivas que aquellas que contienen, al menos, las cantidades mínimas necesarias de proteínas, ácidos grasos esenciales, vitaminas y minerales (15). Está demostrado también que una dieta adecuada, combinada con ejercicios físicos, aunque no reduzca el peso, disminuye significativamente un factor de riesgo cardiovascular importantísimo: la hiperlipidemia. Además, una dieta con bajo contenido graso hace reducir el peso a corto plazo y si se mantiene, impide que se incremente nuevamente el peso perdido (15).

Yancy et al (42), en su serie, compararon una dieta pobre en carbohidratos y rica en proteínas (PC-RP) –régimen popular– con una dieta pobre en grasa y rica en carbohidratos (PG-RC) y encontraron que los pacientes con la dieta PC-RP

perdieron significativamente más peso en relación con el grupo que recibió la otra dieta (PG-RC) y presentaron ligero aumento del colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad, mientras que el grupo de la dieta PG-RC mostró disminuciones significativas de estas últimas variables. Las HDL aumentaron y los triglicéridos disminuyeron de forma significativa en el grupo PC-RP y no variaron en el otro grupo. Los investigadores concluyeron que la dieta PC-RP producía un efecto favorable en el peso y las concentraciones de HDL y triglicéridos, comparado con el grupo que utilizó la dieta PG-RC, aunque estos últimos tuvieron efectos más favorables sobre el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad.

Investigaciones más recientes (43, 44) han estudiado las dietas pobres en carbohidratos y han demostrado que estas producen una reducción del peso significativamente mayor que aquellas basadas en la restricción de grasas.

Muchos estudios han demostrado que los obesos pueden reducir su peso en aproximadamente 0.5 kg por semana con solo disminuir de 500 a 1000 kilocalorías de la ingestión energética diaria. Restricciones más severas en la dieta aumentan la rapidez con que se pierde el peso, pero no garantizan el éxito a largo plazo (14).

Ejercicio

El aumento de la actividad física no solo aumenta el gasto energético sino que estimula la adaptación dietética (15). El ejercicio incrementa el deseo de ingerir alimentos ricos en carbohidratos y disminuye el de alimentos con alto contenido graso. Por eso los programas de tratamiento de la obesidad, que incluyen actividad física, tienen mayor éxito. Inclusive, el tipo de ejercicio es determinante, pues el ejercicio de gran intensidad, aunque se alterne con ejercicios de poca intensidad, produce una reducción mayor del peso y específicamente de la grasa corporal, que aquel de baja a moderada intensidad aunque sea continuo (45). Según Foster (12), la actividad física regular es el mejor predictor independiente del mantenimiento del peso a largo plazo.

La adición de ejercicios físicos a la restricción calórica, aunque solo aporta una mínima reducción del peso en la primera fase (días o semanas), es el componente del tratamiento que favorece el mantenimiento a largo plazo de la reducción del peso corporal (46, 47).

Modificación de la conducta

Durante muchos años la obesidad fue considerada como algo que se producía por falta de voluntad de la persona, o como evidencia de una personalidad psicopática (48), es ahí donde está la génesis de la terapia conductual. Aunque las alteraciones psicológicas no constituyen frecuentemente la causa primaria de la obesidad, las modificaciones de la conducta basadas en el análisis de las circunstancias en que la persona tiende a comer y particularmente el significado de la comida para esa persona, pueden ayudar a reducir el peso. Los expertos reportan que las personas que reciben este tipo de terapia de manera estable, en grupos, por largos períodos y con estrecha relación con el terapeuta, logran evitar el incremento del peso que ya han perdido (15, 49).

Las intervenciones sobre la conducta ayudan a los obesos a desarrollar un pensamiento adaptativo en relación con la necesidad de disminuir la ingestión calórica y aumentar el ejercicio físico. Las personas que combinan estos elementos con el tratamiento conductual pueden reducir su peso entre un 5-10% en un período de 4-6 meses y aunque muchos consideran que esa «pequeña» reducción del peso es insuficiente, es suficiente, al menos, para mejorar muchas condiciones patológicas relacionadas con la obesidad (50). Desafortunadamente esta mejoría no se mantiene si se gana nuevamente el peso perdido. Reducir el peso corporal es muy difícil para muchas personas obesas, pero más difícil aun es mantener el peso perdido a largo plazo (14).

Tratamiento farmacológico

La restricción dietética y el ejercicio físico se han utilizado durante años, pero muchas veces, sobre todo en la obesidad severa, son ineficaces estas estrategias terapéuticas, por eso se propuso el tratamiento medicamentoso como método adjunto.

En 1992, con los estudios de Weintraub et al (51), se cambió la mentalidad acerca del tratamiento farmacológico de la obesidad. Ellos encontraron que la reducción del peso se podía mantener por tres años y medio con el tratamiento ininterrumpido con medicamentos. De aquí surgió el pensamiento de que la obesidad debe y tiene que ser abordada como una enfer-

medad crónica que requiere cuidado médico continuo.

Para los obesos con enfermedades asociadas, así como para aquellos en quienes los tratamientos no farmacológicos son ineficaces, el uso de medicamentos para reducir el peso corporal puede ser una opción terapéutica adjunta muy útil (14).

Los medicamentos actualmente aprobados en los EEUU, para este fin, se pueden agrupar en dos categorías a) los que disminuyen la ingestión de alimentos mediante la reducción del apetito o aumento de la saciedad (conocidos como supresores del apetito) y b) los que disminuyen la absorción de nutrientes. Existe una tercera categoría que aun está en fase de investigación, estos fármacos aumentan la utilización de energía (contienen efedrina) (52).

Supresores del apetito

Agentes noradrenérgicos

Su mecanismo de acción está basado en el incremento de la disponibilidad de neurotransmisores anorexígenos a nivel del sistema nervioso central como norepinefrina y dopamina (14).

Fentermina, diethylpropion, fendimetrazina y benzfetamina están aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) para usarlos solo durante pocas semanas, generalmente 12 o menos, no obstante algunos estudios han avalado su uso hasta por 6 meses (14).

La fenilpropanolamina fue recientemente retirada del mercado porque se consideró la posibilidad que estimulara o favoreciera la aparición de enfermedad cerebrovascular hemorrágica en mujeres (14).

Agentes serotoninérgicos

Su mecanismo de acción se basa en el aumento de la liberación de serotonina, la inhibición de su captación presináptica o ambas, haciendo posible que se prolongue su acción en los receptores postsinápticos. Estos medicamentos tienen actualmente varias indicaciones que no son solamente la obesidad, se pueden utilizar también en pacientes con depresión y trastornos obsesivos-compulsivos (14). La fluoxetina (Prozac), que es un inhibidor selectivo de

la captación presináptica, ha inducido pérdida de peso en estudios a corto plazo, pero desafortunadamente no mantienen este efecto después de los seis meses de tratamiento. La Sertralina (Zoloft) ha mostrado resultados similares. La fenfluramina y la dexfenfluramina, componentes también de este grupo de medicamentos, fueron retiradas del mercado en 1997 debido a su asociación a enfermedad valvular cardíaca e HTA (53-56).

Agentes mixtos (noradrenérgicos-serotoninérgicos)

La Sibutramina (Meridia) inhibe la captación presináptica (o recaptación) de norepinefrina y serotonina y también tiene un efecto inhibitorio, aunque menor, sobre la captación de dopamina; además ayuda a reducir la ingestión de alimentos mediante la estimulación del sentimiento de saciedad. Fue aprobada por la FDA para la reducción y mantención del peso en 1997. Este medicamento sí ha mostrado eficacia a largo plazo para el tratamiento de la obesidad cuando se administra conjuntamente con una dieta hipocalórica. A diferencia de la fenfluramina y la dexfenfluramina este fármaco no produce liberación de serotonina por lo que no ha sido implicado en el desarrollo de enfermedad valvular cardíaca. Las personas que reciben Sibutramina por un período de 6 meses pueden reducir 5-8% de su peso corporal, lo cual se mantiene por un período de hasta un año. Actualmente se realizan estudios que evalúan períodos mayores de tratamiento (57).

Fármacos que reducen la absorción de nutrientes

Orlistat (Xenical), es el único medicamento de este grupo que está aprobado por la FDA para la reducción y mantención del peso (58) y su mecanismo de acción se basa en la unión a las lipasas gastrointestinales de la luz del tracto digestivo, provocando la inhibición de su efecto y previniendo así la hidrólisis de los triacilglicéridos de la dieta en ácidos grasos libres y aumentando la liberación de estos por las heces (59). Los pacientes que utilizan 120 mg de Orlistat con las comidas, o hasta una hora antes, excretan, a través de las heces fecales, aproximadamente la tercera parte de la grasa ingerida, reduciendo así

la absorción de estas y el ingreso mayor de calorías. Los pacientes tratados con este medicamento durante un año, reducen aproximadamente el 9-10% de su peso corporal, además experimentan una disminución moderada de la tensión arterial, de los niveles de insulina durante el ayuno y del colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad. También se ha demostrado que favorece la pérdida de peso en diabéticos no insulino dependientes, mejora los niveles de hemoglobina glicosilada y disminuye los requerimientos de sulfonilureas (60).

Dosis y forma de utilización

Debido a que la obesidad es una condición crónica, el tratamiento debe ser prolongado y mantenido, pues cuando se abandona el mismo, se aumenta nuevamente de peso. Es por eso que al iniciar el tratamiento medicamentoso se debe hacer una valoración riesgo/beneficio pues con el tratamiento prolongado pueden ser

peores los efectos colaterales que la propia disminución del peso.

La elección de un fármaco específico debe basarse en la consideración de las condiciones médicas subyacentes, otros medicamentos que consume el enfermo, el costo del mismo y la preferencia del paciente.

La estrategia terapéutica debe iniciarse con tratamiento no farmacológico durante seis meses y solo si no es satisfactorio, se aconseja el uso de los fármacos (61).

La fentermina (54, 62) y el Diethylpropion (54, 63) son medicamentos noradrenérgicos y deben administrarse 3 veces al día (Tabla II). Si el Diethylpropion es de liberación prolongada se administran 75 mg una vez al día. Los efectos colaterales (14) y las contraindicaciones (54, 63) de estos medicamentos se muestran en el Tabla III.

El bupropion (54, 64) es un medicamento antidepresivo y para dejar el hábito de fumar que tiene algún efecto en la reducción del peso. Tiene una estructura casi idéntica al diethylpropion (54). Jain et al (65) realizaron un estudio multi-

TABLA II. Mecanismo de acción, dosis y presentación

Fármaco	Fármaco		Mecanismo de Acción	Dosis	Presentación
	Genérico	Comercial			
Fentermina	Adipex-P	Fastin	Noradrenérgico	18.75-37.5 mg/día	Cápsulas de 15, 18.75 y 30 mg Tabletas de 8 y 37.5 mg
		Oby-Cap			
Diethylpropion	Tenuate		Noradrenérgico	25 mg 3 v/día o 75 mg/día si LP	Tabletas 25 mg Tabletas LP 75 mg
Bupropion	Zyban, Wellbutrin		Antidepresivo y para dejar el hábito de fumar	3 v/día sin pasar de 450 mg o 2 v/día sin pasar de 400 mg/día si LP	Tabletas 75 y 100 mg Tabletas LP 100, 150 y 200 mg
Benzfetamina	Didrex		Noradrenérgico	25-50 mg/día de inicio, después aumentar hasta 50 mg 3 v/día.	Tabletas LP 100, 150 y 200 mg
Fendimetrazina	Bontril, Plegine, Prelu-2, Adipost, X-Trozone		Noradrenérgico	17.5-70 mg 2-3 veces al día o 105 mg/día si es en preparados de LP	Tabletas 35 mg Cápsulas LP 105 mg
Fluoxetina	Prozac		Antidepresivo	20-40 mg/día o 90 mg a la semana en preparados de LP	Tabletas 10 y 20 mg Solución 20 mg por cada 5 ml Cápsulas 10, 20 y 40 mg Cápsulas LP 90 mg
Sertralina	Zoloft		Antidepresivo	50 mg/día inicial aumentando semanalmente hasta 200 mg/día	Tabletas 25, 50 y 100 mg Solución oral 20 mg por mililitro
Sibutramina	Meridia		Acción mixta, noradrenérgica y serotoninérgica	5-15 mg/día	Cápsulas 5, 10 y 15 mg
Orlistat	Xenical		Inhibidor de la lipasa gastrointestinal	120 mg 3 veces al día	Cápsulas 120 mg

