INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES

de la REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

2003

VOLUMEN LXIX Núm. 2 Publicación trimestral

Domicilio de la Academia

FARMACIA, 11 • 28004 MADRID

Anal. Real Acad. Nal. Farm., 2003, 69: 257-287

Doctrina

Balance energético: Leptina*

ANA MARIA PASCUAL-LEONE PASCUAL
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

RESUMEN

El estudio de la regulación del balance energético ha ocupado distintas vertientes de investigación y su confluencia ha conducido al descubrimiento de una hormona, la leptina. Los desajustes del balance energético conducen a estados patológicos cuya verdadera etiología no se comprenderá hasta que no se conozca totalmente la regulación de la homeostasis energética.

En 1953, se estableció que existía un sistema adipostático en los mamíferos según el cual el equilibrio entre la ingesta y la energía gastada permite mantener estable la masa adiposa. Por otra parte, se había venido estudiando sobre roedores, en los que se producían daños hipotalámicos, el posible control cerebral del apetito, y se estableció que algunos núcleos hipotalámicos, como el ventromedial, el dorsomedial, y el núcleo arcuato, secretan neuropéptidos orexigénicos o anorexigénicos que, fijándose sobre receptores cerebrales, abren o cierran respectivamente el apetito. Se puede afirmar que el descubrimiento de la leptina en 1994, péptido secretado fundamentalmente por el tejido adiposo, ha sido una pieza clave para comprender la interacción entre el almacén de energía, en forma de grasa periférica, y los núcleos hipotalámicos conocidos como reguladores de la conducta de comer. La leptina plasmática disminuye con el ayuno y aumenta después de la sobrealimentación, y existe una correlación positiva entre los niveles de leptina y la masa grasa, así como entre los niveles de leptina e insulina. El conocimiento de la estructura de los receptores de leptina y de las señales que emiten. ha permitido identificarlos como pertenecientes al grupo uno de los receptores de citoquinas; además, la leptina estimula la proliferación de timocitos. Ello ha llevado a identificar la leptina como una citoquina perteneciente a la familia de la interleuquina -6. Sus acciones más importantes las realiza a través del cerebro, en donde existen sus receptores, y para lo cual tiene que ser transportada a éste desde la periferia. Además del tejido adiposo, es secretada también por la placenta

* Conferencia impartida el 10 de abril de 2003 en la Real Academia Nacional de Farmacia

, el tejido esquelético, la pared del estómago y el epitelio mamario. La mayor parte de la ingente investigación realizada sobre la leptina se ha hecho sobre roedores mutantes con mutación autosomal recesiva, de los cuales los más estudiados han sido los ratones *ob/ob* y los *db/db* que no tienen leptina o no tienen sus receptores, respectivamente.

Pero su acción fundamental parece ser la de adaptar el organismo, a través del cerebro, a una situación de ayuno, provocando además, con su decrecimiento, la apertura del apetito. Contrariamente, la inyección de leptina periférica o intracerebral produce saciedad. Desde 1999, y sobre todo en los últimos años, la ruta cerebral de la leptina, abriendo o inhibiendo el apetito, se ha complicado por el establecimiento del llamado Sistema Melanocortina Central. Se piensa que el mediador de las acciones cerebrales de inhibicion de la ingesta que produce la llegada cerebral de leptina, es la hormona Melanocortina (αMSH). Muy recientemente está siendo estudiada la posibilidad de utilizar el bloqueo de αMSH o sus receptores en la terapéutica de estados de caquexia. La leptina, que comenzó siendo considerada una hormona antiobesidad, ha producido una verdadera revolución científica en el conocimiento de la homeostasis energética.

Palabras clave: Apetito.—Hipotálamo.—Balance energético.—Leptina.

SUMMARY

Energy balance: Leptin

The study of the regulation of the energy balance has involved different fields of research which, all together, led to the finding of leptin. Alterations of the energy balance provoke pathologies, the ethiology of which will be known as soon as the regulation of the energy homeostasis is unravel.

The adipostatic system in mammals, by which the balance between the energy intake and energy expenditure allows a constant adipose tissue, was established in 1953. On the other hand, research in rodents with a damaged hypothalamus, the potencial control place in brain for appetite, showed that hypothalamic nuclei such as ventromedial, dorsomedial and arcuate secrete orexigenic and anorexigenic peptides that, through brain receptors, increase or inhibit appetite. It could be assumed that the finding of leptin in 1994, a peptide secreted mainly by the adipose tissue, was the key to understand the relationship between the energy stores, as fat in the peripheral adipose tissue, and the hypothalamic nuclei that regulate feeding behaviour.

Plasma leptin decreases in fasting states and increases after a situation of overfeeding, and leptin concentrations are directly related to fat mass and to circulating insulin. Research on the structure of leptin receptors and their signal transduction pathways makes them members of the family of cytokine receptors; besides, leptin induces timocyte proliferation. These facts make leptin a cytokine of the family of interleukin-6.

The main actions of leptin take place at brain, through its receptors, and to accomplish that, leptin needs to be transported into the brain from the blood.

Besides the adipose tissue, leptin is also secreted from placenta, skeletal muscle, stomach and mammary ephitelium.

Many of the abundant research on leptin has been carried out on mutant rodents, of which the most used have been *ob/ob* and *db/db* mice, defficient in leptin or its receptors respectively.

The main function of leptin seems to be to regulate adaptation to fasting through brain, enhancing appetite after decreasing its blood levels. On the contrary, intracerebral or peripheral leptin administration induces saciety. Since 1999, and most of all within the very last years, discovery of the Melanocortin Central System has increased complexity of the brain pathway by which leptin enhances or decreases appetite. It is now believed that intake inhibition induced by the arrival of leptin to brain is mediated by melanocortin (αMSH). Recently, the possibility of blocking αMSH or its receptors in the treatment of situations of caquexia. Therefore, leptin, which was first considered an antiobesity hormone, has generated a scientific revolution in the study of the energy homeostasis.

Key words: Appetite.—Hypothalamus.—Energy balance.—Leptin.

1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos cuarenta años el estudio de la regulación del balance energético ha venido ocupando numerosas líneas de investigación cuya confluencia ha conducido al descubrimiento de la leptina. Los desajustes del balance energético producen determinadas patologías, como la diabetes, alteraciones cardiovasculares o el cáncer, pero la verdadera etiología de ellas no se comprenderá hasta que no se conozca totalmente el control de la homeostásis energética.

El crecimiento en los mamíferos es dependiente del balance energético (1) y el primer escalón en la homeostásis energética es el control neuronal central del apetito. De dicho control neuronal comenzamos a conocer muchas cosas (2). Se han establecido los núcleos hipotalámicos implicados en la conducta de comer, como el ventromedial (VMN), el dorsomedial (DMN), el paraventricular (PMN), y sobre todo el nucleo arcuato (ARC), cuyas neuronas tienen todas las características de células secretoras. Es en estos núcleos donde se secretan substancias orexigénicas y anorexigénicas, que fijándose a receptores específicos abren y cierran, respectivamente, el apetito. El número de substancias orexigénicas y anorexigénicas conocidas es bastante grande (1), mostrando con ello su importancia

biológica. De las substancias orexigénicas, la más estudiada es el neuropéptido Y (NPY), y de las anorexiogénicas la leptina que, hasta el momento actual, no se ha encontrado en cerebro. La leptina es el producto del gen *ob*. de los adipocitos del tejido graso y es allí en donde, fundamentalmente, se secreta. Desde que este péptido se descubrió, en 1994, ha habido una verdadera explosión de investigación al respecto.

El estudio de la regulación del balance energético está unida, intimamente, al estudio de la obesidad patológica y sus consecuencias en la salud. Vamos a exponer estas investigaciones en el sentido cronológico de su desarrollo.

1.1. DAÑOS HIPOTALÁMICOS EN ROEDORES, CAUSAS DE OBESIDAD Y MODELOS DE ROEDORES MUTANTES

Pronto se conoció que determinadas lesiones en el hipotálamo producían obesidad en animales (3,4). Estas lesiones se provocaban por descargas eléctricas, o bien se irradiaba el núcleo ventromedial, lo cual conducía a hiperfagia y obesidad, pero si se realizaban en el hipotálamo lateral se producía anorexia. Ello condujo a elaborar la "hipótesis dual", según la cual en el hipotálamo había dos centros: uno situado en el núcleo ventromedial (VHM), que era el de la saciedad, y otro situado en el hipotálamo lateral (LH), que era llamado "centro del hambre". No obstante, esta hipótesis no explicaba las alteraciones metabólicas que tenían los animales dañados (Fig 1), ni tampoco la causa por la cual se producía obesidad en animales sin daños en dichos centros. Para buscar explicaciones a estas cuestiones se elaboró la "hipótesis autosómica".

Las primeras descripciones de daños hipotalámicos asociados con la obesidad datan de 1840 (5) y, porteriormente, muy a principios del siglo XX, se publicaron otros trabajos (6,7). Powley (8) describe las alteraciones metabólicas que se producen en animales dañados en el núcleo ventromedial del hipotálamo y, junto con otros autores, llega a la conclusión de que todas ellas pueden explicarse por un desequilibrio entre el sistema simpático y el parasimpático (Fig 1), lo cual es cierto, pero Powley trata de explicarlo, según los conocimientos de la época, por una especie de hipersensibilidad en las