LP: Liberación prolongada

TABLA III. Efectos colaterales y contraindicaciones

Fármaco	Efectos colaterales	Contraindicaciones
Fentermina Diethylpropion	Insomnio, sequedad bucal, constipación, euforia, palpitaciones e HTA	HTA, enfermedades cardiovasculares avanzadas, hipertiroidismo, glaucoma y estados de ansiedad o excitación
Bupropion	Sequedad bucal e insomnio dosis-dependiente, así como ansiedad, constipación, mareos y dolor abdominal ocasional	HTA severa, enfermedad hepática grave, epilepsia, bulimia y anorexia nerviosa, deshabituación alcohólica o de benzodiazepinas
Benzfetamina Fendimetrazina	Insomnio, sequedad bucal, constipación, euforia, palpitaciones e HTA	Embarazo, la arterioesclerosis obliterante, enfermedades cardiovasculares, HTA, glaucoma, estados de agitación, alcoholismo e hipertiroidismo
Fluoxetina Sertralina	Somnolencia, debilidad o cansancio, excitación o ansiedad, insomnio, pesadillas, diarrea, sequedad bucal, aumento de la sensibilidad dérmica a la luz solar y disminución del apetito	Está contraindicada en la insuficiencia renal, sangramiento digestivo alto y enfermedad hepática
Sibutramina	Sequedad bucal, constipación e insomnio, así como pequeños aumentos en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca	HTA no controlada, alteración renal severa, disfunción hepática severa, glaucoma de ángulo estrecho, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y vasculares encefálicas
Orlistat	Aumentos ligeros de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, sequedad bucal, cefalea, insomnio, astenia, náuseas y constipación flatulencia, incontinencia fecal, esteatorrea, aumento del número diario de deposiciones y disminuye la absorción de vitaminas liposolubles	Síndromes de mal absorción crónicos y en las colestasis

céntrico con 422 pacientes obesos con depresión de ligera a moderada y encontraron que el bupropion redujo el peso de forma significativamente mayor que el placebo, aproximadamente 4.6% del peso a los seis meses, comparado con 1.8% para el grupo placebo. Produce sequedad bucal e insomnio dosis-dependiente, así como ansiedad, constipación, mareos y dolor abdominal ocasional (66). No debe utilizarse en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa.

La benzfetamina es un medicamento noradrenérgico, la dosis de inicio recomendada en los adultos es de 25-50 mg una vez al día, preferentemente alejada de las comidas. La dosis debe aumentarse gradualmente en dependencia de la tolerancia y la respuesta del individuo hasta 50 mg tres veces al día.

La fendimetrazina (14, 67) es también noradrenérgica y, a través de la acción de sus metabolitos, produce liberación importante de nor-

epinefrina y dopamina. Se administra de 17.5-70 mg 2-3 veces al día o 105 mg/día si es en preparados de liberación prolongada.

Los datos resumidos de todos los medicamentos se muestran en los tablas II y III.

La fluoxetina (68-71) y la sertralina (69, 72-74) son antidepresivos, esta última se utiliza también en los trastornos obsesivos-compulsivos y en los ataques de pánico. Tienen idénticos efectos colaterales y similares contraindicaciones.

La sibutramina (55, 75-77) tiene acción mixta, noradrenérgica y serotoninérgica. Este fármaco produce marcada pérdida de peso debido a que actúa sobre el consumo de alimentos y el gasto energético, es capaz de estimular el proceso fisiológico de la saciedad y estimular la termogénesis; además disminuye los factores bioquímicos de riesgo en la obesidad (triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, glucosa sérica e insulina) y aumenta las lipoproteínas de alta densidad (76, 77).

El orlistat (12, 78-80) es un inhibidor de la lipasa gastrointestinal y se administra conjuntamente con una multivitamina, a razón de 120 mg tres veces al día, con las comidas o antes de pasada una hora de haber ingerido el alimento. Una consecuencia importante de su mecanismo de acción es que reduce los niveles séricos de colesterol en aproximadamente el 5%, mucho más de lo que se logra con la reducción del peso solamente (59). Este medicamento ayuda a disminuir el peso corporal, las circunferencias de cintura y cadera, el por ciento de grasa corporal total, la tensión arterial, los niveles plasmáticos de glucosa y lípidos y la albuminuria (78-80); además disminuye la tensión arterial sistólica y los niveles de glicemia y hemoglobina glicosilada en diabéticos (78). Está contraindicada en los síndromes de mal absorción crónicos y en las colestasis. Los efectos adversos de este medicamento se resumen en el Tabla III. El aumento del número diario de deposiciones generalmente disminuye a medida que avanza el tratamiento; no obstante ha sido causa de abandono del mismo. Es importante señalar que como disminuye la absorción de vitaminas liposolubles se aconseja administrar dosis suplementarias de las mismas dos horas o más, antes o después de la administración del Orlistat (58, 59, 81).

La farmacoterapia es muy importante para mantener el peso perdido en pacientes que hayan reducido su peso por cualquier método. Todos los métodos no quirúrgicos de tratamiento de la obesidad reducen el peso en los primeros seis meses, pero casi siempre se acompañan de reganancia en los meses subsiguientes y estos fármacos han demostrado eficacia al evitar el incremento nuevamente del peso corporal perdido (57, 60).

Hasta ahora, la sibutramina y el orlistat, son los dos únicos fármacos aprobados para el tratamiento prolongado de la obesidad (7, 38, 59, 82).

Tratamiento quirúrgico

La cirugía se reserva para personas con una obesidad severa (IMC > 40) o menos severa (IMC entre 35 y 40) con condiciones médicas o factores de riesgo asociadas. El procedimiento más común es la gastroplastia (reducción de la cámara gástrica) con o sin bypass intestinal (ej. derivación yeyunoileal) (14, 39).

Opciones de tratamiento

Yanovsky y Yanovsky (14) proponen las siguientes opciones:

1. Para los pacientes con IMC entre 25-29.9 y 2 o más factores de riesgo, o para los que tienen un IMC ≥ 30.

a) Cambios en el estilo de vida

- Dieta: Reducir de 500-1000 kcal/día y que solo el 30% o menos de las calorías provengan de las grasas.

- Actividad física: Inicialmente 30-45 minutos de actividad moderada, de 3-5 veces por semana y después tratar de llegar a realizar esta actividad todos los días.

b) Terapia conductual (o modificación de la conducta).

2. Para los pacientes con IMC ≥ 27 y 2 factores de riesgo asociados o para aquellos con IMC ≥ 30 (se considera también para los pacientes que con la opción 1 perdieron menos de 0.5 kg/semana).

a) A las estrategias propuestas en la opción 1 se le añade el tratamiento farmacológico.

3. Para los pacientes con IMC ≥ 35 y 2 factores de riesgo asociados, para aquellos con IMC ≥ 40 y para aquellos donde las demás opciones de tratamiento han sido ineficaces.

a) Cirugía

b) Monitoreo médico durante toda la vida

CONCLUSIONES

Es importante puntualizar que la obesidad es un trastorno crónico que requiere atención prolongada, produce alteraciones sobre varios órganos y sistemas y tiene que despertar especial atención para el cardiólogo, pues estimula la aparición de HTA, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica (35-43). Los medicamentos pueden reducir el peso y evitar el aumento posterior, sin embargo, «solo deben utilizarse como terapia adjunta y en casos seleccionados» en quienes el tratamiento no farmacológico ha sido ineficaz. Además la inocuidad y eficacia de estas drogas después de dos años de tratamiento y su relación con la morbilidad y mortalidad a largo plazo aun no han sido bien establecidas.

Prevenir el aumento del peso es el primer paso para modificar la «epidemia» creciente de sobrepeso y obesidad. Los médicos debemos continuar brindando atención primaria de salud

para recomendar un estilo de vida saludable que incluya una dieta balanceada y la práctica regular de ejercicios físicos (82).

Según Godínez (83), la aceptación de que la obesidad ha superado las proyecciones epidemiológicas de la comunidad médica mundial nos hace, necesariamente, reflexionar en cuanto a lo que, hasta hoy, hemos logrado. No cabe duda que la obesidad, como otras enfermedades crónico-degenerativas, es el resultado de una serie de desajustes entre factores fisiológicos, genéticos y ambientales, que cada vez son mejor identificados, pero que hasta ahora no han podido ser modificados sustancialmente (83).