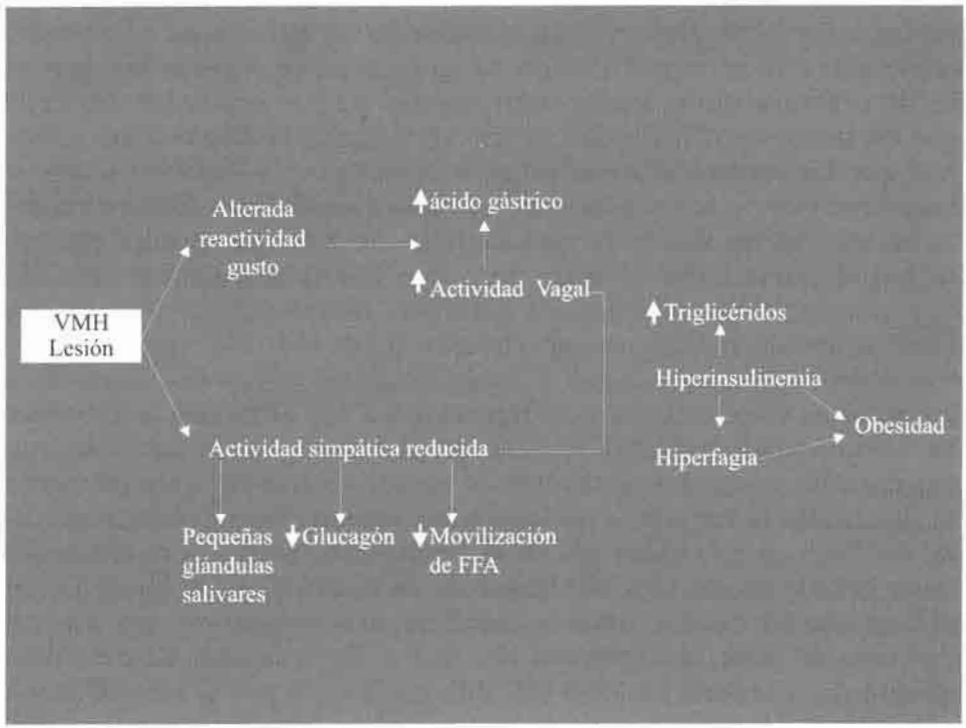

Figura 1. *Esquema de las alteraciones metabólicas que se producen en los animales dañados en el núcleo hipotalámico ventromedial* (VHM) *Aumento* ↑, *Decrecimiento* ↓, (FFA) *ácidos grasos libres. Según Bray G. and York A. Physiol. Review (1979).*

papilas gustatorias. Estas aseveraciones constituyeron la "hipótesis autosomal". Posteriormente, y sobre todo para el estudio de la obesidad patológica, se comenzaron a investigar modelos de mutantes en roedores que tenían como denominador común su obesidad. El primero que se describió fue el llamado "raton amarillo" (9), sin embargo, posteriormente, los que han sido más estudiados son el *ob/ob* y el *db/db*. Estos mutantes presentan sus mutaciones autosomales recesivas en el cromosoma seis y en el cuatro, respectivamente, pero tienen un fenotipo similar con obesidad, hiperfagia, hipogonadismo, hiperglucemia e hipotermia y el ratón *db/db es* muy diabético (10).

En 1953 Kennedy (11), estableció el concepto de sistema adipostático, existente en los mamíferos y, por el cual son capaces de mantener estable la masa grasa por largos periodos de tiempo, debido a que se establece un equilibrio entre la ingesta y la energía

gastada. En 1958, Hervey (12), estudiando un modelo de parabiosis, consiguió cruzar la circulación sanguínea entre ratas a las que se había practicado una lesión ventromedial y ratas controles. Observó que las primeras disminuían su ingesta e incluso adelgazaban, mientras que las controles comenzaban a comer poco y llegaban a morir. Concluyó que en los roedores con lesiones en el hipotálamo circulaba en plasma un factor de saciedad que no actuaba en ellos porque tenían el hipotálamo dañado, pero que por la circulación cruzada que se establecía pasaba a los controles inhibiendo su ingesta. En 1969, Coleman realizó un experimento doble (13, 14), similar al anterior, entre mutantes *ob/ob* y *db/db* y ratones controles, llegando a las mismas conclusiones que Hervey para los animales lesionados. En los animales mutantes parecía circular un factor de saciedad que pasaba a los controles, y dejaban de comer, mientras en los primeros se disminuía la ingesta, e incluso adelgazaban. Pero Coleman predijo, también, que el locus *ob*, en el cromosoma seis, era muy importante para la producción del factor de saciedad, y que el locus *db*, en el cromosoma cuatro, parecía codificar una substancia que era indispensable para la actuación del factor de saciedad. El descubrimiento de la leptina en 1995 (15, 16), codificada por el gen *ob de* los adipocitos, ha venido a confirmar todas las predicciones de Coleman. El factor de saciedad es la leptina, y el locus *db* codifica su receptor. El gen *ob* consta de 650 kb (kilo-bases) y presenta tres exones y dos intrones. En humano está situado en el cromosoma seis-siete y la región que codifica la leptina se encuentra en el exón dos. La mutación del cromosoma seis en ratón produce el mutante *ob/ob* el cual codifica una leptina truncada que finalmente es eliminada por degradación proteosomal. El promotor del gen *ob* está regulado por el AMP cíclico y los glucocorticoides, pero no se conocen los dominios en los cuales el gen *ob* es sensible, para la expresión de leptina, a cambios de adiposidad, o nutritivos.

2. LEPTINA: PRODUCTO DEL GEN OB

2.1. ESTRUCTURA Y SITIOS DE SECRECIÓN

La leptina, un péptido de 167 aminoácidos, que circula como una proteina de 16kDa (kilo-Dalton), y es codificada por el locus *ob* de los

adipocitos del tejido adiposo, ha resultado ser una pieza clave para la compresión de la homeostásis energética (17). Se le puso el nombre de leptina por la palabra griega λεπτος, que significa delgado. En su molécula existe una unión intracadena disulfuro la cual es necesaria para su actividad biológica. Existe, en las distintas especies, una gran similitud estructural; entre la leptina humana y la de roedores, como rata y ratón, la semejanza es de 83-84 %, respectivamente. Desde el descubrimiento de la leptina, en 1994 –95, se ha producido una gran cantidad de investigación, casi toda realizada sobre roedores, y cuyos resultados se han ido comparando a lo que ocurre en humano. Existe una correlación positiva entre sus niveles en plasma y la expresion de su mRNA en adipocitos. Rápidamente se vio la gran correlación positiva entre la masa grasa y los niveles de leptina circulantes, pero no se conoce si existe correlación con triglicéridos u otros metabolitos lipídicos. En todas las especies aumentan sus niveles plasmáticos con la sobrealimentación, y disminuyen en el ayuno, también en humano, pero, sin embargo, hay diferencias de especie en sus niveles plasmáticos. En roedores hay un pico de leptina a las 2-4 horas de haber comido, mientras que en humano se necesita comer abundantemente durante días. En el ayuno, no obstante, disminuye a las 2-4 horas en ambas especies. En roedores la disminución de leptina por ayuno presenta disminución de insulina, hipotermia, hipogonadismo, hipercorticalismo, aunque en humano no es tan clara la hipotermia y no se presenta hipercorticalismo. En humano no parece tan evidente la deplesión simpática en estado de ayuno. Las causas de esas diferencias de especie no se conocen pero apuntan a diferentes acciones fisiológicas.

Los obesos, al tener mucha masa grasa, poseen niveles altos de leptina aunque presentan resistencia a ella, como veremos al referirnos a los receptores.

En principio se pensó que solamente se secretaba la leptina en los adipocitos, pero actualmente se sabe que el músculo esquelético, la placenta, y la pared gástrica, también la secretan, además del epitelio mamario (18, 19).

En la placenta se secreta como una hormona placentaria más, y es muy importante regulando la adiposidad materna y fetal. Se cree que en el feto la leptina regula la hematopoyesis y la angiogénesis

(1, 17). En placenta la leptina incrementa con la insulina, los glucocorticoides y la hipoxia. En músculo esquelético se ha visto que la infusión de glucosamina, glucosa o lípidos aumenta la leptina, cosa que también se produce en el tejido adiposo, por lo cual puede decirse que actúa como un sensor del flujo de nutrientes en ambos tejidos. En el estómago parece implicada en la motilidad, y decrece con la comida y por la colecistoquinina (17).

La existencia de leptina en el epitelio mamario permite que pase al lactante por el calostro de la leche (18).

La regulación de la leptina por los nutrientes está mediada por la insulina. En el ayuno, el descenso de insulina precede a la caída de leptina y, además, todas las adaptaciones metabólicas que se suceden son mediadas por la insulina; como la activación de la gluconeogénesis para disponer de carbohidratos a nivel cerebral, y de ácidos grasos libres en el músculo esquelético y también son causadas, sin duda, por el descenso de insulina el aumento de las hormonas contrareguladoras, como el glucagón, la hormona de crecimiento, y los glucocorticoides o las catecolaminas (19). Además, existe una correlación positiva muy fuerte entre los niveles de insulina y los de leptina. Los diabéticos tienen niveles de leptina muy bajos, y el tratamiento con insulina los sube. La insulina provoca un aumento de leptina *in vitro* (20) e *in vivo* (21).

Los glucocorticoides también aumentan la secreción de leptina directamente sobre el gen *ob*, pero, sin embargo, *in vivo*, en los humanos, el pico de la leptina se corresponde siempre con un descenso en los niveles de glucocorticoides y de ACTH. La testosterona disminuye la leptina, lo cual, junto con la distinta distribución de grasa en la mujer, explica por qué hay más leptina en las mujeres que en los hombres. Las hormonas tiroideas disminuyen la leptina, aunque, *in vivo*, los niveles de ésta, en hipotiroidismo e hipertiroidismo, están sujetos a controversia. No obstante, parece que en el hipotiroidismo suben los niveles de leptina y bajan en el hipertiroidismo (22, 23). Las catecolaminas bajan los niveles de leptina a través de los receptores β adrenérgicos. Todo esto ha sido estudiado en el tejido adiposo. Por último, hay que señalar que en las infecciones crónicas, junto a las grandes cantidades de citoquinas que se producen, aumenta la leptina lo cual explica la pérdida de apetito. Las citoquinas como el factor necrosante de tumores (TNF α) o la interleuquina-I,

producen aumento de leptina plasmática (17). Recíprocamente la leptina tiene una acción estimuladora de la proliferación de los timocitos, y dicha función se inhibe cuando la leptina desciende, como es el caso del ayuno, por ello, en éste, se deprime el sistema inmune.

2.2. RECEPTORES DE LEPTINA

Tartaglia (24) extractó del plexo coroideo, con una estrategia de clonaje, el receptor de la leptina. Tartaglia extractó un receptor que se encontraba en los ratones *db/db*, el hecho de que el receptor de leptina parecía ser el producto del gen *db* y era allí donde había tenido lugar, en estos animales, la mutación por la cual tenían un deficit de leptina biológicamente activa, hizo pensar que existían varias formas isomorfas. Se han encontrado seis formas isomorfas del receptor (Fig 2). Todas ellas tienen un dominio extracelular, uno

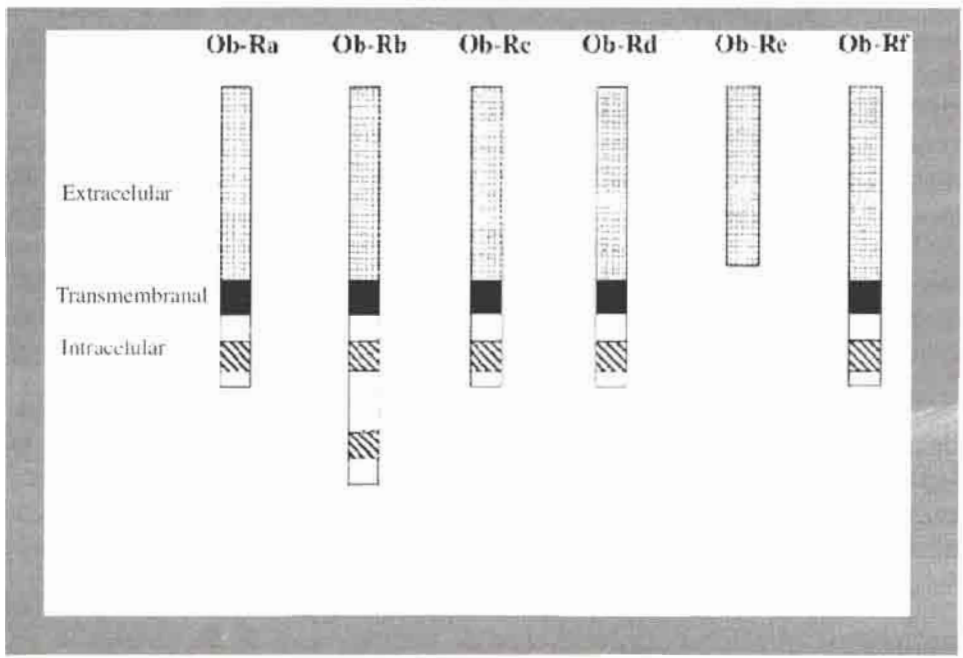

FIGURA 2. *Esquema sintetizado de la estructura de las seis formas isomorfas de los receptores de leptina. Ob-R (receptores del producto del gen ob) numerados de a hasta f. (ver texto).*

transmenbranal y otro intracelular. Estructuralmente, estos receptores pertenecen al grupo uno de los receptores de citoquinas y, una vez activados por su unión a la leptina, emiten el mismo tipo de señales que los receptores de las citoquinas. Y, como ellos , no tienen actividad tirosina - quinasa intrínseca, y activan la janus quinasa (JAK), transmitiendo sus señales con las STAT (señal transductora y activadora de transcripción) (25, 26).

De las seis formas isomorfas la biológicamente activa es el ObRb que es la que tiene un dominio intracelular más extenso (Fig.2). Además, la activación del ObRb, y en menor extensión del ObRa, promueven activación de JAK emitiendo también otras señales diferentes a las STAT, a través de las MAP- quinasas, pero no se conoce la significación que tienen estas diferentes señales sobre la acción de la leptina. El receptor ObRa se encuentra en el plexo coroideo, y también en tejidos periféricos como el endotelio vascular, el riñón, el pulmón, el hígado y las gónadas. Este receptor ObRa parece tener un papel de transportador de leptina bien a través de la barrera hematoencefálica para conducir la leptina al cerebro o a otros tejidos periféricos. La eliminación de la leptina se realiza a través del riñón siendo filtrada por los glomérulos, y degradada por las células renales. Por otra parte, se ha visto que en casos de cirrosis hepática aumenta la leptina circulante, y aunque primero se pensó en la posibilidad de que también en el higado se produjera la degradación de la leptina, hoy conocemos, por cultivo de hepatocitos *in vitro*, que las células hepáticas dañadas son capaces de secretar leptina. Así que el aumento de leptina en la cirrosis debe provenir de la secreción de ésta por los hepatocitos.

El ObRe es un receptor soluble que carece de dominio transmenbranal e intracelular (27), podría tener como misión transportar la leptina en plasma, puesto que circula unido a proteinas. Se conoce muy poco de las otras formas isomorfas. La leptina se une con alta afinidad al receptor ObRb (del orden nanomolar), y activa la JAK2.

Las mutaciones del receptor de la leptina producen diversos fenotipos de obesidad según el tipo de mutación, y de la secuencia en que se produce. De todos ellos el más estudiado ha sido el *db/db*, que como el *ob/ob*, presenta un fenotipo con obesidad, hipogonadismo, hipotermia e hipercorticalismo, ademas de diabetes. Sin embargo,

hay que señalar que mutaciones en locus *ob* o en *db* se han encontrado muy pocas en humano. De la mutación *ob*, tan sólo fue descrita en 1997 una familia paquistaní y otra turca consaguíneas ambas (28, 29) y de la mutación *db* en el receptor tan sólo se ha encontrado una familia marroquí (30). Además en estos mutantes humanos su fenotipo presenta hipogonadismo, disminución de hormonas tiroideas a través del decrecimiento del TSH y disminución de la hormona de crecimiento, como sucede en los mutantes roedores , pero no presentan, como ellos, ni hipercorticalismo, ni hipotermia. De estas acciones neuroendocrinas provocadas por la falta de leptina hablaremos más adelante, pero hay que decir que, actualmente, no se conocen las causas de las diferencias endocrinas de especie en estas mutaciones que acabamos de exponer.

La mutación *db* conduce a un truncado receptor ObRb sin embargo, la forma ObRa es normal, aunque no es capaz de activar JAK-STAT.

Existen, en roedores, otros mutantes del receptor como el *fa/fa*, cuya mutación la presenta en el dominio extracelular, o el Koletsky, en rata, que no expresa ninguna forma isomorfa de receptor.

Para terminar lo concerniente a receptores, recordaremos que hemos dicho que los obesos tienen mucha leptina circulante debido a poseer una gran masa grasa, pero que presentan resistencia a ella. Actualmente, aún no se conocen exactamente las causas. Esta resistencia podría producirse en la secreción de leptina, en su transporte, por alteración en sus receptores o en las señales postreceptor. Como veremos a continuación, al tratar de las acciones de la leptina, sus acciones mas importantes se efectúan a través del cerebro, debido a ello se ha estudiado mucho si la resistencia a la leptina se produciría por una alteración del transporte cerebral. Este se verifica a través de la barrera hematoencefálica y parece que el receptor ObRa tiene un papel en ello. Sin embargo, en mutantes Koletsky, que no expresan ningún receptor, se ha encontrado leptina en cerebro. Lo que hace pensar que también por difusión, por transcitosis, pasa la leptina al cerebro como otras grandes moléculas. No obstante, para estudiar si esta alterado dicho transporte, en casos de resistencia a la leptina, se establece en los animales el cociente leptina plasmática /leptina del liquido cefalorraquídeo. Dicho cociente está disminuido

en el mutante *fa/fa* y en el Koletsky. El estudio de este cociente ha llevado recientemente a algunos autores, a pensar que podría haber leptina en cerebro (31), pero nunca se ha encontrado. Contrariamente, sus receptores están ampliamente extendidos en el núcleo arcuato y en el hipopotalámo hipofisotropo como veremos.

Los estudios de transporte han mostrado, también, que en algunos modelos de obesidad la resistencia a la leptina se manifiesta cuando la leptina se inyecta en la periferia, y no cuando se da intracerebralmente como es el caso del mutante *ob/ob* y en muchos otros. Sin embargo, en otros, como el "raton amarillo", el cual presenta un bloqueo de acción de la leptina a nivel cerebral, la resistencia a la leptina se manifiesta cuando se da periféricamente, y también cuando se da intracerebralmente. Parece pues, que un mal transporte cerebral de leptina podría jugar un papel en su resistencia.

Pero además existe un supresor de citoquinas, la proteina SOCS-3 (32) que se expresa en cerebro y que inhibe las acciones de la leptina, la cual podría también estar implicada en su resistencia. Esta proteína es inducida en el núcleo ventromedial y arcuato del hipotálamo cuando se da leptina. Sin embargo, hay que señalar que podrían regular la resistencia las alteraciones de las señales postreceptor lo cual no se ha estudiado, y tampoco se sabe si la insulina y los glucocorticoides, que estimulan su secreción, juegan algún papel en la resistencia.

2.3. ACCIONES DE LA LEPTINA

Hay razones anatómicas y funcionales para pensar que las más importantes funciones que tiene la leptina, y que vamos a enumerar, las realiza a través del cerebro. Las inyecciones intracerebrales de leptina activan neuronas en el núcleo arcuato, ventromedial y dorsomedial del hipotálamo, los cuales tienen circuitos neuronales implicados en el control del apetito. El receptor ObRb está en ellos colocalizado con STAT-3 (el metabolito señalizante fosforilado), y también con neuropéptidos mediadores de la acción de la leptina, como es el neuropéptido Y (NPY), y la proopiomelanocortina (POMC), de la cual trataremos más adelante. Además, la inyección de leptina intraventricular cerebral inhibe más el apetito, y más

rápidamente, que la inyección periférica, tanto en mutantes hiperfágicos, como en animales normales. Verdaderamente, el descubrimiento de la leptina ha sido clave para la comprensión de la interacción entre el almacen de grasa periférica y los núcleos hipotalámicos que regulan la conducta de comer. Pero antes de pasar a exponer las acciones de la leptina regulando el balance energético a través del cerebro, vamos a exponer sus acciones sobre la remodelación ósea y también las que ejerce sobre el hipotálamo hipofisotropo. Nos abstendremos de pormenorizar sus acciones en periodo fetal, que ya fueron mencionadas con anterioridad (1) y no constituyen el tema a tratar.

2.3.1. **Acciones sobre la masa ósea y el hipotálamo hipofisotropo**

2.3.1.1. *Acciones de la leptina sobre el sistema esquelético*

En el tejido esquelético, la leptina parece implicada en la remodelación de la masa ósea. En los mamíferos existe un equilibrio entre la reabsorción de los huesos y la síntesis proteica *de novo*, lo cual permite que la masa ósea permanezca estable por largos periodos de tiempo; en la mujer desde la pubertad hasta la menopausia. Las células tipo que controlan las funciones de reabsorción y nueva síntesis proteica son, respectivamente, los osteoclastos y los osteoblastos (33). Pronto se vio que dicha remodelación se producía en prácticamente todo el sistema esquelético a la vez, lo cual apunta a un control endocrino.

Los osteoclastos están fundamentalmente bajo el control de los estrógenos, su deprivación favorece la reabsorción, con pérdida de masa ósea –osteopenia- y fragilidad ósea –osteoporosis - como sucede en la menopausia femenina.