Enfrentar ese reto es nuestra responsabilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MORENO F L, LÓPEZ O J, JIMÉNEZ J R, MARTÍN R, MIRANDA O M. Alteraciones cardiovasculares en la obesidad. X Forum Nacional de Ciencias Médicas, Matanzas 19-20 Dic 1991.
- MORLANS J A. La obesidad: Factor de riesgo de la cardiopatía isquémica. *Rev Cub Cardiol Cir Cardiovasc.* 2001; 15(1): 36-9.
- National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA.* 1996; 276: 1907-15.
- MASSIE B M. Obesity and heart failure – Risk factor or mechanism? *N Engl J Med.* 2002; 347(5): 358-9.
- FLEGAL K M, CARROLL M D, KUCZMARSKI R J, JOHNSON C L. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22: 39-47.
- BRAY G A, GREENWAY F L. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev.* 1999; 20: 805-75.
- KUSHNER R F. Medical management of obesity. *Semin Gastrointest Dis.* 2002; 13(3): 123-32.
- ABBASI F, BROWN B W, LAMENDOLA C, MCLAUGHLIN T, REAVEN G M. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *JACC.* 2002; 40(5): 937-43.
- CNOP M, LANDCHILD M J, VIDAL J, KNOWLES N G, WANG F, HULL R L, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations. *Diabetes.* 2002; 51(4): 1005-15.
- KENCHAIH S, EVANS J C, LEVY D, WILSON P W F, BENJAMIN E J, LARSON M G, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347(5): 305-13.
- ECKEL R H, GRAUS R M. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary artery disease. *Circulation.* 1998; 97: 2099-100.
- FOSTER G D. 2001 Annual Meeting of the North American Association for the Study of Obesity. Conference Report. Medscape Diabetes & Endocrinology 2002; 4(1). Disponible en <http://www.medscape.com/viewarticle/418266>.
- BONOW R O, ECKEL R H. Diet, obesity, and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 348(21): 2057-8. Disponible en <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/348/21/2057>.
- YANOVSKI S Z, YANOVSKI J A. Obesity. *N Engl J Med.* 2002; 346(8): 591-602.
- ROSENBAUM M, LEIBEL R L, HIRSCH J. Obesity. *N Engl J Med.* 1997; 337(6): 396-407.
- KISSEBAH A H, KRAKOWER G R. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.* 1994; 74: 761-811.
- National Task Force in the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 898-904.
- STEFFENS A B, STRUBBE J H, BALKAN B, SCHEURINK J W. Neuroendocrine mechanisms involved in regulation of body weight, food intake and metabolism. *Neurosci Biobehav Rev.* 1990; 14: 305-13.
- FLATT J P. Use and storage of carbohydrate and fat. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61 Suppl: 952-9.
- VILLASEÑOR A. El papel de la leptina en el desarrollo de la obesidad. *Rev Endocrinol Nutr.* 2002; 10(3): 135-9.
- HIRSCH J, MACKINTOSH R M, ARONNE L J. The effects of drugs used to treat obesity on the autonomic nervous system. *Obes Res.* 2000; 8(3): 227-33.
- AGUILAR C A. Las proteínas desacoplantes en la patogenia de la obesidad. *Rev Endocrinol Nutr.* 2002; 10(3): 165-70.
- ARONE L J, MACKINTOSH R, ROSENBAUM M, LEIBEL R L, HIRSCH J. Autonomic nervous system activity and energy expenditure during weight gain and weight loss. *Am J Physiol.* 1995; 269: 222-5.
- RAVUSSIN E. Metabolic differences and the development of obesity. *Metabolism.* 1995; 44: (Suppl 3): 12-4.
- BOUCHARD C. Genetics of obesity: an update on molecular markers. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995; 19: (Suppl 3): S10-S13.
- CHAGNON Y C, PÉRUSSE L, LAMOTHE M, CHAGNON M, NADEAU A, DIONNE F T, et al. Suggestive linkages between markers on human 1p32-p22 and body fat and insulin levels in the Quebec Family Study. *Obes Res.* 1997; 5(2): 115-21.
- THOMPSON D B, JANSSEN R C, OSSOWSKI V M, PROCHAZKA M, KNOWLER W C, BOGARDUS C. Evidence for linkage between a region on chromosome 1p and the acute insulin response in Pima Indians. *Diabetes.* 1995; 44: 478-81.
- CHUNG W K, POWER-KEHOE L, CHUA M, LEIBEL R L. Mapping of the OB receptor to 1p in a region of nonconserved gene order from mouse and rat to human. *Genome Res.* 1996; 6: 431-8.
- CONSIDINE R V, CONSIDINE E L, WILLIAMS C J, HYDE T M, CARO J F. The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the ob/ob mouse and fafa rat mutations. *Diabetes.* 1996; 45: 992-4.
- JACKSON R S, CREEMERS J W M, OHAGI S, RAFFIN-SANSON M L, SANDERS L, MONTAGUE C T, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet.* 1997; 16: 303-6.
- LEIBEL R L. And finally, genes for human obesity. *Nat Genet.* 1997; 16: 218-20.
- GODÍNEZ G S, MARMOLEJO O G, MÁRQUEZ R E, SIORDIA V J, BAEZA C R. La grasa visceral y su importancia en la obesidad. *Rev Endocrinol Nutr.* 2002; 10(3): 121-7.
- CORDERO-MACINTYRE ZR, LOHMANTG, ROSEN J, PETERSW, ESPANA R C, DICKINSON B, et al. Weight loss is correlated with an improved lipoprotein profile in obese postmenopausal women. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19(2): 275-84.
- ABATE N. Obesity and cardiovascular disease: pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J Diabetes Complications.* 2000; 14: 154-74.
- ISOMAA B, ALMGREN P, TUOMIT, FORSEN B, LAHTI K, NISSEN M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24(4): 683-9.
- WILHELM C. Growing the market for anti-obesity drugs. Chemical Market Reporter. May 15, 2000: FR23-FR24.
- KHAN L K, SERDULA M K, BOWMAN B A, WILLIAMSON D F. Use of prescription weight loss pills among U.S. adults in 1996-1998. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 282-6.
- FERNSTROM M H, FERNSTROM J D. The new role of pharmacotherapy for weight reduction in obesity. *Int J Clin Pract.* 2002; 56(9): 683-6.
- SCHEEN A. Obesity: therapeutic aspects. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 2001; 156(10-12): 471-9; discussion 480-2.
- SCHEEN A J. Results of obesity treatment. *Ann Endocrinol.* 2002; 63(2 Pt 1): 163-70.
- SERDULA M K, MOKDAD A H, WILLIAMSON D F, GALUSKA D A, MENDLEIN J M, HEATH G W. Prevalence of attempting weight loss and strategies for controlling weight. *JAMA.* 1999; 282: 1353-8.
- YANCY W S, GUYTON J R, BAKST R P. A randomized controlled trial of a very-low-carbohydrate diet with nutritional supplements versus a low-fat/low-calorie diet. *Obes Res.* 2001; 9(Suppl 3): PG17.
- SAMAHA F F, IQBAL N, SESHADRI P, CHICANO K L, DAILY D A, MCGRORY J, et al. A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *N Engl J Med.* 348(21): 2074-81. Disponible en <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/348/21/2074>.
- FOSTER G D, WYATT H R, HILL J O, MCGUCKIN B G, BRILL C, MOHAMMED S, et al. A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity. *N Engl J Med.* 348(21): 2082-90. Disponible en <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/348/21/2082>.
- TREMBLAY A, BUEMANN B. Exercise-training, macronutrient balance and body weight control. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995; 19: 79-86.
- MCGUIRE M T, WING R R, KLEM M L, HILL J O. Behavioral strategies of individuals who have maintained long-term weight losses. *Obes Res.* 1999; 7: 334-41.
- FAROOQI I S, KEOGH J M, YEO G S H, LANK E J, CHEETHAM T, O'RAHILY S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003; 348(12): 1085-95.
- BRAY G A. Historical framework for the development of ideas about obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. Handbook of obesity. New York: Marcel Dekker, 1998: 1-29.
- FROST G, LYONS F, BOVILL-TAYLOR C, CARTER L, STUTTARD J, DORNHORST A. Intensive lifestyle intervention combined with the choice of pharmacotherapy improves weight loss and cardiac risk factors in the obese. *J Hum Nutr Diet.* 2002; 15(4): 287-95.
- WADDENT A, FOSTER G D. Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am.* 2000; 84: 441-61.
- WEINTRAUB M. Long-term weight control study: conclusions. *Clin Pharmacol Ther.* 1992; 51: 642-6.
- ASTRUP A. Thermogenic drugs as a strategy for treatment of obesity. *Endocrine.* 2000; 13: 207-12.
- CONNOLLY H M, CRARY J L, MCGOON M D, HENSRUD D D, EDWARDS B S, EDWARDS W D, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 1997; 337(9): 581-8. [Erratum, *N Engl J Med* 1997; 337: 1783.]
- KINNELL H G. Bupropion for smokers. Drug is almost identical in structure to diethylpropion, a controlled drug. *BMJ.* 2001; 322: 431-2.
- RYAN D H. Use of sibutramine and other noradrenergic and serotonergic drugs in the management of obesity. *Endocrine.* 2000; 13(2): 193-9.
- ROTHMAN R B, KATSNELSON M, VU N, PARTILLA J S, DERSCH C M, BLOUGH B E, et al. Interaction of the anorectic medication, phendimetrazine, and its metabolites with monoamine transporters in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 2002; 447(1): 51-7.
- JAMES W P, ASTRUP A, FINER N, HILSTED J, KOPPELMAN P, ROSSNER S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet.* 2000; 356: 2119-25.
- MCDUFFIE J R, CALIS K, BOOTH S, UWAIFO G I, YANOVSKI J A. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy.* 2002; 22(7): 814-22.
- BRAY G A. Drug treatment of obesity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2001; 2(4): 403-18.
- HILL J O, HAUPTMAN J, ANDERSON J W, FUJIOKA K, O'NEIL P M, SMITH D K, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 1108-16.
- The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, Md.: National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of

- Obesity, 2000. (NIH publication no. 00-4048.) (Disponible en <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm>.)
62. ULUS I H, MAHER T J, WURTMAN R J. Characterization of phentermine and related compounds as monoamine oxidase (MAO) inhibitors. *Biochem Pharmacol.* 2000; 59(12): 1611-21.
 63. HANYU H, ROTHMAN R B, DERSCH C M, PARTILLA J S, RICE K C. Uptake and release effects of diethylpropion and its metabolites with biogenic amine transporters. *Bioorg Med Chem.* 2000; 8(12): 2689-92.
 64. GADDE K M, PARKER C B, MANER L G, WAGNER H R, LONGUE E J, DREZNER M K, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res.* 2001; 9(9): 544-51.
 65. JAIN A K, KAPLAN R A, GADDE K M. A study of bupropion SR compared to placebo in obese adults with mild to moderate depressive symptoms. *Obes Res.* 2001; 9(Suppl 3): O61.
 66. JOHNSTON A J, ASCHER J, LEADBETTER R, SCHMITH V D, PATEL D K, DURCAN M, et al. Pharmacokinetic optimisation of sustained-release bupropion for smoking cessation. *Drugs.* 2002; 62 (Suppl 2): 11-24.
 67. ROTHMAN R B, REDMON J B, RAATZ S K, KWONG C A, SWANSON J E, BANTLE J P. Chronic treatment with phentermine combined with fenfluramine lowers plasma serotonin. *Am J Cardiol.* 2000; 85(7): 913-5, A10.
 68. CALLAHAN BT, YUAN J, RICAURTE G A. Fluoxetine increases the anorectic and long-term dopamine-depleting effects of phentermine. *Synapse.* 2000; 38(4): 471-6.
 69. SCHATZBERG A F. New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61 (Suppl 11): 9-17.
 70. POYUROVSKY M, PASHINIAN A, GIL-AD I, MAAYAN R, SCHNEIDMAN M, FUCHS C, et al. Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(6): 1058-60.
 71. KOHN Y, WEIZMAN A, APTER A. Aggravation of food-related behavior in an adolescent with Prader-Willi syndrome treated with fluvoxamine and fluoxetine. *Int J Eat Disord.* 2001; 30(1): 113-7.
 72. HAMILTON S P, NUNES E V, JANAL M, WEBER L. The effect of sertraline on methadone plasma levels in methadone-maintenance patients. *Am J Addict.* 2000; 9(1): 63-9.
 73. HALPERN A, MANCINI M C. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obes Rev.* 2003; 4(1): 25-42.
 74. HOEHNS J D, FOUTS M M, KELLY MW, TU K B. Sudden cardiac death with clozapine and sertraline combination. *Ann Pharmacother.* 2001; 35(7-8): 862-6.
 75. BIRKENFELD A L, SCHROEDER C, BOSCHMANN M, TANK J, FRANKE G, LUFT F C, et al. Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation. *Circulation.* 2002; 106(19): 2459-65.
 76. NISOLI E, CARRUBA M O. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obes Rev.* 2000; 1(2): 127-39.
 77. SHARMA A M. Sibutramine in overweight/obese hypertensive patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25(Suppl 4): S20-3.
 78. TONG P C, LEE Z S, SEA M M, CHOW C C, KO G T, CHAN W B, et al. The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2002; 162(21): 2428-35.
 79. TAN K C, TSO A W, TAM S C, PANG R W, LAM K S. Acute effect of orlistat on post-prandial lipaemia and free fatty acids in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2002; 19(11): 944-8.
 80. BROOM I, WILDING J, STOTT P, MYERS N; UK Multimorbidity Study Group. Randomised trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. *Int J Clin Pract.* 2002; 56(7): 494-9.
 81. HECK A M, YANOVSKI J A, CALIS K A. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy.* 2000; 20: 270-9.
 82. WERNEKE U, TAYLOR D, SANDERST A. Options for pharmacological management of obesity in patients treated with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17(4): 145-60.
 83. GODÍNEZ G S. Bases moleculares de la obesidad. *Rev Endocrinol Nutr.* 2002; 10(3): 119.

Miocarditis por fiebre Q: presentación de un caso

Myocarditis for Q fever: presentation of one case

Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín
Las Palmas de Gran Canaria

Suárez Ortega S.
Coello García I.
Rodríguez Fernández J. M.
Arkuch Saade M. E.
Sanz Peláez O.
Betancor León P.

RESUMEN

La miocarditis por *Coxiella burnetii* es una forma rara de presentación clínica de la fiebre Q aguda, y, al igual que la pericarditis, sola o asociadas, se detecta en alrededor del uno por ciento de los casos de fiebre Q aguda. Se presenta un caso de miocarditis por fiebre Q aguda, en un varón de 55 años, que ingresó con clínica de insuficiencia cardíaca congestiva, tras síndrome febril autolimitado. La ecocardiografía reveló un ventrículo izquierdo muy dilatado con hipoquinesia difusa y fracción de eyección del 45 por ciento. El cateterismo cardíaco confirmó dichos hallazgos, siendo las coronarias normales. El estudio serológico fue compatible con fiebre Q aguda. La evolución con tratamiento con furosemida, espirolactona, captopril, acenocumarol y doxiciclina fue favorable, y la ecocardiografía al cabo de 11 meses puso de manifiesto importante mejoría de las alteraciones cardíacas, persistiendo en dicho momento criterios serológicos de fiebre Q aguda.

Palabras clave: Fiebre Q aguda, *Coxiella burnetii*, miocarditis.

Suárez Ortega S, Coello García I, Rodríguez Fernández J M, Arkuch Saade M E, Sanz Peláez O, Betancor León P
Miocarditis por fiebre Q: presentación de un caso
Mapfre Medicina, 2005; 16: 223-227

Correspondencia:

S. Suárez Ortega
Urbanización El Arco, 16
La Atalaya
35307 Santa Brígida
Las Palmas
E-mail: drsuarez@hotmail.com

ABSTRACT

The myocarditis by *Coxiella burnetii* is a rare form of clinical presentation of acute Q fever, and, with the pericarditis, only or in association, is detected in one per cent of cases of acute Q fever. A case of myocarditis by acute Q fever is showed, in a man 55-year-old who was admitted with congestive heart failure clinical, after self-limited febrile syndrome. The echocardiography revealed a very dilated left ventricle with a global decrease of the mobility and ejection fraction of 45 percent. The cardiac catheterization confirmed these findings. The coronary arteries were normal. The serologic study was compatible with acute Q fever. The evolution with treatment with furosemide, spiro lactone, captopril, acenocumarol and doxycycline was favourable, and the echocardiography after 11 months showed important improvement of the cardiac alterations, persisting in this moment serology of acute Q fever.