Indudablemente, esta remodelación ósea, como ocurre con la regulación de los grandes sistemas en los mamíferos, es conjuntamente autocrina/ paracrina y endocrina. Los osteoclastos estan regulados, además de por los estrógenos, por las secreciones del paratiroides, por la calcitonona, y también por la interleuquina-6. La regulación de ellos ha sido más estudiada que la de los osteoblastos,

células madre, como se ha indicado, reguladoras de la síntesis proteica. Pronto se observó que los mutantes *ob/ob* obesos, hiperfágicos, con hipogonadismo y que carecían de leptina, tenían una masa ósea fuerte, además de gran peso corporal, e infertilidad. Todo ello hizo pensar que quizá el peso corporal, las gónadas y la masa ósea podían, de alguna manera, estar regidos por la misma hormona, y se pensó en la leptina. Hoy sabemos que dando leptina a estos ratones *ob/ob*, con masa ósea fuerte, se provoca osteopenia, cosa que también se produce dando leptina a ratones normales. La acción de la leptina sobre la remodelación de la masa òsea parece efectuarse regulando la función de los osteoblastos. Pero los osteoblastos no tienen receptores de leptina, y la acción se efectúa a través del cerebro. La osteopenia que producen las inyecciones de leptina es más intensa, y se manifiesta más repidamente si se utiliza una vía intraventricular cerebral. Se han hecho experimentos tratando de mostrar si la vía que sigue la leptina modulando la masa ósea es la misma en cerebro que la seguida en su regulación del balance energético. Para ello se inyectaron metabolitos mediadores de la leptina en la homeostasis energética, como por ejemplo, el neuropéptido Y (NPY) que, como veremos al hablar del control del balance energético, es antagonista de la leptina y sube cuando la leptina baja. Se encontró, no obstante, que las dosis de NPY bajaban y no aumentaban la masa ósea, luego no actúa la leptina por dicha vía cerebral en cuanto a su acción sobre la masa ósea. También se experimentó para averiguar si la adiposidad, o el hipercorticalismo, que presentan estos ratones obesos *ob/ob* podrían mediar alguna acción sobre el reforzamiento de los huesos, pero no se encontró ningún resultado positivo. No obstante, dando dosis pequeñas de leptina intraventriculares en el cerebro, las cuales no aumentaban los níveles de leptina en plasma, se disminuía la masa ósea. Parece establecido que la leptina regula la remodelanción de la masa ósea actuando sobre la función de los osteoblastos, pero no físicamente, sino a través de una ruta cerebral que hoy desconocemos (33). La pregunta que surge es ¿para qué un factor endocrino que restrinja la masa ósea? y para contestar hay que recordar lo que sucede en niños con la llamada osteopetrosis. Estos niños con una masa ósea muy potente terminan por tener disminuida la médula ósea, y por consiguiente, graves alteraciones de la hematopoyesis, que junto a la pérdida de cal que presentan, termina siendo letal.

2.3.1.2. *Acciones neuroendocrinas de la leptina*

En la descripción de las alteraciones que presentan los roedores obesos mutantes *ob/ob* y *db/db*, así como cuando se describen las alteraciones que se encuentran en el ayuno prolongado, se enumeran los siguientes desequilibrios hormonales: hipogonadismo, hormonas tiroideas disminuidas, hormona de crecimiento, y también hipercorticalismo. Todo ello junto con depresión en el sistema simpático, hipotermia y depresión del sistema inmune. Y hoy conocemos que como sucede en el núcleo arcuato hipotalámico existen los receptores ObRb de leptina biológicamente activos profusamente extendidos en el hipotálamo hipofisotropo, o sea, en el dominio hipotalámico cuyas neuronas secretan las hormonas hipotalámicas que a su vez estimulan los distintos axis endocrinos. Por consiguiente, las alteraciones hormonales observadas a nivel periférico son debidas a la existencia de dichos receptores en las neuronas específicas. En el axis corticosuprarrenal, en roedores y no en humanos, se produce por la falta de leptina (ayuno o mutantes obesos) una hipersecreción de CRH, hormona hipotalámica corticotropa, que producirá un aumento de la correspondiente hormona hipofisaria ACTH, y que finalmente, provoca en la corteza suprarrenal la hipersecreción de corticoides. En los otros axis gonadal, tiroideo y somatotropo, la falta de leptinas produce una disminución de las correspondientes hormonas hipotalámicas: TRH en el axis tiroidea y GHRH en el somatotropo, lo que provoca, respectivamente, una hiposecreción en la pituitaria de hormona tirotropa (TSH) y, posteriormente de hormonas tiroideas, y una disminución de secreción de hormona de crecimiento (GH), potenciada, en este caso, por el aumento provocado del somatostatin (SS. hormona inhibidora del axis somatotropo). En el axis gonadal , aunque se conoce que la falta de leptina produce hipogonadismo, tanto en roedores como en humanos, en el momento actual no está claro si la leptina actúa a nivel hipotalámico o a nivel periférico. No se han encontrado receptores de leptina en las neuronas que secretan la hormona hipotalámica gonadal (GnRH) pero existen receptores de leptina en las gonadas (17). Así mismo, se sabe que la leptina interviene en la maduración del axis gonadal porque en la pubertad los picos de leptina preceden al aumento que se produce en hormonas gonadales, testosterona o estradiol, y se sabe que las inyecciones de leptina adelantan la pu-

bertad en roedores pero existen muchas lagunas de conocimiento sobre cómo actúa realmente la leptina en este axis (34).

Antes de pasar a exponer la regulación que ejerce la leptina sobre el balance energético hay que señalar que la leptina activa el sistema simpático, probablemente a través de sus receptores en el núcleo ventromedial del hipotálamo que es un centro del simpático. Contrariamente en el ayuno, la disminución de leptina deprime el sistema simpático. Todo ello sugiere que la leptina está implicada en las alteraciones cardiovasculares y renales que acompañan a la obesidad.(35). También se produce una depresión del sistema inmune por la falta de leptina en el ayuno, de acuerdo con su acción proliferativa sobre los timocitos encontrada en estudios *in vitro* (17) y al hecho comprobado de que la leptina aumente a la vez que las citoquinas en las infecciones crónicas (38, 37) (Tabla I).

TABLA 1. *Resumen de las acciones de la leptina en el hipotálamo hipofisotropo.*

ACCIONES NEUROENDOCRINAS DE LA LEPTINA A NIVEL CEREBRAL
Axis corticosuprarrenal
Axis gonadal
Axis tiroideo
Axis somatotropo
Sistema nervioso autónomo

2.3.2. Papel de la leptina en el balance energético: adaptación al ayuno

Hemos mencionado anteriormente que el neuropéptido orexigénico más potente y con un papel más fisiológico es el neuropéptido Y (NPY) y ha sido el más estudiado (38). Su secreción se produce en las neuronas del núcleo arcuato cuyas fibras se prolongan hasta el núcleo hipotalámico paraventricular donde se almacena su secreción. Pronto se conoció que roedores inyectados con este péptido comienzan a comer, se abre su apetito, aún después de haber comido abundantemente. La insulina y la leptina bloquean su secreción (1). Por ello el descubrimiento de la leptina llevó a pensar que la regulación del apetito, que ésta ejerce, lo haría a través del NPY, como así sucede. En la figura 3 está representado cómo se creyó hasta los años 1997-98 que la leptina, a través del cerebro, regulaba la conducta de comer (39). Los corticoides y la insulina estimularían en la célula grasa, en el adipocito, la secreción de leptina que por vía plasmática llega al cerebro y, fijándose en sus receptores específicos, inhibirían la expresión de NPY en las células del núcleo arcuato que lo producen. A su vez, y probablemente a través del núcleo ventromedial, activarían el sistema simpático. Todo ello cerraría el apetito como consecuencia de la vivencia cerebral de un estado de saciedad. En la fig 3 está además representado que en esas circunstancias de llegada de leptina a nivel central, la reproducción es adecuada, porque no existe inhibición del axis gonadal. En esas circunstancias se produciría a continuación la inhibición de la secreción de insulina pancreática, probablemente por vagotonia, y al llegar menos insulina a la célula grasa disminuiría la secreción de leptina, llegando menos al cerebro, lo cual provocaría el fenómeno contrario al descrito anteriormente. Activación, entonces, en el núcleo arcuato de la expresión del neupeptido. Y el cual abriría el apetito y depresión del sistema simpático, siendo la vivencia cerebral de hambre. A continuación, el cambio efectuado en el sistema nervioso autónomo estimularía la secreción de insulina con lo cual volvería a repetirse el ciclo.

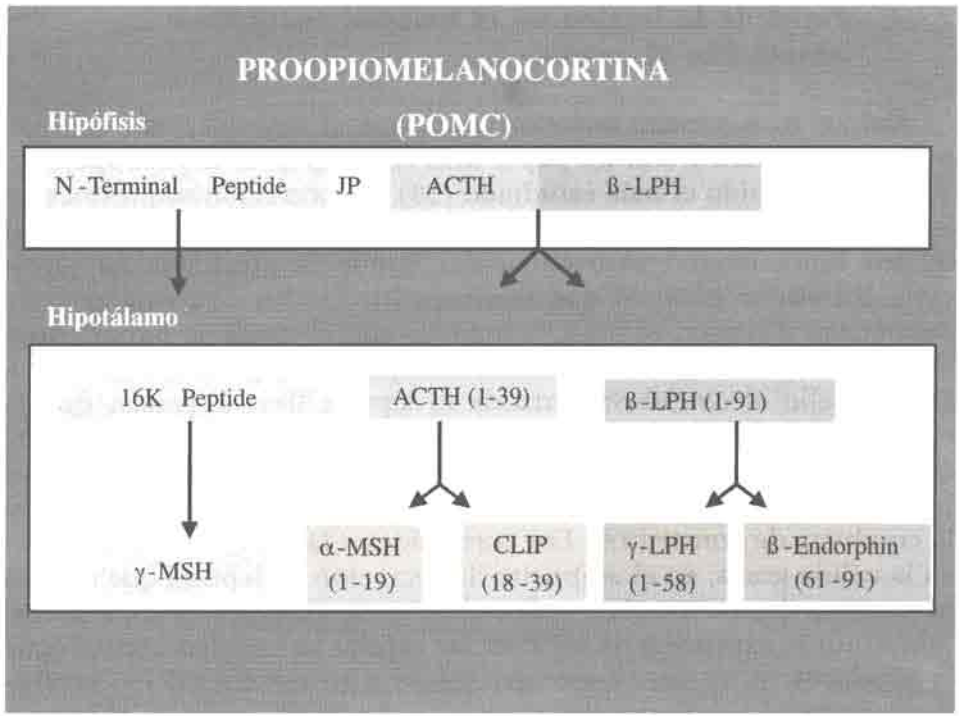

FIGURA 3. *Esquema de la degradación por proteolisis de la pro-proteína Proopiomelanocortina (POMC) y de los péptidos a que da lugar en hipófisis y en hipotálamo.*

También se representa cómo la leptina llega al riñón y al hígado para degradarse en el primero, puesto que en ambos existen receptores ObRa. Todo ello está hoy totalmente ratificado, y esta ruta central de la leptina, que tiene como mediador cerebral al NPY, es cierta, pero actualmente, a partir de 1999 aproximadamente, se ha complicado con el establecimiento del llamado Sistema Melanocortina Central o Cerebral del cual hablaremos a continuación.