Key words: Acute Q fever, *Coxiella burnetii*, myocarditis.

Suárez Ortega S, Coello García I, Rodríguez Fernández J M, Arkuch Saade M E, Sanz Peláez O, Betancor León P
Myocarditis for Q fever: presentation of one case
Mapfre Medicina, 2005; 16: 223-227

Fecha de recepción: 30 de julio de 2003

INTRODUCCIÓN

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco, que puede coexistir con pericarditis. Las causas más frecuentes son autoinmunes, tóxicas e infecciosas, aunque lo habitual es que no se identifique la etiología (1). La miocarditis infecciosa con frecuencia puede pasar desapercibida al aparecer en el contexto de un cuadro febril sistémico, por lo que su verdadera incidencia es desconocida (2). *Coxiella burnetii* (*C. Burnetii*) es una rickettsia, cuyo principal reservorio es el ganado vacuno y bovino, aunque también se han descrito otros animales como fuente de infección. La forma habitual de contagio en el ser humano es por inhalación de quistes, si bien recientemente se ha postulado que ciertas garrapatas podrían ser transmisoras de la misma (3). Se trata de una zoonosis de distribución mundial con una prevalencia elevada en Canarias (en nuestro hospital ingresan de 15 a 20 casos de Fiebre Q con semiología atípica al año). La infección intravascular por *C. burnetii* generalmente se manifiesta como fiebre Q crónica. Por el contrario, la miocarditis por *C. burnetii* constituye una forma rara de fiebre Q aguda, encontrándose en una revisión bibliográfica (Medline 1960-2003) solamente casos ocasionales (4-7). Describimos el caso de un varón, previamente sano, que presentó fallo cardíaco agudo, asociado a disconfort torácico, y alteraciones inespecíficas de la repolarización en el electrocardiograma, con coronarias normales en el cateterismo, en el contexto de una infección por *C. burnetii*, que es compatible con miocarditis por fiebre Q aguda, sin poderse descartar la coexistencia con pericarditis.

CASO CLÍNICO

Varón de 55 años, que encontrándose relativamente bien 2 meses antes del ingreso en nuestro hospital presentó cuadro febril de 15 días de duración, acompañada de sudores, cefalalgia y pérdida de unos 6 kg de peso, que remitió espontáneamente. Estando relativamente bien 4 semanas después de desaparecer la fiebre comienza con edemas de instauración progresiva, seguido de inquietud, disnea intensa y disconfort centrotorácico. Por ello es evaluado de urgencias, objetivándose fallo cardíaco y se decide ingreso. No hábitos tóxicos ni alergias

conocidas. No semiología previa articular, cutánea o neurológica. Hipertensión arterial ligera, sin tratamiento farmacológico. Procede de un área rural de Gran Canaria. De profesión administrativo. A la exploración clínica: moderado trabajo respiratorio, ortopneico, con ingurgitación yugular. Tonos cardíacos apagados, arrítmicos a 100 l/m, sin soplos, ni roce. Hepatomegalia de 2 cm, y edemas grado 2/4. De la analítica destaca: Protocolo general (SMA de 22 determinaciones), troponinas, Transaminasas, GGT, CPK, TSH y anticuerpos antinucleares normales. Serología a neumonías atípicas, enterovirus, herpes, hepatitis, lúes y VIH negativas, salvo a *C. burnetii* con títulos IgG por IFI de 1/640 (fase 2), y de 1/80 (fase I). Electrocardiograma: Arritmia completa por fibrilación auricular a 100 latidos por minuto, con cambios inespecíficos de la repolarización. En plano frontal QRS máximo de 7 mm. Alternancia de los complejos QRS. Radiografía de Tórax: Cardiomegalia y criterios de fallo ventricular izquierdo (Figura 1). Gammagrafía coronaria con pequeño defecto de perfusión inferior, parcialmente reversible y dilatación ventricular izquierda (Figura 2); el ecocardiograma inicial revela disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del 45%), con marcada dilatación VI (DDVI: 68 mm) (Figura 3), lo que se confirma con el cateterismo, siendo las coronarias normales.

Tras mejoría progresiva con diuréticos, captopril, anticoagulación y doxiciclina se orienta el diagnóstico a miocarditis, que por las características, su hábitat y la serología sugiere ser secundario a fiebre Q. Once meses después el pa-

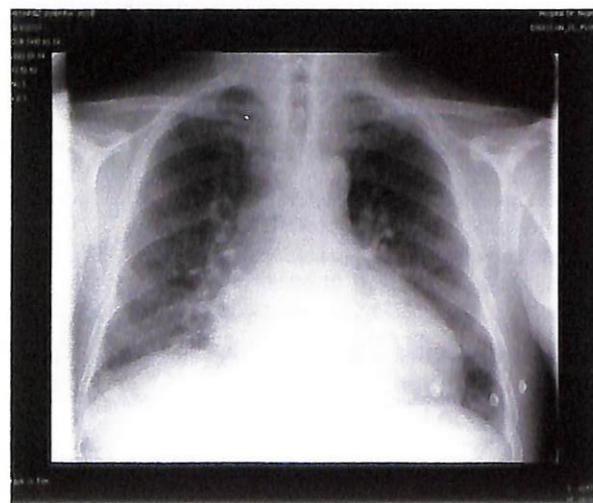


Figura 1. RxTórax: Se aprecia cardiomegalia homogénea, con criterios de fallo ventricular izquierdo.

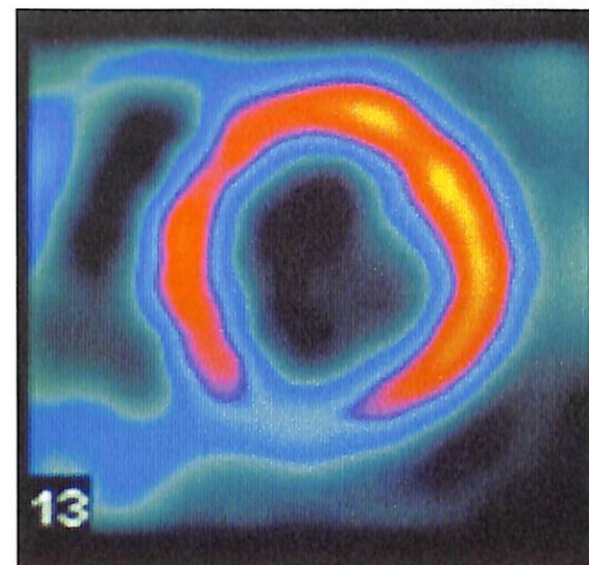


Figura 2. Gammagrafía cardíaca: Se aprecia dilatación ventricular izquierda.

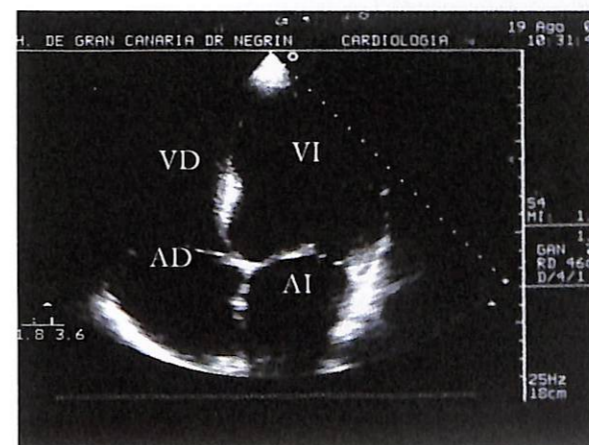


Figura 3. Ecocardiograma en proyección de 4 cámaras (inicial): Se aprecia dilatación de todas las cavidades cardíacas.

ciente permanece asintomático con tratamiento, permaneciendo positiva la serología a fiebre Q aguda, y observándose en el ecocardiograma mejoría de los parámetros de función ventricular (fracción de eyección del 54%) y diámetro del ventrículo izquierdo (DDVI de 64 mm).

DISCUSIÓN

La miocarditis de etiología infecciosa es infrecuente, pero su incidencia exacta no se conoce, ya que es probable que los cuadros leves que

cursan de forma asintomática y con alteraciones electrocardiográficas inespecíficas pasen desapercibidos (8, 9). El diagnóstico debe plantearse ante cualquier paciente con síndrome febril que presente elevación de las troponinas y CPK-MB, clínica de fallo cardíaco o alteraciones del ritmo. El paciente que presentamos era un adulto sano sin antecedentes de cardiopatía y que se manifestó por insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción sistólica, junto a alteraciones inespecíficas de la repolarización en el electrocardiograma. No se objetivó aumento de las enzimas cardíacas o troponinas en las determinaciones seriadas que se realizaron, hecho relativamente frecuente en las miocarditis, si se realiza cuando se ha superado la fase de insulto muscular (1). Inicialmente pensamos que podía tratarse de un paciente con una miocardiopatía dilatada que debuta con insuficiencia cardíaca, pero la evolución demostró que se trataba de un fallo cardíaco agudo con posterior mejoría progresiva y no completa de la función ventricular al cabo de 11 meses. El diagnóstico de miocarditis continúa basándose actualmente en los hallazgos clínicos, electrocardiográficos y analíticos, ya que la biopsia endomiocárdica es una técnica invasiva con complicaciones potencialmente graves, una sensibilidad y especificidad bajas y con resultados que no suelen modificar la actitud terapéutica (2).

La mayoría de los casos de miocarditis son idiopáticos, si bien se atribuyen a una infección viral que generalmente no puede ser demostrada (8, 10). El diagnóstico de fiebre Q aguda se suele realizar mediante serología, bien a través de la demostración de seroconversión, o bien, como en nuestro caso, por la demostración de anticuerpos frente antígenos de fase II de *C. burnetii* a títulos IgG mayor o igual a 1:200 y/o IgM superior o igual a 1:50 en una muestra única, y que sean superiores a los anticuerpos frente a los antígenos de fase I. La serología de fiebre Q es específica y no presenta reacciones cruzadas con otras rickettsias ni otros microorganismos (3, 11). El diagnóstico de certeza puede hacerse mediante cultivos celulares, con técnicas complejas y riesgo de infección para el personal de microbiología (12), por lo que solo se hacen en centros de referencia. Los valores alargados del APTT (tiempo parcial de tromboplastina activada) y la presencia de anticuerpos anticardiolipina han sido encontrados en una proporción elevada de casos de fiebre Q (13), y podrían servir de ayuda cuando la primera serología es negati-

va por retraso en la seroconversión, o si existe suero anticomplementémico (frecuente en la infección aguda por Fiebre Q) que podría condicionar interpretar la serología de modo erróneo.

El factor epidemiológico asimismo puede ayudar a orientar el diagnóstico. La mayoría de casos de Fiebre Q encontrados en nuestro hospital están relacionados con áreas rurales, que en lenguaje coloquial en Gran Canaria reciben el nombre de «medianías», por estar comprendido en un área intensamente azotada por los alisios a lo largo de todo el año, con altitudes entre los 200 y 1.300 metros.

Cuando el paciente ingresó en nuestro hospital iniciamos tratamiento con doxiciclina, que mantuvimos 2 semanas, habiéndose iniciado el día de su ingreso y antes de conocer estudios serológicos de fiebre Q aguda, que los recibimos al octavo día de estancia hospitalaria, momento en que fue dado de alta. Se desconoce la influencia que puede tener el tratamiento antibiótico en la fase aguda de la infección sobre la evolución de la miocarditis. Tampoco se sabe cuál es el momento idóneo para tratarla guiándonos por la serología, ya que ésta conserva el perfil de serología de infección aguda durante más de un año.

La información disponible sobre miocarditis por *C. burnetii* es muy escasa. Sólo existen 2 series de casos, y en una de ellas (14) los autores no describen las características clínicas en la forma de presentación. Fournier y colaboradores (15) refieren 8 casos de miocarditis de una serie de 1.276 pacientes con fiebre Q aguda. Siete presentaron miocardiopatía dilatada, de los cuales 6 evolucionaron favorablemente con recuperación de la función cardíaca en los meses siguientes. En España hay descritos 3 casos que se manifestaron por dolor torácico (16), fibrilación ventricular (17) e insuficiencia cardíaca (18), y todos evolucionaron favorablemente.

La patogenia de las miocarditis en humanos es desconocida, aunque hay modelos en animales en los que se han implicado mecanismos inmunológicos (8,19,20). En el caso concreto de la fiebre Q existe poca documentación bibliográfica, aunque sí se ha demostrado la presencia de *C. burnetii* en el miocardio (21).