Hay que señalar pues, que el papel de la leptina en la homeostasis energética es, fundamentalmente, la de adaptar el organismo al ayuno, desencadenando dicha adaptación por doble vía. Por una parte, comunicando al cerebro dicho estado al restringir su llegada a él, lo cual, finalmente y a través del NPY, abrirá el apetito y por otra parte, la disminución de insulina realizará todas las adaptaciones metabólicas, de las que ya se ha hablado, como activación de la

gluconeogénesis, o secreción de hormonas contrareguladoras, y restricción del gasto de carbohidratos.

2.3.3. **Sistema Melanocortina Central o Cerebral**

Las investigaciones que condujeron al decubrimiento de este sistema tuvieron una doble vertiente. Por una parte, la clínica había descrito la situación de enfermos con deficiencia suprarrenal, con disminución de cortisol, porque no expresaban proopiomelanocortina (POMC) en la pituitaria, que es la gran proteína de la que por proteolisis deriva la hormona corticotropa hipofisaria, el ACTH. Estos enfermos tratados con glucocorticoides suprarrenales curaban su deficiencia, y por consiguiente todas las secuelas metabólicas correspondientes. Pero, posteriormente, se describieron otros enfermos que tenían disfunción corticosuprarenal, también con disminución de corticoides, pero además eran obesos e hiperfágicos. Ello hizo pensar que quizá la molécula POMC se expresaba también en el hipotálamo e intervenía en la regulación del balance energético. Por otra parte, al profundizar en el estudio de la obesidad patológica humana, se vió que el fenotipo del humano obeso no coincidía, excepto en muy pocos casos, con mutantes como el *ob* o el *db,* como anteriormente hemos mencionado, pero, sin embargo, coincidía con un mutante llamado "ratón amarillo" que fue el primero estudiado. Estos animales, como los obesos humanos, son hiperfágicos y obesos, pero tienen un aparato reproductor normal y tampoco presentan alteraciones en el axis corticosuprarrenal. Estos hechos estimularon el estudio en profundidad de dicho mutante.

La primera vertiente de investigación citada sobre esta gran proproteina POMC que tiene 267 aminoacidos, y de los casos clinicos mencionados, condujo a saber que dicha molécula se expresaba, además de en pituitaria, en hipotálamo; exactamente en las neuronas del núcleo arcuato (40), y que los enfermos con deficiencia suprarenal y delgados carecen de su expresión en hipófisis solamente, mientras los que además eran obesos no expresan esta proteina POMC ni en hipotálamo, ni en pituitaria. También se vio que la molécula POMC posee procesamiento postranslacional específico en cada tejido en los que se expresa, lo cual conduce finalmente, por proteolisis, en cada tejido, a distintos péptidos como producto final.

En la pituitartia anterior la molécula POMC es procesada fundamentalmente a ACTH, β-lipotropina y un péptido terminal de 16kDa (40) (Fig 4), pero en hipotálamo, el ACTH, sigue degradándose y da finalmente el péptido corticotropo (CLIP) y la hormona melanocortina (α-MSH) y también prosigue en hipotálamo la degradación del péptido de 16 kDa y de la β-lipotropina (Fig. 4).

Los metabolitos que estimulan la secreción de estos péptidos en los distintos tejidos también son específicos en cada uno de ellos. Las células pituitarias producen ACTH estimuladas por la hormona hipotalámica CRH del correspondiente axis corticosuprarenal, y su secreción es inhibida por los glucocorticoides. En el lóbulo pituitario

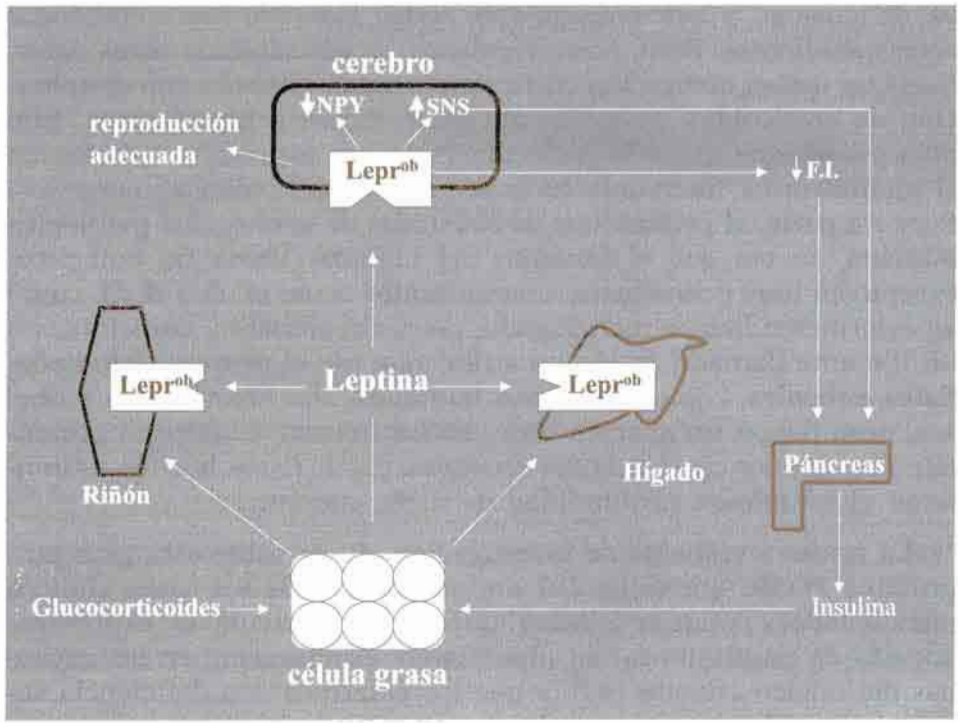

FIGURA 4. *Esquema de la ruta cerebral establecida hasta los años 1995-98, por la cual la leptina fijándose a receptores específicos (Lepr ob) provoca la disminución de la expresión del neuropéptido Y (NPY) a la vez que activa el sistema simpático (SNS) provocando respectivamente el cierre del apetito, y la inhibición en páncreas de insulina. Esquema sintetizado según Bray GA. and York DA. J. Clinical Endocrinol. Metab. (1997).*

intermedio la secreción es estimulada por la dopamina, pero en el hipotálamo estimulan la secreción de los péptidos correspondientes: esteroides sexuales, glucocorticoides, opiáceos y neurotransmisores como la dopamina o el ácido γ -aminobitírico, además del CRH y el NPY.

La adrenalectomia, que regula al alza el POMC en pituitaria por la deprivación de corticoides que produce, puede hacer lo contrario en hipotálamo. Se vio, además, que las neuronas que expresan POMC en el núcleo arcuato son una diana para la leptina porque tienen receptores específicos de ella. Por ello el aumento de leptina incrementa la expresión de POMC, y finalmente la hormona melanocortina (αMSH) la cual era ya conocida como un potente anoréxico. Así que la αMSH es la principal mediadora de las acciones de inhibición del apetito que ejerce la leptina a nivel cerebral, aunque paralelamente se produzca también una inhibición de las neuronas vecinas que expresan NPY, como se ha indicado. Ello explica que las inyecciones de leptina también inhiban el apetito en roedores que no expresan en su hipotálamo NPY (17).

Por otra parte, se detectó toda una familia de siete receptores específicos para los distintos derivados de la proopiomelanocortina (POMC) y que fueron designados como melanocortin-receptores (MCR) y numerados de uno a siete. Se han clonado.

El MCR1 se ha encontrado en los melanocitos de la piel y es el responsable, una vez activado por la llegada de αMSH, de la secreción de melanina. Mutaciones de MCR1 cambian la intensidad del color de la piel. El MCR2 es el receptor del ACTH y su activación por la llegada de éste produce en la corteza suprarrenal los corticoides. El MCR5 se encuentra en glándulas exocrinas sebáceas y activado produce el sebo y lubrificación, por último, los MCR3, y sobre todo el MCR4, son los receptores muy extendidos en el núcleo arcuato y que activados, por la llegada de αMSH, producirán la inhibición del apetito. Sobre todo el MCR4 es muy importante para la regulación del balance energético. Además, en humano, se han encontrado bastantes casos de mutaciones de este receptor con las consiguientes consecuencias de hiperfagia y obesidad. Las mutaciones de MCR1, MCR2 Y MCR5. causan, respectivamente, alteraciones de pigmentación , deficiencia corticosuprarrenal o alteración en secreciones sebáceas.

El estudio de los mutantes ratones amarillos ("yelow mouse") mostraron que estos animales presentaban una sopreexpresión indiscriminada de una proteina llamada *agouti* (AGRP, proteina relativa agouti), péptido de 131 aminoácidos, que normalmente sólo se encuentra en el folículo piloso, y alli antagoniza la acción de la hormona melanocortina (αMSH) fijándose a su receptor MCR1, y regulando por ello la producción de melanina, que, como se sabe es estimulada por la αMSH en los melanocitos. Por ello estos mutantes, que poseen tanta cantidad de AGRP, son amarillos en lugar de negros. Pero además son obesos porque expresan mucha AGRP en el núcleo arcuato, y allí antagonizan también la acción inhibidora del apetito de la αMSH fijándose a su receptor específico en el núcleo arcuato (MCR4), el cual está profusamente extendido en él. Se ha mostrado que la secreción de AGRP se produce en el núcleo arcuato en las mismas neuronas que secretan neuropéptido Y (NPY). Estas neuronas coexpresan ambas secreciones, y son llamadas neuronas NPY/AGRP. Ambas secreciones son orexigénicas, abren el apetito. Actualmente se han conseguido ratones transgénicos que sopreexpresan AGRP, y que tienen las mismas características que el mutante amarillo; son obesos, y, por supuesto, amarillos, porque antagonizan los efectos de la αMSH bloqueando los receptores MCR1, MCR3 y MCR4. Así la llegada de leptina al cerebro inhibe el apetito por dos vías: decreciendo en las neuronas NPY/AGRP la expresión de NPY y de AGRP a la vez que activa la expresión de POMC que finalmente produce αMSH (neuronas POMC/αMSH) (40, 41).

En el ayuno se producirá la situación inversa, la no llegada de leptina al cerebro entimulará las neuronas NPY/AGRP provocando la secreción de potentes substancias orexigénicas como el NPY y el AGRP, lo cual producirá la apertura del apetito. Pero en este caso del ayuno la inhibición de αMSH, potente anorexigénico, e indudablemente mediador de la acción de la leptina, está doblemente asegurada, ya que la hipersecreción de AGRP, que se produce conjuntamente al NPY, bloqueará los receptores MCR4 específicos en el cerebro de la acción del αMSH (Fig.5). Este sistema muestra que la leptina parece tener como acción fundamental, a nivel cerebral, la adaptación al ayuno. Todo ello constituye el llamado Sistema Melanocortina Central o Cerebral y está resumido en la Tabla 2.

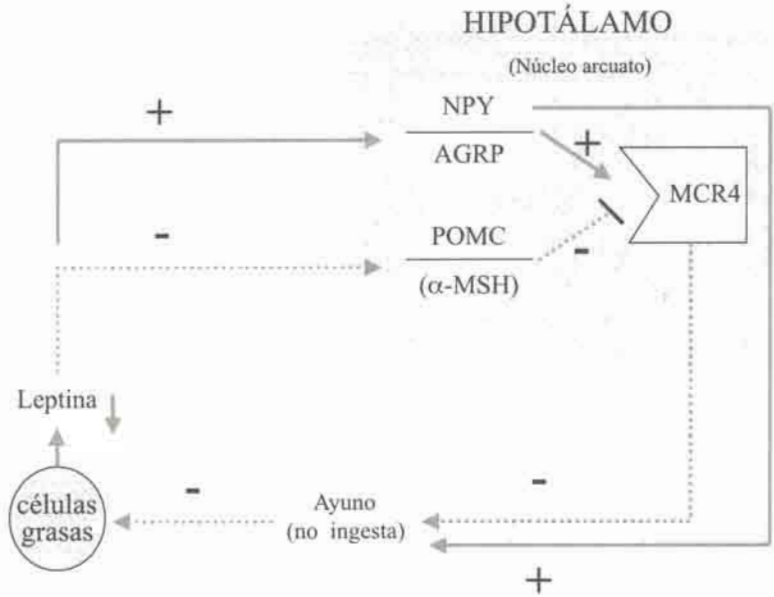

FIGURA 5. *Esquema de la ruta seguida en cerebro para abrir el apetito en situación de ayuno, con niveles de leptina disminuidos y a través del establecido Sistema Melanocortina Central o Cerebral.*

NPY/AGRP neuronas en núcleo arcuato que coexpresan neuropéptido Y (NPY) y proteina *agouti* (AGRP), POMC/α-MSH neuronas que expresan proopiomelanocortina (POMC) y que por proteolisis dan hormona melanocortina (α-MSH.). MCR4 receptor específico en el núcleo arcuato de la hormona α-MSH.-inhibición, + activación , ... ↓ inhibición, — ↑ activación

Hay que señalar, pues, que la llegada o no llegada de leptina a nivel central hace vivir al cerebro un estado de saciedad o de ayuno respectivamente, y todo ello como reflejo, además, de la masa grasa periférica.

Hay que recordar aquí que, como acabamos de exponer, en estado de ayuno, por las acciones de la leptina a nivel cerebral en el hipotálamo hipofisotropo, se restringen los axis endocrinos gonadal,

TABLA 2. *Principales hechos que constituyen el llamado Sistema Melanocortina Central o Cerebral.*

SISTEMA MELANOCORTINA CEREBRAL

-La Pro-proteína POMC produce en hipotálamo α-MSH y en el hipotálamo existen profusamente sus receptores MCR4.

-En las neuronas del núcleo arcuato coexisten las que expresan NPY y las que expresan AGRP (neuronas NPY/AGRP)
AGRP se une a receptores MCR4 bloqueando la acción de α-MSH.

-La leptina en el núcleo arcuato inhibe las neuronas NPY/AGRP y activa las POMC/α–MSH,provocando la disminución del apetito.

-En el ayuno la restricción de leptina activa las neuronas NPY/AGRP e inhibe las POMC/α–MSH, además el aumento de AGRP bloquea los receptores MCR4 de la hormona a-MSH; asegurando , por doble vía, la apertura del apetito..

Hormona melanocortina (αMSH) es el mediador de la inhibición en cerebro de la conducta de comer que produce la leptina. NPY/AGRP neuronas hipotalámicas que coexpresan neuropeptido Y y proteína *agouti (AGRP)*. POMC/αMSH neuronas del núcleo arcuato que expresan proopiomelanocortina (POMC) que por proteolisis da αMSH. MCR4 receptor especifico en el núcleo arcuato de αMSH (ver texto).

tiroideo y somatotropo, así como la termogénesis, provocando hipotermia y se adapta el metabolismo, a través de la insulina, restringiendo el uso de carbohidratos. Además, se deprime el sistema inmune, todo lo cual, indudablemente, conduce a una restricción de energía global como respuesta y adaptación al déficit alimentario. Todo ello dirigido a salvaguardar la supervivencia.

3. RECIENTES INVESTIGACIONES SOBRE LA POSIBILIDAD TERAPÉUTICA DE LA CAQUEXIA

En este momento, después de toda la ingente investigación realizada sobre la leptina y sus acciones desde su descubrimiento, se puede afirmar que la leptina es una citoquina. Efectúa sus acciones fijándose a receptores estructuralmente iguales a los de citoquinas y que emiten señales postreceptor idénticas. Además se secreta la leptina, junto a otras citoquinas, en las infecciones crónicas. A su vez la falta de leptina deprime el sistema inmune e inyectada lo restablece por su acción estimuladora de la proliferación de los timocitos. Se puede, pues, afirmar que la leptina es una citoquina perteneciente a la familia de la interleuquina-6.

Por otra parte, existe un problema clínico grave que es el estado caquéctico que se produce en las infecciones crónicas como la artritis reumatoide, la cirrosis hepática, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS) o SIDA, etc., o en estados de malignidad provocados por el cáncer. La caquexia es un devastador estado de malnutrición, con restricción absoluta del apetito, en el cual se consumen finalmente todas las reservas, incluidas la masa muscular, y muchas veces son la verdadera causa de la muerte de estos enfermos. Por ello ha sido muy estudiada con el fin de poder encontrar alguna terapéutica específica y efectiva. Se conoce desde tiempo que en la caquexia existen una enorme cantidad de citoquínas circulantes en plasma, debido al estado de activación en que se encuentra el sistema inmune, y entre ellas también se ha encontrado la leptina. Estas citoquinas se encuentran también en el sistema nervioso central porque la glía también las secreta. Además existe, como hemos dicho, un estado anoréxico intenso con grave perturbación del balance energético, como ocurre en las situaciones en que se inyecta leptina. Estas cuestiones hicieron plantearse a los investigadores que la pérdida de apetito, que se presenta en la caquexia, quizá se desencadena a través del cerebro y siguiendo una ruta similar a la inhibición de la ingesta que produce la llegada de leptina. Es decir, por una ruta en que el mediador es la hormona melanocortina (αMSH), estimulándose en cerebro la expresión de POMC en el núcleo arcuato.

Un modelo experimental muy útil para estos estudios ha resultado ser el que se obtiene inyectando en animales una mezcla de lipopolisacáridos (LPS) extraídos de la pared celular de bacterias gram-negativas (41). El LPS desarrolla en ellos un estado caquéctico muy similar al de las infecciones crónicas, con gran activación cerebral del receptor MCR4 de la hormona αMSH. Con este modelo, se ha podido comprobar que antagonistas de αMSH mejoran el estado caquéctico, y los agonistas lo agravan. En estas investigaciones no se puede utilizar αMSH directamente porque es un antiinflamatorio muy potente y enmascararía el cuadro por disminuir los niveles de citoquinas. El LPS provoca estado caquéctico incluso en animales que no expresan leptina. Muy recientemente, puesto que estas son investigaciones del año 2000-2002. Se está utilizando la proteina *agouti* (AGRP) para bloquear el receptor MCR4 y antagonizar la acción inhibidora del αMSH sobre la ingesta, y se han obtenido buenos resultados incluso de aumento del apetito y ganancia del peso, tanto en animales tratados con LPS, como en animales a los que se había trasplantado un tumor maligno. En este momento hay muchas lagunas de conocimiento al respecto, pero está abierta una línea de investigación que puede resultar muy efectiva en la terapéutica clínica del sindrome caquéctico.

4. CONCLUSIONES Y POSIBLE PROYECCIÓN DE ESTAS INVESTIGACIONES

La leptina es pues, el sensor de la grasa periférica, y transportada al cerebro le lleva el mensaje de saciedad que tiene como acción inmediata la inhibición de la conducta de comer. Contrariamente, la no llegada al cerebro de la leptina, por la disminución de masa grasa, provoca un mensaje de hambre en el cerebro con la consiguiente apertura del apetito. Todo ello acompañado de adaptaciones metabólicas, mediadas por la insulina, y adaptaciones neuroendocrinas tendentes ambas, en caso de ayuno, a restringir el gasto energético. El descubrimiento de la leptina ha sido decisivo para comenzar a entender como se regula el balance energético y ha provocado una verdadera revolución en muchos sentidos.

La leptina es, sin duda, un ejemplo relevante entre los factores endocrinos: citoquinas, factores de crecimiento, neuropéptidos y

hormonas clásicas, que muestran la gran interacción que existe entre los tres sistemas coordinadores de las células: nervioso, endocrino e inmune (42). Su descubrimiento niega la existencia del establecido concepto, en los años 60, acerca del fenotipo "ahorrador" (43), según el cual los mamíferos, a lo largo de la evolución desarrollaron una reserva grasa para ser movilizada. en caso de penuria alimenticia y suplir las necesidades energéticas. Lo que han hecho los mamíferos en la adaptación al ayuno, es habilitar un factor endocrino, la leptina, que restringe la energía gastada al máximo. La reserva grasa sirve entonces, tan sólo, como substrato necesario metabólico para el ahorro de carbohidratos. Finalmente, el descubrimiento de la leptina y sus acciones han mostrado que no solamente el crecimiento es dependiente del balance energético (1) sino la reproducción, la termogénesis, la hematopoyesis y en general todas las funciones esenciales para la supervivencia.