En conclusión, la *C. burnetii* es un microorganismo que debe investigarse en los pacientes con síndrome febril y semiología de enfermedad cardíaca concomitante. Los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca tienen mal pronóstico, pudiendo evolucionar hasta una situación irreversible, si bien algunos casos pueden

recuperarse de modo parcial (como el presentado) e incluso hay casos descritos con recuperación ad integrum.

BIBLIOGRAFÍA

- OAKLEY C M. Myocarditis, pericarditis and other pericardial diseases. *Heart*. 2000; 84:449-54.
- PISANI B, TAYLOR D O, MASON J W. Inflammatory Myocardial Diseases and Cardiomyopathies. *Am J Med*. 1997; 102: 459-69.
- MAURIN M, RAOULT D. Q Fever. *Clinical Microbiology Review*. 1999; 12: 518-553.
- MURCIA J, REUS S, CLIMENT V, MANSO M I, LÓPEZ I, TELLO A. Insuficiencia cardíaca aguda en varón joven: miocarditis por fiebre Q. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55: 875-877.
- POWELL O. Q fever clinical features in 72 cases. *Aust Ann Med*. 1960; 9: 214-216.
- SHERIDAN P, MAC CAIG J N, HART R J C. Myocarditis complicating Q fever. *BMJ*. 1974; 2: 155-156.
- STEIN A, RAOULT D. Q fever during pregnancy. A public health problem in Southern France. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 592-596.
- FELDMAN A M, MCNAMARA D. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1388-98.
- D'AMBROSIO A, PATTI G, MANZOLI A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001; 85: 499-504.
- GALVE E, ALFONSO F, BALLESTER M, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 360-393.
- FOURNIER P E, MARRIET J, RAOULT D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 1823-1834.
- MARRIET J. Coxiella burnetii (Q fever). En: Mandell, Douglas and Bennett's, *Principles and Practice of Infectious Diseases* (5th ed.). Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000; 2043-50.
- CAMPOS ÁLVAREZ R M, JIMENEZ MEJÍAZ M E, MORENO MAQUEDA I, CUELLO CONTRERAS J A. Fiebre Q y anticuerpos anticardiolipina. *Rev Clin Esp*. 1992; 191: 454-455.
- PEBODY R G, WALL P G, RYAN M J, FAIRLEY C. Epidemiological features of Coxiella burnetii infection in England and Wales: 1984 to 1994. *Commun Dis Rep CDR Rev*. 1996; 6: 128-132.
- FOURNIER P E, ETIENNE J, HARLE J R, HABIB G, RAOULT D. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1440-1447.
- URRUTIA A, GARCÍA J, COLLAZOS J, DE MIGUEL J. Miopericarditis aguda como presentación de fiebre Q. *Med Clin (Barc)*. 1991; 96: 319.
- CUENCA A, RODRÍGUEZ L M, BILBAO J M, ESCOLAR J L. Arritmia grave en miocarditis por fiebre Q. *Rev Clin Esp*. 1991; 188: 57.

- LOZANO DE LEÓN F, GEA A, GÓMEZ-MATEOS J M, GRILO A. Miocarditis por fiebre Q. *Med Clin (Barc)*. 1987; 89: 886.
- SAURINA G, SHIRAZI S, LANE M, DANIEL B, DIEUGENIA L. Myocarditis after smallpox vaccination: a case report. *CID*. 2003; 37: 145-146.

- WRAITH, GOLDMAN M, LAMBERT P H. Vaccination and autoimmune disease. *Lancet*. 2003. <http://image.thelancet.com/extras/02art9340web.pdf>
- CHEVALIER P, VANDENESCH F, BROUQUI P, et al. Fulminant myocardial failure in a previously healthy young man. *Circulation*. 1997; 95: 1654-1657.

Tu conocimiento te exige más investigación.

Tu presente, que no dejes tu trabajo.

UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID
Laureate International Universities

Horarios compatibles con actividad profesional • Últimos avances científico técnicos • Equipo docente multidisciplinar • Grupos reducidos
Estás en plena carrera profesional. Pero necesitas crecer. En la Universidad Europea de Madrid, en el área de Biomedicina, te ofrecemos una sólida formación de nivel internacional, y todas las posibilidades para adaptarnos a tu horario. Mejor dicho al de tu trabajo. Te prepararás a buen porvenir, pero sin abandonar nada de la vida.

UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID. 100% NACIONAL. 100% INTERNACIONAL

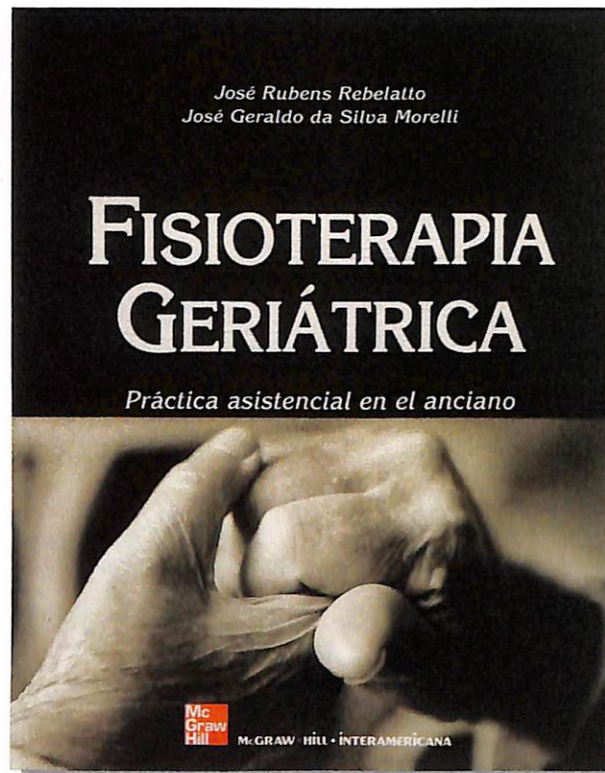
El Área de Biomedicina de la Universidad Europea de Madrid, te presenta su oferta formativa:

Programas de Postgrado

- Master Internacional en Derecho Sanitario
- Curso de Especialista en Toxicología Clínica y Drogodependencias en Atención Primaria.
- Master en Evaluación del Daño Corporal, Incapacidades Laborales y Minusvalías.
- Curso de Experto en Medicina del Sueño y Cronobiología Aplicada.

Otras Actividades

"II Seminario Internacional de Biomedicina y Derechos Humanos"
29 y 30 de Septiembre
Inscripción gratuita. Plazas limitadas



FISIOTERAPIA GERIÁTRICA. Práctica asistencial en el anciano.

José Rubens Rebelatto,
José Geraldo da Silva Morelli.
Ed. McGRAW-HILL. Interamericana.

Si de alguna manera genérica tuviera que resumir el texto "Fisioterapia Geriátrica", esa sería la de claro y tremendamente didáctico. De hecho, los autores (con constantes referencias a estudios, una amplia y cuidada bibliografía que permite al lector ampliar y completar los conocimientos....) han contado con un amplio elenco de profesionales del ámbito clínico, para elaborar un pormenorizado estudio sobre los aspectos demográficos del envejecimiento, las teorías actuales que explican el proceso de envejecimiento, la influencia del mismo en los distintos órganos y sistemas del cuerpo, y los cuidados necesarios y abordaje fisioterápico de las distintas enfermedades que afectan al anciano. Para

todo ello, la editorial McGRAW-HILL ha cuidado la impresión y el tipo de letra, consiguiendo una buena calidad de gráficos, tablas y figuras.

Especialmente destinado a fisioterapeutas y alumnos de fisioterapia, cuyo objetivo profesional es el conocimiento y dedicación a los ancianos, los autores brasileños, profesor y alumno respectivamente, han dividido el texto en 11 capítulos a lo largo de sus casi 270 páginas. En ellas clarifican conceptos como la calidad de vida, haciendo hincapié en la falsa creencia de que anciano es igual a enfermo; teorías del envejecimiento y su influencia en los diferentes aparatos y sistemas del organismo; y los efectos beneficiosos del ejercicio físico en el anciano. Desde el capítulo quinto al décimo, los autores centran más el texto en el campo de la fisioterapia, necesaria e imprescindible para la prevención, cuidado y tratamiento del anciano. Expone los distintos recursos termoelectroterápicos de los que dispone el fisioterapeuta para el tratamiento de las dolencias que aqueja esta población tan numerosa e indicaciones y contraindicaciones de estas aplicaciones.

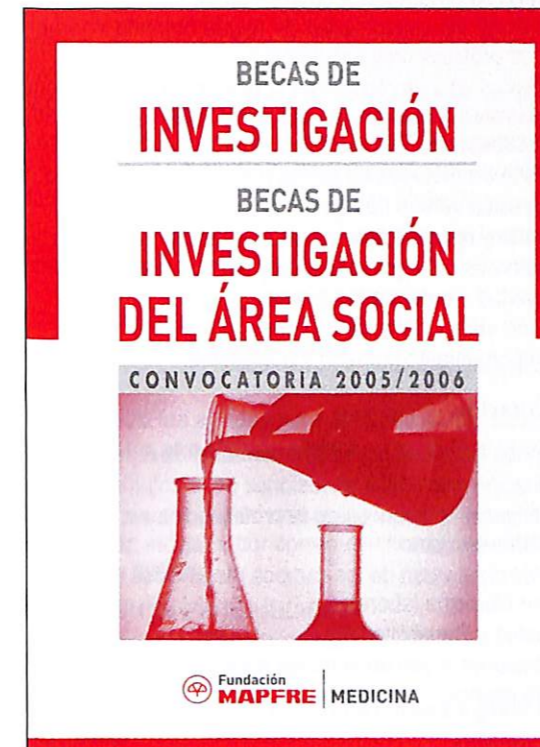
Es en este capítulo donde tal vez se encuentra la única carencia del texto, y es que al tratarse de un libro didáctico, se echa de menos la presencia de más protocolos de aplicación.

El libro avanza y se inicia un desarrollo extenso de las patologías y enfermedades que afectan más frecuentemente al anciano y su abordaje desde el campo de la fisioterapia. Alteraciones funcionales de origen neurológico, osteoporosis, osteoartritis, lesiones articulares, protetización, infarto agudo de miocardio y afecciones respiratorias son algunas de ellas.

El capítulo número 11 y último hace referencia a la asistencia de urgencias ante determinadas circunstancias tales como: dolor torácico, pérdida de consciencia, hipertensión arterial o transporte de accidentados, que viene a completar el interés que despiertan sus capítulos.

Para finalizar la presentación de este libro, me gustaría destacar una frase en la que los autores han estado muy acertados: *"no debemos ver el envejecimiento como un problema si no más bien como un objetivo deseado."*

Alberto Melián Ortiz



BECAS DE INVESTIGACIÓN

Se convocan **55 Becas de Investigación**, con el objetivo de facilitar un apoyo económico para la realización de trabajos de investigación en el campo de las Ciencias de la Salud.

Requisitos

Los aspirantes a esta beca habrán de reunir los siguientes requisitos:

1. Estar en posesión del título de licenciado de una Universidad Española o Extranjera siempre que, en este último caso, se encuentre legalmente convalidado en España.
2. Carta o certificación con la que se acredite suficientemente la vinculación con un centro de investigación o universidad para la adecuada realización del proyecto.
3. Ser ciudadano español o de la Unión Europea, residente en España.

Condiciones generales

1. El importe de las ayudas será de **9.000 euros**, distribuido a lo largo de **un año**, tiempo previsto para la realización de la investigación.

2. Para optar a la concesión de becas, se habrá de remitir la documentación indicada por correo certificado, **antes del 15 de octubre de 2005** a:

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA,
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n,
28220 Majadahonda (Madrid)

3. El fallo de la Convocatoria se hará público a **partir de enero de 2006**.
4. La FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA podrá declarar desiertas las becas objeto de la convocatoria, en cualquiera de sus áreas, cuando a juicio de la Comisión de Valoración correspondiente, los solicitantes no alcanzaran el nivel requerido.
5. Los resultados de la investigación serán publicados en las revistas de la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA, en primicia, comprometiéndose los becarios a no realizar publicaciones previas salvo en ese medio.