Como hemos expuesto, casi todo lo conocido de la leptina se ha realizado sobre roedores y, a pesar del ingente esfuerzo realizado, existen, actualmente, muchas lagunas de conocimiento. No obstante, cara al futuro parece que hay una vertiente fundamental a investigar que es la posible interacción, a nivel cerebral, entre la leptina y otros metabolitos como la insulina o los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) que también son regulados como ella por el estado nutricional, y que llegan al cerebro como es el caso de la insulina (44), o son secretados en él como los IGFs.

Los factores de crecimiento similares a la insulina tienen además, como la leptina, una correlación positiva alta con el peso corporal (45, 46), son los mediadores de hormona de crecimiento en el crecimiento óseo y están como ella totalmente regulados en su secrecióm por la ingesta (46). Recientemente se ha visto también, que los receptores de los IGFs aumentan a nivel cerebral en casos de malnutrición (47), pero desconocemos cual es su función, y finalmente, ratones transgénicos que sobreexpresan IGF-I, tienen el cerebro más grande ; concordando con la descrita acción de la leptina en el desarrollo cerebral en trabajos de 1999 (48, 49). No obstante, se desconocen totalmente las posibles interacciones cerebrales entre estos metabolitos y la leptina. Creemos que ello podría ser, en el futuro, un campo de investigación interesante que ayudara a esclarecer las muchas lagunas de conocimiento existentes aún en el control del balance energético.

ABREVIATURAS

VMN	Núcleo hipotalámico ventromedial
DMN	Núcleo hipotalámico dorsomedial
ARC	Núcleo hipotalámico arcuato
PMN	Núcleo hipotalámico paraventricular
GHRH	Hormona hipotalámica estimuladora de hormona de crecimiento
GnRH	Hormona hipotalámica estimuladora en hipófisis de gonadotrofinas
TRH	Hormona hipotalámica tirotropa estimuladora en hipófisis de la tirotropina
TSH	Tirotropina; hormona hipofisaria del axis tiroideo
ACTH	Corticotrofina: hormona hipofisaria del axis corticosuprarrenal
GH	Hormona de crecimiento hipofisaria
NPY	Neuropéptido Y
AGRP	Proteína relativa a *agouti*
α-MSH	Hormona melanocortina
POMC	Proopiomelanocortina
MCR 1-6	Receptores específicos de los derivados de POMC
ObR a-f	Receptores especificos de leptina

BIBLIOGRAFIA

(1) PASCUAL-LEONE, A. M. (2001) Regulación del crecimiento: axis GH/IGFs e hipótesis neuroendocrina. *Anal. Real Acad. Farm.* 2001, 67:403-423.

(2) KALRA, S. P.; DUBE, M. G.; PU, S.; XU, B.; HORVATH, T. L.; KALRA, P. S.: Interacting appetite-regulating pathway in the hypothalamus regulation of body weight. *Endocrine Reviews* 20(1):68-100.

(3) BROBECK, J. R. (1946) Mechanism of the developmemt of obesity in animals with hypothalamic lesions. *Physiol. Rev* 26:541-559.

(4) ANAND, B. K.; BROBECK, J. R. (1951) Hypothalamic control of food intake in rats and cats, Yale. *J. Biol Med.* 24:123-146.

(5) MOHR, B. (1840) Hypertrophie der hypophysis cerebri and dadurchbedingter druck auf die hirngrundflache, insbesndere auf die Schnerven, das chiasma deselben und den linkseitigen. *Hirnschenkel Wschr. Ges. Heilk.* 6:565-71.

(6) BABINSKI, M. J. (1900) Tumeur du corp pituitaire sans acromegalie et avec developpement des organes genitaux. *Res. Neurol.* 8:531-33.

(7) FROLICH, A. (1901) Ein fall von tumor der hypophysis cerebri ohne akromegalie. *Wien. Klin. Rund 15*:883-86.

(8) POWLEY, T. L. AND OPSAHI, C. A. (1974) Ventromedial hypotalamus obesity abolished by subdiaphracmatic vagotomy. *Am. J. Physiol.* 226:25-33.

(9) CUENOT, L.: Les races pures et leur combinaisons chez les souris (1905). *Arch. Zool Exp. Gen.* 122:123-32.

(10) BRAY, G. A. AND YORK, D. A. (1979) Hypotalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiological Reviews* 59, 3:719-803.

(11) KENNEDY, G. C. (1953) The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. R. Soc. London Ser. B.* 140:578-96.

(12) HERVEY, G. R. (1958) The effects of lessions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J. Physiol.* 145:336-52.

(13) COLEMAN, D. L.; HUMMEL, K.P. (1969) Parabiosis of normal with geneticaly diabetic mice. *Am. J. Physio.* 217:1298-304.

(14) COLEMAN, D. L. (1973) Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 9:294-98.

(15) PELLEYMOUNTER, M.; CULLEN, M.; BAKER, M.; HECHT, R. *et al.* (1995) Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269: 540-43.

(16) HALAAS, J.; GAJIWALA, K.; MAFFEI, M.; COHEN, S.; CHAIT, B. *et al.* (1995) Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by obese gene. *Science* 269:543-46.

(17) AHIMA, R. S. AND FLIER, J. S. (2000) Leptin *Annu. Rev. Physiol.* 62:413-37.

(18) CASABIELL, X.; PINEIRO, V.; TOMÉ, M. A.; PEINO, R.; DIÉGUEZ, C.; CASANUEVA, F. F. (1997) Presence of leptin in colostro and /or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82:4270-73.

(19) BADO, A.; LEVASSEUR, S.; ATTOUB, S.; KERMOGANT, S.; LAIGNEAU, J. P. *et al.* (1998) The stomach as a source of leptin. *Nature* 393: 684-88.

(20) KOLACZYNSKI, J. W.; NYCE, M. R.; CONSIDINE, R. V.; BODEN, G.; NOLAN, J. J.; HENRY, R.; MUDALIAR, S. R.; OLEFSKY, J. AND CARO J. F. (1996) Acute and chronic effect of insulin on leptin production in human. Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 45:699-701.

(21) SALADIN, R.; DE VOS, P.; GUERRE-MILLO, M.; LETURQUE, A.; GIRARD, J.; STAELS, B.; AUEWERS, J. (1995) Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 377:527-29.

(22) PINKNEY, J. H.; GOODRICK, S. J.; KATZ, J.; JOHNSON, A. B.; LIGHTMAN, S. L. *et al.* (1998) Leptin in the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clin. Endocrinol.* 49:583-88.

(23) ESCOBAR-MORREALE, H. F.; ESCOBAR DEL REY, F.; MORREALE DE ESCOBAR, G. (1997) Thyroid hormone influence serum leptin concentration in the rat. *Endocrinology*, 138:4495-88.

(24) TARTAGLIA, I.; DEMBSKI, M.; WENG, X.; DENG, N.; CULPPER, J. *et al.* (1995) Identification and expression cloning of a leptin receptor. *Cell* 83:1263-71.

(25) TARTAGLIA, L. A. (1997) The leptin receptor. *J. Biol. Chem.* 272:6093-96.

(26) BJORBAEK, C.; UOTANI, S.; DA SILVA, B.; FLIER, J. S. (1997) Divergent signaling capacities of the long and short forms of the leptin receptor. *J. Biol. Chem.* 272: 32686-95.

(27) WANG, M.-Y.; ZHOU, YT.; NEWGARD, C. B.; UNGER, R. H. (1998) A novel leptin receptor isomorf in rat. *FEBS Lett.* 398:87-90.

(28) MONTAGUE, C.T.; FAROOQUI, S.; WHITECHEAD, J. P.; SOOS, M. A.; RAU, H. *et al.* (1997) Congenital leptin deficiency is associated with early onset obesity in humans. *Nature* 387:903-23.

(29) STROBEL, A.; ISSAD, T.; CAMOIN, L.; OZATA, M.; STROSBERG, A. D. (1998) A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat. Genet.* 18: 213-15.

(30) CLEMENT, K.; VAISSE, C.; LAHLOUS, N.; CABROLL, S.; PELLOUX, V. *et al.* (1998) A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392:398-401.

(31) REICHLIN, S., (1999) Is leptin a secretion of the brain? *J.Clinical Endocrinol. Metab.* 84:2267-69.

(32) BJORBACK, C.; ELMQUIST, J.K.; FRANZ, J. D.; SHOELSON, S. E.; FLIER, J. S. (1998) Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistence *Mol. Cell* 1:619-25.

(33) KARSENTY, G. (2001) Leptin controls bone formation through a hypothalamic relay. *Recent Progr. Horm. Res.* 56:401-16.

(34) ROGOL, A. D. (1999) Leptin and Puberty,. *J. Clinical Endocrinol Metab.* 83:1089-90.

(35) HAYNES, W. G.; SIVITZ, W. J.; MORGAN, D. A.; WALSH, S. A.; MARK, A. L. (1997) Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 30:619-23.

(36) GRUNFELD, C.; ZHAO, C.; FULLER, J.; POLLACK, A.; MOSER, A. *et al.* (1996) Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, de ob gene product, in hamstera. *J. Clin.Invest.* 97:2152-57.

(37) JANIK, J. E.; CURTIS, E D.; CONSIDINE, R.V.; PRAGER, H. C.; POWERS, O. C. *et al.* (1997) Intereleuquin-1 a increases serum leptin concentrations in human. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 82:3084-86.

(38) KALRA, S. P.; KALRA, P. S. (1996) Is neuropeptide Y A naturally occurring appetite transducer? *Curr. Opin. Endocrinol. Diab.* 3:157-63.

(39) BRAY, G. A.; YORK, D. A. (1997) Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82:2771-76.

(40) WARDLAW, S. L. (2001) Obesity as a neuroendocrinedisease: lessons to be learned from proopiomelanocortin and melanocortin receptor mutations in mice and men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:1442-46.

(41) MARK, S. L. AND CONE, R. D. (2001) Central melanocortins and the regulation of weight during acute and chronic disease. *Recent Prog. Horm. Res.* 56:359-76.

(42) PASCUAL-LEONE, PASCUAL A. M. (2001) Visión endocrina actual de las interconexiones celulares :la familia de la insulina. Instituto de España. Real Academia de Farmacia Discurso leído en la Sesión del día 13 de diciembre de 2001 para entrada como Académico de Número.

(43) NEEL, J. (1962) Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress". *Am. J. Hum. Genet* 14:353-62.

(44) SCHWARTZ MW., FIGLEWICZ DP., BASKIN DG.WOODS SC., PORTE D.JR. (1992) Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocrine Reviews* 13, 3:387.