Formalización de solicitudes

Las solicitudes, según el cuestionario estandarizado que puede obtenerse en www.mapfremedicina.es, deberán enviarse al domicilio social de la Fundación, acompañadas de los siguientes documentos:

- a) Currículum vitae de cada investigador, con fotocopia de la certificación de estar en posesión del título de Licenciado por una universidad española o extranjera, siempre que se encuentre convalidado en España.
- b) Fotocopia del Documento Nacional de Identidad, para los ciudadanos españoles y del pasaporte y fotocopia del permiso o certificado de residencia para los ciudadanos de la Unión Europea.
- c) Memoria explicativa del proyecto de investigación para el que solicita la beca, en la que indicará los objetivos y se especificará la previsión de gastos (adquisición de equipos y otros).

Áreas y temas de investigación

Los trabajos de investigación a desarrollar deberán versar sobre los temas que se proponen a continuación o sobre las áreas que la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA promueve (Geriatría, Gestión Sanitaria, Medicina Cardiovascular, Medicina Clínica y Laboral, Neurociencias, Psicología Clínica y de la Rehabilitación, Rehabilitación y Traumatología).

Geriatría

n.º becas: 4

1. Características especiales de las enfermedades en los mayores.
2. Dependencia, prevención y rehabilitación.
3. Farmacología geriátrica.
4. Niveles asistenciales geriátricos.
5. Síndromes geriátricos.

Gestión Sanitaria n.º becas: 6

1. Bioética.
2. Calidad. Acreditación.
3. Cirugía Mayor Ambulatoria: Gestión, Planificación y Recursos.
4. Entidades Aseguradoras de Automóviles y Asistencia Médica.
5. Estudio coste/efectividad.
6. Financiación.
7. Gestión Clínica.
8. Gestión de Recursos Humanos.
9. Medicina y Prevención en el Accidente de Tráfico.
10. Prestación farmacéutica.
11. Protocolización y optimización de costes en el laboratorio clínico.
12. Seguridad Clínica de los pacientes.
13. Valoración del Daño Corporal.
14. Vías clínicas.

Medicina Cardiovascular n.º becas: 14

1. **Enfermedad Tromboembólica Venosa:** Etiopatogenia. Profilaxis y tratamiento.
2. **Estados de Hipercoagulabilidad Primarios:** Factores implicados. Diagnóstico y tratamiento.
3. **Tromboembolismo Pulmonar:** Fisiopatología, diagnóstico y pronóstico.

Medicina Clínica y Laboral n.º becas: 8

1. Condiciones de Trabajo y Patología Osteomuscular.
2. Contaminantes químicos y Vigilancia de la Salud.
3. Control Biológico.
4. Eficacia de las intervenciones preventivas.
5. Embolismo graso: marcadores predictivos.
6. Heparinas de bajo peso molecular y anestesia epidural. ¿riesgo para el paciente?.
7. Indicadores de la gestión de la Vigilancia de la Salud. Criterios de Referencia.
8. Infarto agudo de miocardio y reincorporación laboral, factores pronósticos objetivos.
9. Protocolos de Vigilancia de la Salud. Uso y eficacia.

Neurociencias n.º becas: 5

1. Neurotraumatología.
2. Patología vascular cerebral.
3. Neurooncología.
4. Procesos neurodegenerativos.
5. Avances en neuroimagen y diagnóstico cerebral.
6. Nuevas aportaciones terapéuticas y tecnológicas en neurorehabilitación.
7. Programas y estrategias de rehabilitación neuropsicológica.
8. Evaluación y estrategias de rehabilitación del síndrome neuropsicológico disejecutivo.
9. Cerebro y tóxicos.
10. La arquitectura de la memoria.
11. Emociones y cerebro.
12. Orientación y rehabilitación profesional de afectados por daño cerebral.

Psicología Clínica y de la Rehabilitación n.º becas: 4

1. Programas de intervención de la psicología clínica en la enfermedad crónica.
2. Diseño de programas y contenidos de formación orientados a mejorar las capacidades de ayuda humana y terapéutica de los profesionales sanitarios.
3. Sistemas de intervención de la psicología en emergencias y catástrofes, unidades de cuidados intensivos, paliativos y terminales, etc.
4. Diseño de métodos de ayuda a víctimas de violencia.
5. Depresión versus trabajo.
6. Familia y enfermedad.
7. Trastornos de la personalidad y del comportamiento.
8. Sociedad y enfermedad mental.
9. Lesión emocional y daño moral.
10. Comportamiento humano y accidentes.

Rehabilitación n.º becas: 4

1. Lesiones laborales por microtraumatismos repetidos.
2. Evaluación isocinética en lesiones de la columna vertebral.
3. Investigación y avances de la prototización en amputaciones parciales de mano.
4. Indicaciones y uso de los campos magnéticos y biomagnetismo en Medicina laboral.
5. Diabetes y Rehabilitación.
6. Indicaciones y uso de la toxina botulínica en síndrome de lagrimeo cervical.

Traumatología n.º becas: 10

1. Ingeniería Tisular.
2. Biomecánica del aparato locomotor.
3. Avances en el tratamiento de la patología del raquis.
4. Biomateriales en cirugía ortopédica y traumatología.
5. Osteoporosis.

Los solicitantes deberán remitir por correo toda la documentación relacionada con estas bases, indicando en el sobre "**Becas de Investigación**", tal como se expone a continuación:



Becas de Investigación

Área

Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n • 28220 Majadahonda (Madrid)
Teléfono: 91 626 57 04 • Fax: 91 626 58 25
www.mapfremedicina.es • infofmm@mapfremedicina.es

BECAS DE INVESTIGACIÓN DEL ÁREA SOCIAL

Se convocan **4 Becas de Investigación del Área Social**, con el objetivo de fomentar estudios e investigaciones tendentes a la mejora de las condiciones de vida y la integración social de personas de la Tercera Edad y/o con Discapacidad.

Requisitos

Los aspirantes a esta beca habrán de reunir los siguientes requisitos:

1. Estar en posesión del título de licenciado o diplomado de una Universidad Española o Extranjera siempre que, en este último caso, se encuentre legalmente convalidado en España.
2. Carta o certificación con la que se acredite suficientemente la vinculación con un centro de investigación, universidad o entidad para la adecuada realización del proyecto.
3. Ser ciudadano español o de la Unión Europea, residente en España.

Condiciones generales

1. **El importe de las ayudas será de 4.500 euros**, distribuido a lo largo de **un año**, tiempo previsto para la realización de la investigación.
2. Para optar a la concesión de becas, se habrá de remitir la documentación indicada por correo certificado **antes del 15 de octubre de 2005 a:**
FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n,
28220 Majadahonda (Madrid).
3. **El fallo de la Convocatoria se hará pública a partir de enero de 2006.**
4. La FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA podrá declarar desiertas las becas objeto de la convocatoria, cuando a juicio de la Comisión de Valoración correspondiente, los solicitantes no alcanzan el nivel requerido.
5. Los resultados de la investigación serán publicados en la revista MAPFRE MEDICINA en primicia, comprometiéndose los becarios a no realizar publicaciones previas salvo en ese medio.

Formalización de solicitudes

Las solicitudes, según el cuestionario estandarizado que puede obtenerse en www.mapfremedicina.es, deberán enviarse al domicilio social de la Fundación, acompañadas de los siguientes documentos:

- a) Currículum vitae de cada investigador, con fotocopia de la Certificación de estar en posesión del título de Licenciado o Diplomado por una universidad española o extranjera, siempre que se encuentre convalidado en España.
- b) Fotocopia del Documento Nacional de Identidad, para los ciudadanos españoles y del pasaporte y fotocopia del permiso o certificado de residencia para los ciudadanos de la Unión Europea.
- c) Memoria explicativa del proyecto de investigación para el que solicita la beca, en la que indicará los objetivos y se especificará la previsión de gastos (adquisición de equipos y otros).
- d) Carta o certificación con la que se acredite suficientemente la vinculación con un centro de investigación, universidad o entidad para la adecuada realización del proyecto.

Temas de investigación

Los trabajos de investigación a desarrollar deberán versar sobre los temas que se proponen a continuación:

1. Adaptación a la vejez.
2. Dependencia – abandono – soledad.
3. Financiación de las dependencias en la Tercera Edad.
4. Provisión de servicios sanitarios geriátricos.
5. Proyectos de apoyo a colectivos desfavorecidos.
6. Institucionalización de mayores y personas con discapacidades.
7. Ocio, actividades culturales y turismo accesible.
8. Aplicación de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud – CIF.
9. Aplicación de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales en Centros Especiales de Empleo y en puestos de trabajo con personas con discapacidad.
10. El empresario ante la contratación de personas con discapacidad.
11. El sistema escolar y la discapacidad.
12. Inmigrantes con Discapacidad, integración sociolaboral en nuestra sociedad.
13. Integración laboral de personas afectadas por daño cerebral.
14. Integración laboral de personas con discapacidad.
15. Integración sociolaboral de personas mayores con discapacidad sobrevenida por accidente.
16. Itinerarios formativos para personas con discapacidad y dificultades para el acceso.
17. La psicología aplicada al apoyo e integración de personas de la tercera edad y/o con discapacidad.
18. Nivel socio-cultural de las personas que sufren un accidente laboral.
19. Normalización de la discapacidad desde la educación.
20. Nuevos yacimientos de empleo para personas mayores y con discapacidad.
21. Perfil sociolaboral de los trabajadores en puestos de trabajo con alto riesgo de accidente laboral.
22. Problemática de las personas con discapacidad al terminar su vida laboral.
23. Programas de evaluación y orientación profesional: Bolsas de Empleo.
24. Programas de información y asesoramiento a familias de personas con discapacidad para favorecer su integración laboral.
25. Servicios de intermediación laboral, programas y proyectos innovadores.
26. El empleo con apoyo para personas con discapacidad

Los solicitantes deberán remitir por correo toda la documentación relacionada con estas bases, indicando en el sobre "**Becas de Investigación del Área Social**", tal como se expone a continuación:



Becas de Investigación del Área Social

Tema nº

Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n • 28220 Majadahonda (Madrid)
Teléfono: 91 626 57 04 • Fax: 91 626 58 25
www.mapfremedicina.es • infofmm@mapfremedicina.es

Normas para la publicación de artículos

La revista MAPFRE MEDICINA es una publicación de periodicidad trimestral, que es órgano de expresión de la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA y está abierta a la publicación de trabajos de autores ajenos a la entidad.

- La revista publica artículos sobre las siguientes áreas:
- Traumatología y Cirugía Ortopédica.
 - Rehabilitación.
 - Medicina Cardiovascular.
 - Medicina Preventiva.
 - Medicina Clínica y del Trabajo.
 - Gerencia Hospitalaria.
 - Geriátrica.
 - Neurociencias.
 - Otras disciplinas sanitarias.

Los artículos que sean publicados en la revista MAPFRE MEDICINA podrán ser también publicados en la versión electrónica de la revista, en Internet, así como en otros formatos electrónicos (CD-ROM...) que en el futuro surjan, aceptando los autores de los artículos éstas y otras formas de publicación virtual o digital.

La revista MAPFRE MEDICINA asume el «estilo Vancouver», preconizado por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (*), con las especificaciones que se detallan a continuación.

SECCIONES

Los autores que deseen colaborar en algunas de las secciones de la revista pueden enviar sus aportaciones (por triplicado) a la redacción de la misma, entendiéndose que ello no implica la aceptación del trabajo, que será notificada por escrito al autor.

El Comité Editorial podrá rechazar, sugerir cambios o llegar al caso, realizar modificaciones en los textos recibidos; en este último caso, no se alterará el contenido científico, limitándose únicamente al estilo literario.

1. Editoria

Trabajos escritos por encargo del Comité Editorial, o bien, redactados por alguno de sus miembros.

Extensión: No debe ser superior a 8 folios mecanografiados a doble espacio; la bibliografía no debe contener una cifra superior a 10 citas.

2. Originales

Tendrán tal consideración aquellos trabajos, no editados anteriormente, ni remitidos simultáneamente a otra publicación, que versen sobre investigación, epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico o terapéutica, dentro de las áreas definidas con anterioridad.

Texto: Se recomienda no superar las 20 páginas mecanografiadas (30 líneas a doble espacio, con 60 caracteres por línea).

Tablas: Se aconseja una cifra máxima de 6 tablas. Figuras: Se considera adecuada una cifra inferior a 8. Bibliografía: Es aconsejable no superar las 50 citas.

Los criterios que se aplicarán para valorar la aceptación de los artículos serán el rigor científico metodológico, novedad, trascendencia del trabajo, concisión expositiva, así como la calidad literaria del texto.

3. Revisión

Serán trabajos que versen sobre algunas de las áreas declaradas anteriormente, encargados por el Comité Editorial, o bien, remitidos espontáneamente por el autor, cuyo interés o actualidad aconsejen su publicación en la revista.

En cuanto a los límites de extensión, se aconsejan los mismos definidos para los artículos originales.

4. Comunicación breve

Esta sección permitirá publicar artículos breves, con mayor rapidez. Ello facilita que los autores presenten observaciones, resultados iniciales de investigaciones en curso, e incluso realizar comentarios a trabajos ya editados en la revista, argumentando de forma más extensa que en la sección de cartas al Director.

Texto: Hasta un máximo de 8 folios, con las mismas características definidas.

Tablas y figuras: Hasta un máximo total de 4. Bibliografía: Hasta 15 citas.

5. Imagen diagnóstica

En esta sección de la revista se presentarán casos clínicos singulares en los que la imagen sea resolutoria. Para ello, se aportarán una, o como máximo dos imágenes, de un paciente o una zona del mismo (ECG, Rx, TAC, RM, ecografía, espectro electroforético, etc.), con expresividad clínica por sí misma diagnóstica, de cualquier rama de la Medicina y acompañada de un breve comentario fisiopatológico y/o clínico en relación con la imagen y entidad nosológica del caso. La extensión será menor de 15 líneas mecanografiadas a doble espacio.

Esta página se remitirá junto a otra, de presentación, con la siguiente información:

- Título: diagnóstico en español que sugiere la imagen.
- Nombre completo de los autores con la máxima calificación académica o profesional de los mismos.
- Centro de trabajo de los autores.
- Dirección para correspondencia y teléfono.

6. Correspondencia

Esta sección publicará la correspondencia recibida, que no necesariamente debe hacer mención a artículos ya editados en la revista, siempre que guarde relación con las áreas definidas en la línea editorial.

En caso de que se realicen comentarios a artículos publicados anteriormente, se remitirá dicha correspondencia al primer firmante del artículo, para posibilitar una contraargumentación, teniendo en cuenta que si en el plazo de un mes no se recibe una respuesta, se entenderá que el/los autores del artículo objeto de correspondencia, declinan esta posibilidad.

En cualquier caso, el Comité Editorial de la revista podrá incluir sus propios comentarios.

Las opiniones que puedan manifestar los autores ajenos al staff editorial en esta sección, en ningún caso serán atribuibles a la línea editorial de la revista.

Extensión. Texto: Como máximo 3 folios, bibliografía incluida, hasta un total de 5 citas. No se adjuntarán tablas ni figuras.

PREPARACIÓN DEL ORIGINAL

1. Normas generales

1.1. Numere todas las páginas del texto, bibliografía incluida.

1.2. Numere las tablas en latinos, presentando en cada página una sola tabla, junto con el título de la tabla y explicación de las abreviaturas empleadas.

1.3. Numere las figuras en arábigos, según las siguientes instrucciones:

- Dibujos y esquemas: la calidad debe ser excepcional. Indique la numeración, así como la situación mediante una flecha orientada hacia el margen superior.
- Fotografías en papel: haga constar en una etiqueta adhesiva que situará en el dorso de la figura, el número de la misma, así como la indicación de cuál es el lado superior de a figura, mediante una flecha.
- Diapositivas: indique sobre el marco de las mismas, mediante un rotulador adecuado (indeleble) o bien con una etiqueta adhesiva, el número y lado superior de

la misma. A continuación, introdúzcalas en las hojas de almacenamiento disponibles en el comercio, de forma que se evite en lo posible el extravío de las mismas.

1.4. Pies de figuras: presente en hoja aparte, todos los textos explicativos de las figuras, numerados igualmente.

1.5. Inicie cada sección del artículo en hoja aparte. Para los artículos originales, éstas son: resumen, introducción, material y métodos, resultados y discusión. Se recomienda que el autor se responsabilice de la traducción del Resumen/Abstract, así como de la selección de las Palabras clave/Keywords, que se presentarán junto al resumen. Los artículos largos pueden exigir el empleo de subapartados en algunas secciones (sobre todo en las de Resultados y Discusión) para exponer su contenido con mayor claridad.

1.6. Envíe tres copias completas (texto e ilustraciones) del artículo.

2. Originales en disquete

Se recomienda el envío del fichero de texto y, en los casos en que sea posible, de cada figura en un fichero independiente.

Cuando envíen disquetes, los autores deberán:

- Incluir 3 copias impresas del artículo.
- Enviar únicamente la versión más reciente del fichero del artículo.
- Indicar claramente el nombre del fichero.
- Adherir una etiqueta en la que figuren el formato y el nombre del fichero.
- Ofrecer información sobre el equipo y los programas informáticos utilizados.

3. Página de presentación

La primera página del artículo aportará la siguiente información:

- Título en castellano y en inglés.
- Nombre completo de los autores, con la máxima calificación académica o profesional de los mismos.
- Centro de trabajo de los autores.
- Autor que se responsabiliza de la correspondencia, con la dirección de envío.
- Título abreviado del artículo, en no más de 40 letras, para la paginación.
- Las fuentes de ayuda en forma de subvenciones, equipos y medicamentos.
- Número total de páginas del artículo.
- Número total de tablas.
- Número total de figuras.

Al enviarnos el artículo, compruebe que estos tres últimos ítems coinciden con el material que nos envía.

4. Autoria

Todas las personas consignadas como autores tendrán que haber participado en el trabajo en grado suficiente para asumir la responsabilidad pública de su contenido.

La acreditación como autor se basará únicamente en aportaciones esenciales a: a) la concepción y el diseño, o el análisis y la interpretación de los datos; b) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte importante de su contenido intelectual; y c) la aprobación definitiva de la versión que será publicada. Tendrán que cumplirse simultáneamente las condiciones a), b) y c). La participación exclusivamente en la obtención de fondos o en la recogida de datos no justificará la designación como autor. La supervisión general del grupo de investigación tampoco será suficiente.

5. Resumen y palabras clave (Abstract, Keywords)

En la segunda página figurará un resumen (de no más de 150 palabras en el caso de los resúmenes no estructurados, ni de más de 200 en el de los estructurados).

Presente en página aparte la versión en castellano y en inglés. Se recomienda encarecidamente cuidar la or-

tografía y sintaxis de la versión anglosajona, para evitar ulteriores correcciones.

El contenido del Resumen debe incluir la siguiente información:

- Objetivos del estudio.
- Procedimientos básicos empleados (selección de población, método de observación, procedimiento analítico).
- Hallazgos principales del estudio (datos concretos y significación estadística).
- Conclusiones del estudio, destacando los aspectos más novedosos.

A continuación, los autores deberán presentar, e identificar como tales, entre 3 y 10 palabras clave o expresiones breves que faciliten a los encargados de la indexación la clasificación cruzada del artículo y que se publicarán junto con el resumen. Para ello deberán utilizar los términos incluidos en la lista de encabezamientos de materias médicas [Medical Subject Headings (MeSH)] del *Index Medicus*, o, en el caso de términos de aparición reciente que aún no figuren en los MeSH, los términos actuales.

6. Partes del texto

6.1. Introducción

Presentará los objetivos del estudio, resumiendo los razonamientos empleados, citando únicamente las referencias necesarias y sin realizar una revisión exhaustiva del tema. No deben incluirse las conclusiones del trabajo.

6.2. Material y Métodos

Se describirá con claridad la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los controles). Se indicarán la edad, el sexo y otras características importantes de los sujetos. La definición y relevancia de la raza y la etnia son ambiguas. Los autores deben ser especialmente prudentes al utilizar estas categorías.

Se identificarán los métodos, los equipos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y los procedimientos con suficiente detalle para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Se ofrecerán referencias de los métodos acreditados, entre ellos los estadísticos (véase más adelante); se darán referencias y descripciones breves de los métodos que ya se hayan publicado pero que no sean ampliamente conocidos; se describirán los métodos nuevos o sometidos a modificaciones significativas, indicando las razones para utilizarlos y evaluando sus limitaciones. Se identificarán con precisión todos los medicamentos y las sustancias químicas empleadas, incluidos los nombres genéricos, las dosis y las vías de administración.

En los informes sobre los ensayos clínicos aleatorios, se facilitará información sobre los principales elementos del estudio, entre ellos el protocolo (población de estudio, intervenciones o exposiciones, resultados y justificación del análisis estadístico), la asignación de intervenciones (métodos para distribuir aleatoriamente, carácter ciego de la asignación a los grupos de tratamiento) y el método de enmascaramiento.

Los autores que remitan artículos de revisión incluirán una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, recoger y sintetizar los datos. Estos métodos se describirán también brevemente en el resumen.

6.3. Ética

Al presentar informes sobre experimentos con seres humanos, se indicará si los procedimientos seguidos cumplen las normas éticas del comité (institucional o regional) responsable de este tipo de ensayos y la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en 1983. No se utilizarán los nombres, iniciales o números de registro hospitalario de los pacientes, sobre todo en las ilustraciones.

6.4. Estadística

Se describirán los métodos estadísticos utilizados con suficiente detalle para que un lector informado con acceso a los datos originales pueda comprobar los resultados publicados. En la medida de lo posible, se cuantificarán los resultados y se presentarán en los correspondientes indicadores de error o de incertidumbre de la medición (como los intervalos de confianza). Se evitará la dependencia exclusiva en las pruebas de constatación de hipótesis estadísticas, como la utilización de valores P, que no transmiten información cuantitativa importante. Se analizarán los criterios de inclusión de los sujetos experimentales. Se facilitarán detalles sobre el método para distribuir aleatoriamente. Se describirán los métodos y el éxito del enmascaramiento de las observaciones. Se harán constar las complicaciones del tratamiento. Se especificará el número de observaciones. Se mencionará la pérdida de sujetos respecto a la observación (por ejemplo, las personas que abandonan un ensayo clínico). Se indicarán los programas informáticos de uso general que se han empleado.

En la sección de Métodos figurará una descripción general de los métodos empleados. Cuando se resuman los datos en la sección de Resultados, se especificarán los métodos estadísticos utilizados para su análisis. Se limitará el número de tablas y figuras al mínimo necesario para exponer el tema del trabajo y evaluar los datos en los que se basa. Se utilizarán gráficos como alternativa a las tablas con muchas entradas. Se definirán los términos, las abreviaturas y la mayoría de los símbolos.

6.5. Resultados

Los resultados se presentarán en el texto, en las tablas y en las ilustraciones siguiendo una secuencia lógica. No se repetirán en el texto todos los datos que aparezcan en las tablas y las ilustraciones; se destacarán o resumirán únicamente las observaciones importantes.

6.6. Discusión

Se insistirá en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que pueden extraerse del mismo. No se repetirán con detalle los datos y otros materiales incluidos en las secciones de Introducción o de Resultados. En esta sección se abordarán las repercusiones de los resultados y sus limitaciones, además de las consecuencias para la investigación en el futuro. Se compararán las observaciones con otros estudios pertinentes.

Se relacionarán las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando afirmaciones poco fundamentadas y conclusiones avaladas insuficientemente por los datos. En concreto, los autores evitarán hacer afirmaciones sobre costes y beneficios económicos, salvo en el caso de que su artículo incluya datos y análisis de esa índole. Se propondrán nuevas hipótesis cuando esté justificado, pero se indicará claramente su carácter. Podrán incluirse recomendaciones cuando sea oportuno.

6.7. Agradecimientos

En el lugar apropiado del artículo (un apéndice al texto) se incluirán una o más declaraciones sobre: a) los agradecimientos por aportaciones que no justifican la acreditación como autor (por ejemplo, el apoyo general prestado por la cátedra de un departamento); b) los agradecimientos por la ayuda técnica recibida; c) los agradecimientos por el tipo de apoyo material y financiero recibido; y d) las relaciones que pueden plantear un conflicto de intereses.

Las personas que han colaborado en la preparación del original pero cuya aportación no justifique su acreditación como autores podrán ser citadas indicando su función y aportación (por ejemplo, «asesor científico», «revisión crítica de la propuesta de estudio», «recogida de datos» o «participación en el ensayo clínico»). Estas personas deberán haber concedido su autorización para

ser mencionadas. Los autores se encargarán de obtener la autorización por escrito de las personas citadas por su nombre, ya que los lectores pueden deducir que éstas avalan los datos y las conclusiones del estudio.

La ayuda técnica debe agradecerse en un párrafo aparte de los utilizados para agradecer otras aportaciones.

6.8. Referencias bibliográficas

Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente en el orden en que aparezcan en el texto. Para su identificación en éste, en las tablas y en las leyendas, se utilizarán números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras se numerarán de acuerdo con la secuencia establecida por la primera mención que se haga en el texto de la tabla o la figura en cuestión.

Se utilizará el estilo de los ejemplos ofrecidos a continuación, que se basan en los formatos utilizados por la National Library of Medicine (NLM) de Estados Unidos en el *Index Medicus*. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo utilizado en el *Index Medicus*. Debe consultarse la *List of Journals Indexed in Index Medicus* (Relación de Revistas Indexadas en el *Index Medicus*), que la NLM publica anualmente por separado y en el número de enero del *Index Medicus*. La relación también puede obtenerse consultando la dirección Web de la NLM: <http://www.nlm.nih.gov>.

Se evitará la utilización de resúmenes como referencias. Las referencias a originales aceptados pero todavía no publicados se designarán con expresiones como «en prensa» o «próxima publicación», los autores deberán obtener autorización por escrito para citar dichos artículos y comprobar que han sido admitidos para su publicación. La información procedente de artículos enviados a una revista pero rechazados, se mencionará en el texto como «observaciones no publicadas», previa autorización por escrito de la fuente.

Se evitarán las referencias del tipo «comunicación personal», salvo cuando ofrezcan información esencial no disponible en fuentes públicas, en cuyo caso figurarán entre paréntesis en el texto el nombre de la persona y la fecha de la comunicación. En lo que respecta a los artículos científicos, los autores deberán obtener de la fuente de la comunicación personal la autorización por escrito y la confirmación de su exactitud.

Los autores cotejarán las referencias con los artículos originales.

Artículos publicados en revistas

- (1) Artículo normal
Se mencionan los seis primeros autores y se agrega la expresión «et al.»
Vega KJ, Pina I, Krivsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):980-3.
Como alternativa, si una revista utiliza la paginación continua en todo un volumen (como hacen muchas revistas médicas) pueden omitirse el mes y el número.
- (2) Autor institucional
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4.
- (3) Sin nombre de autor
Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.
- (4) Artículo en un idioma distinto al inglés
Ryder TE, Haukaland EA, Sothaug JH. Bilateral intraparietal semieruptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116:41-2.
- (5) Volumen con un suplemento
Shen HM, Zhang OF. Risk assessment of rectal carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.
- (6) Número de un suplemento
Payne DK, Sullivan MD, Maesse MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2):89-97.

(7) Volumen con varias partes:

Ozben T, Nacıtarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32(Pt 3):303-6.

(8) Número con varias partes:

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107(986 Pt 1):377-8.

(9) Número sin volumen:

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4.

(10) Sin número ni volumen:

Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curt Opin Gen Surg* 1993; 3:25-33.

(11) Paginación en números romanos:

Fisher GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996 Apr; 9(2):xi-xiii.

(12) Indicación del tipo de original según convenga:

Enzensberger W, Fischer PA, Metronome in Parkinson's disease letterf. *Lancet* 1996; 347: 1337.

(13) Artículo que contiene una retractación:

Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. *Nat Genet* 1994;6:426-31]. *Nat Genet* 1995; 11:104.

(14) Artículo que ha sido objeto de una retractación:

Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:1083-8].

(15) Artículo con fe de erratas publicada:

Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in *West J Med* 1995; 162:278]. *West J Med* 1995; 162:28-31.

Libros y otras monografías

(16) Indicación de autores personales:

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses, 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

(17) Indicación de directores de edición o compiladores como autores:

Norman LJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

(18) Indicación de una organización como autor y editor:

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington (DC): The Institute; 1992.

(19) Capítulo de un libro:

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

(20) Actas de congresos:

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology, 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

(21) Original presentado en un congreso:

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TF, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics, 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

(22) Informe científico o técnico:

Publicado por el organismo financiador o patrocinador:

Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No. HHSIGOEI69200860.

Publicado por el organismo realizador:

Field MJ, Tranquads RE, Feasley JC, editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No. AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

(23) Tesis doctoral:

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

(24) Patente:

Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

Otros trabajos publicados

(25) Artículo de periódico:

Lee G. Hospitalization tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A.3 (col. 5).

(26) Material audiovisual:

HIV/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

(27) Material jurídico:

Disposiciones en vigor: Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Proyecto de ley no aprobado:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, 5. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Código de Reglamentos Federales:

Informed Consent. 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

Audiencia:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms: Hearings before the Subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

(28) Mapa:

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

(29) Libro de la Biblia:

The Holy Bible. King James version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3: 1-18.

(30) Diccionario y obra de consulta semejantes:

Stedman's medical dictionary, 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p.119-20.

(31) Obra clásica:

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

Trabajos inéditos

(32) En prensa:

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1997.

Material electrónico

(33) Artículo de revista en formato electrónico:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):124 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/d/EID/eid.htm>.

(34) Monografía en formato electrónico:

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CDROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

(35) Fichero informático:

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6.9. Tablas

Las tablas se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio en hoja aparte. Se numerarán consecutivamente en el orden en que aparezcan citadas en el texto y se asignará un título breve a cada una de ellas. En cada columna figurará una cabecera corta o abreviada. Las explicaciones necesarias se incluirán en notas a pie de página y no en las cabeceras. En estas notas se especificarán las abreviaturas especiales utilizadas en cada tabla.

Se identificarán las medidas estadísticas de variación, como la desviación típica y el error típico de la media.

Se evitará [a] utilización de líneas verticales y horizontales en el interior de las tablas.

Se comprobará que todas las tablas se mencionan en el texto.

Si se utilizan datos de otras fuentes, publicadas o no, tendrá que obtenerse la autorización de las mismas y mencionar este hecho en la tabla.

La utilización de un número excesivo de tablas con relación a la extensión del texto puede dificultar la composición de las páginas.

6.10. Ilustraciones (figuras)

En el reverso de cada figura se adherirá una etiqueta en la que se indiquen su número, el nombre del autor y cuál es la parte superior. No debe escribirse directamente en el reverso de las figuras ni sujetar éstas con clips. No deben doblarse ni montarse sobre cartulina.

En las fotomicrografías figurarán indicadores de escala internos. Los símbolos, flechas y letras utilizados en éstas tendrán que distinguirse claramente del fondo.

Si se utilizan fotografías de personas, éstas no podrán ser identificadas; de lo contrario, tendrá que adjuntarse una autorización por escrito para su publicación.

Las figuras se numerarán consecutivamente de acuerdo con el orden en que aparezcan en el texto. Si alguna figura ya ha sido publicada, se citará la fuente original y se remitirá la autorización por escrito del titular de los derechos de autor para reproducir el material.

En cuanto a las ilustraciones en color se enviarán diapositivas o positivos en color.

6.11. Leyendas de las ilustraciones

Las leyendas de las ilustraciones se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio, empezando en hoja aparte e identificándolas con los números arábigos correspondientes. Los símbolos, flechas, números o letras utilizados para identificar ciertas partes de las ilustraciones deben especificarse y explicarse inequívocamente en la leyenda. Se explicará la escala interna y se indicará el método de tinción en las fotomicrografías.

6.12. Unidades de medida

Las medidas de longitud, altura, peso y volumen se expresarán en unidades del sistema métrico. Las temperaturas se consignarán en grados Celsius. La presión arterial se indicará en milímetros de mercurio. Todos los valores hematológicos y de química clínica se expresarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI).

6.13. Abreviaturas y símbolos

Sólo se utilizarán las abreviaturas normalizadas. Se evitará su inclusión en el título y el resumen. Cuando se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo al que corresponde, salvo si se trata de una unidad de medida común.

ENVÍO DEL ORIGINAL

Se enviará tres copias del original en un sobre de papel resistente y, en caso necesario, se colocarán éstas y las figuras en una carpeta de cartón para evitar que las fotografías se doblen. Estas y las transparencias se introducirán en un sobre aparte también de papel resistente.

Se enviará junto con el original una carta de presentación firmada por todos los co-autores que incluya: a) información sobre publicación previa o duplicada o envío a otras revistas de cualquier parte del trabajo; b) una declaración de las relaciones económicas o de otro tipo que podrían dar lugar a un conflicto de intereses; c) una declaración de que el original ha sido leído y aprobado por todos los autores, de que se cumplen los requisitos antes descritos para la acreditación de los autores antes descritos y de que todos los autores consideran que el original constituye un trabajo honrado; y d) el nombre, la dirección y el número de teléfono del autor encargado de ponerse en contacto con el resto de los autores en lo que respecta a las revisiones y la aprobación definitiva de las pruebas de imprenta.

Junto con el original, se entregará copia de las autorizaciones necesarias para reproducir materiales ya publicados, utilizar ilustraciones, facilitar información sobre personas que pueden ser identificadas o citar a colaboradores por las aportaciones que hayan efectuado.

Capsidol

Crema de Capsaicina al 0,025%

El analgésico tópico de nueva generación

Mecanismo
neuroanalgésico

Aprobado
FDA

Bloquea la transmisión del dolor articular y muscular por inhibición de la sustancia P

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Cada 100 g contienen: oleoresina de capsico (expresada en Capsaicina) 0,025 g. (1 g de crema contiene: 0,00025 g de capsaicina). **Excipientes** (miristato de isopropilo, ácido esteárico, propilenglicol, monomiristato de glicerina, dietanolamina cetil fosfato, alcohol cetílico, alcohol bencílico, diazolidinilurea, p-hidroxibenzoato de metilo sódico, p-hidroxibenzoato de propilo, agua purificada) c.s. **FORMA FARMACÉUTICA** CAPSIDOL se presenta en forma de crema. **DATOS CLÍNICOS Indicaciones terapéuticas.** Alivio sintomático de dolores musculares o articulares localizados. **Posología y forma de administración:** Aplicar una fina capa de producto sobre la zona afectada, extendiéndola suavemente. Repetir la aplicación 3 ó 4 veces cada día. Conviene lavarse las manos con agua fría y jabón inmediatamente después de cada aplicación, así como evitar el contacto del producto con ojos y mucosas. **Contraindicaciones.** Esta especialidad es de uso exclusivamente tópico, y debe evitarse su aplicación sobre la piel irritada, quemada o herida, así como sobre ojos y mucosas. Antecedentes de alergia a sus componentes. No utilizar en niños menores de 2 años. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Este preparado es de exclusivo uso externo. Si los dolores persisten más de 7 días o empeoran, o se produce irritación o enrojecimiento, consultar al médico. No aplicar calor ni vendajes apretados. No utilizar de forma prolongada ni en áreas extensas. **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Las posibles interacciones de esta especialidad con otros medicamentos tópicos, no son conocidas. **Embarazo y lactancia.** No se han descrito alteraciones en estos supuestos. La cantidad teórica de capsaicina que puede recibir el lactante por la leche materna no es significativa y no implica riesgo, considerando su toxicidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. El empleo de CAPSIDOL no altera la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. **Efectos indeseables.** El principal efecto indeseable descrito es la reacción de ardor inicial que se produce tras la aplicación del producto. Esta reacción suele disminuir con el tiempo a medida que prosigue el tratamiento a la dosis recomendada. En algunas personas, reacciones alérgicas (quemazón o picor). En este caso suspender el tratamiento. **Sobredosificación.** La intoxicación aguda es prácticamente imposible con el uso adecuado de la especialidad. En caso de ingestión accidental o contacto con los ojos, se recomienda acudir a un centro médico indicando la cantidad ingerida. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Propiedades farmacodinámicas.** Aunque el mecanismo de acción preciso de la capsaicina no está aún perfectamente elucidado, la evidencia actual sugiere que su efecto farmacológico está basado en una depleción de la sustancia P, y en la prevención de su reaccumulación en las neuronas sensitivas periféricas, lo que induce una reducción de la sensibilidad al dolor en la piel y las articulaciones. **DATOS FARMACÉUTICOS Instrucciones de uso y manipulación.** No requiere instrucciones especiales de uso y manipulación. **Presentación y PVP** Tubo con 30 g de crema. PVP IVA 11,20 €. Tubo con 60 g de crema. PVP IVA 14,50 €. Sin receta médica. Especialidad publicitaria. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Fecha de Revisión de la Ficha Técnica: Enero 1995.

tubo 60 g
2 meses de
tratamiento



C.N. 650036

tubo 30 g
1 mes de
tratamiento



C.N. 695296



Laboratorios Viñas sa

Provenza, 386 - 08025 Barcelona