(45) RIVERO F., GOYA L., ALÁEZ C., PASCUAL-LEONE AM.,(1995) Effect of undernutrition and diabetes on serum and liver mRNAexpression of IGFs and their bindingp proteins during rat development. *J. of Endocrinology* 145:427-40.

(46) GOYA L., RIVERO F.,MARTIN MA., ARAHUETES R., HERNANDEZ E., PASCUAL-LEONE AM., (1996) Effects of refeeding of undrnourishedand insulin treatment of diabetic neonatal rats on IGFs and IGFBPs. *Am. Physiol.* 371: (*Endocrinol. Metab*. 34) E223-31.

(47) SHOWEN JA., GOYA L., RAMOS S., BUSIGUINA S., GARCIA-SEGURA LM., ARGENTE J., AND PASCUAL-LEONE AM.,(2002) Effects of early undernoutrition on the brain insulin-like growth factor-I system. *J.of Neurochemistry* 14:163-69.

(48) STEPPAN CM.,SWICK AG.,(1999) A role for leptin in brain development. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 256:600-3.

(49) AHIMA RS., BJORBACK C., OSET SY., FLIER IS.,(1999) Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinol.* 140:2755-62.

Anal. Real Acad. Nal. Farm., 2003, 69: 289-302

Artículo original

Inmuno-manipulación del apetito y metabolismo*

BRANT ALAN DE FANTI, EDUARDO MARTÍNEZ-ANSÓ, OSCAR LAMAS LONGARELA, FERMIN MILAGRO YOLDI, Y J. ALFREDO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

Departamento de Fisiología y Nutrición
Universidad de Navarra, Pamplona

RESUMEN

Las terapias actuales para la obesidad están todavía sujetas a algunas limitaciones, por lo que hay una necesidad de investigar nuevas estrategias para el tratamiento de la obesidad. Una idea novedosa es el uso de anticuerpos anti-idiotipo como sustitutos hormonales. Estos anticuerpos anti-idiotipo presentan una configuración química que imita a una región (epitopo) del antígeno inicial (es decir, se asemeja a la estructura de la hormona). Así, los anticuerpos anti-idiotipo pueden mimetizar la estructura de diversas hormonas y desencadenar las señales correspondientes cuando se unen a sus receptores.

Un anticuerpo policlonal contra la región de un anticuerpo monoclonal de la leptina y que, imitan al centro activo de la leptina fue obtenido tras inmunizar ratas Wistar. Para probar si el anti-idiotipo podría también reproducir las funciones de la leptina, se examinaron la ingesta, el peso corporal, y la temperatura rectal en las ratas Wistar en respuesta a la administración intracerebroventricular de dicho anti-idiotipo de la leptina. El anti-idiotipo de la leptina indujo una reducción significativa en la ingesta así como un aumento en la temperatura del cuerpo comparable a la de la leptina. El incremento diario en peso corporal también fue retardado por la administración del anti-idiotipo y la leptina respecto al control.

Estos estudios muestran que el anti-idiotipo de la leptina podía inhibir la ingesta y estimular la termogénesis, reproduciendo las acciones centrales y periféricas de la leptina.

Palabras clave: Balance energético.—Apetito.—Gasto energético.—Obesidad.—Inmunoterapia.— Anti-anticuerpos.—Anti-idiotipos.

---

* Premio Faes-Pharma 2002 de la Real Academia Nacional de Farmacia

SUMMARY

Appetite and energy expenditure metabolism immunomanipulation

Current anti-obesity strategies produce some benefits, but there is a need to investigate new obesity therapies. A novel possibility is to prepare anti-idiotypic antibodies as surrogate ligands/hormones. These anti-idiotypic antibodies carry an internal motif, which imitates an epitope in the antigen (i.e. hormone/ligand). Thus, anti-idiotypic antibodies to several ligands may be able to mimic them in transducing signals upon binding their receptors.

An anti-idiotypic polyclonal antibody against the region of a leptin monoclonal antibody that competitively binds leptin, mimicking the active site structure of leptin was developed. To assay whether this anti-idiotype could also reproduce leptin functions, food intake, body weight, and colonic temperature in male Wistar rats in response to intracerebroventricular administration of the leptin anti-idiotype were asessed. Our leptin anti-idiotype induced a significant reduction in food intake coupled with an increase in body temperature comparable to that of leptin. The gain in body weight was also decreased by the acute administration of the anti-idiotype and leptin vs. the PBS control

Summing up, these studies revealed that the leptin anti-idiotype was able to inhibit food intake and enhance heat production, mimicking leptin's central actions.

Key Words: Energy balance.—Energy expenditure.—Anti-obesity.—Immunotherapy.—Anti-idiotypic.—Antibodies.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es el resultado de un desequilibrio crónico entre el aporte energético y el gasto energético (1). Dado que las terapias farmacológicas actuales presentan ciertas limitaciones, nuevos estudios e investigaciones sobre el tratamiento de la obesidad estan siendo desarrollados.

Una idea novedosa es el uso o la inducción de anticuerpos anti-idiotipo como sustitutos de las hormonas. Estos anticuerpos llevan una «imagen interna» de un epitopo del antígeno externo (es decir, la hormona) (2), de tal forma que los anticuerpos anti-idiotipo producidos que imitan hormonas pueden traducir las señales cuando se unen con sus receptores correspondientes (3). Diversos anticuerpos anti-idiotipo se han probado en inmunizaciones terapéuticas contra varias enfermedades autoinmunes y el cáncer (4) y también anti-

cuerpos anti-idiotipo de la insulina han logrado reproducir algunos de los efectos de la hormona tales como promover la captación de la glucosa en adipocitos (5).

Este estudio tenía como objetivo el desarrollo de un anticuerpo (anticuerpo anti-idiotipo) contra un anticuerpo que se une competitivamente a la leptina, y que potencialmente imita el sitio activo de la leptina (6, 7). La leptina es una hormona derivada de los adipocitos que se libera proporcionalmente a los niveles de grasa corporal (8), que actúa suprimiendo la ingesta y sirve como mediador de un eje endocrino del tejido adiposo-cerebro para la regulación del equilibrio energético (9). La administración de la leptina exógena a algúnos modelos animales de obesidad disminuye la ingesta, aumenta el gasto energético, y provocan una reducción en el peso corporal (10, 11). La mayoría de los casos de obesidad humana se acompañan de niveles elevados de la leptina, que sugieren una resistencia periférica a la leptina (12). Sin embargo, hay evidencia de que la leptina exógena induce una pérdida del peso en algunos individuos obesos con las concentraciones de la leptina endógenas elevadas (13), mientras que en un porcentaje (5-25%) de seres humanos obesos se ha encontrado que presentan niveles bajo-normales de leptina (12, 14, 15). La administración de leptina puede también ayudar a los individuos que siguen un régimen o programa para perder peso en el cual los niveles de la leptina se reducen en el proceso (16). Por otra parte, puede también ser ventajoso para una pequeña población de individuos obesos con deficiencia de leptina (17), apoyando la investigación adicional en el papel potencial de la leptina en el tratamiento de la obesidad humana.

Para probar si nuestro anticuerpo anti-idiotipo con semejanza estructural al sitio activo de la leptina podría también imitar su función, examinamos la ingesta, el peso corporal, y la temperatura rectal en las ratas Wistar en respuesta a la administración intracerebroventricular (i.c.v.) del anti-idiotipo de la leptina.

MÉTODOS

Animales

El estudio se desarrolló en ratas Wistar macho (n=10; 250-325 g con un peso medio de 285 ± 8) de Harlan-Teklad (Barcelona, España) que fueron mantenidas individualmente en jaulas metabólicas con la temperatura controlada (23 ± 1°C) en ciclo luz-oscuridad 12:12-h (luces encendido en 08:00). Salvo que se especifique lo contrario, los animales siempre tuvieron acceso libre a pienso (Harlan-Teklad, Barcelona, España) y agua. Todos los procedimientos fueron realizados según las normas internacionales e institucionales del comité del cuidado de animales vigente en la Universidad de Navarra.

Procedimientos quirúrgicos

Las ratas fueron anestesiadas con ketamina-HCl (75 mg/kg) más xilazina (10 mg/kg) y colocadas en un instrumento estereotáxico (Kopf Instruments, Tujunga, CA). Una cánula guía de calibre 24 (316GC, Plastics One, Roanoke, VA) fue implantada en el cerebroventrículo lateral y asegurada al cráneo con tres tornillos de acero inoxidable (Small Parts inc., Miami Lakes, FL) y cemento craniopláslico (Dentsply, Detrey). Las coordenadas estereotáxicas usadas fueron: AP, -0.8 mm; ML, 1.2 mm con respecto al Bregma; y DV, -3.5 mm de la superficie del cráneo (18). Un estilete de calibre 31 (316DC, plásticos uno) permitió mantener libre el paso la cánula guía cuando la rata no recibía el producto correspondiente. El período de la recuperación después de la cirugía se extendió a 1 semana antes de que las ratas fueran sometidas a una prueba con angiotensina II (ANG II). La ANG II (Sigma, St. Louis, MS) fue disuelta en suero estéril (PBS^+) a una concentración de 20 ng/ml. Se consideró respuesta positiva si los animales aumentaban el volumen de agua bebida en por lo menos 3 ml en un plazo de 20 minutos, que era seguido por una inyección (i.c.v.) de 100 ng ANG II sugiriendo que la colocación de la cánula era correcta. Esta prueba de bebida con ANG II fue realizada antes de cada experimento. A la terminación del estudio una solución del azul de metileno fue inyectada en el

ventrículo, y el cerebro fue extraído del cráneo. La colocación apropiada de la cánula fue confirmada por el aspecto del tinte en el sistema ventricular.

Producción Monoclonal del Anticuerpo.

Para la obtención de los anticuerpos monoclonales, ratones BALB/c adultos fueron inyectados (i.p) con 30 µg del péptido sintetizado de leptina de rata con la secuencia aminoacídica AFSKSCSL-PQTR-GLQKPESL del centro activo junto con un péptido determinante de células T con la secuencia del aminoácido FISEAIIHVLHRS nombrada FISEA (19). Ambos péptidos fueron disueltos en 100 ml de PBS [10 mM fosfato (pH 7.4), 150 mM NaCl], y homogeneizados con 100 ml del adjuvante completo de Freund. Los ratones fueron inyectados dos veces, con intervalos de un mes, con el mismo inmunógeno homogenizado en adjuvante incompleto de Freund. Quince días después de la última inmunización, un ratón (seleccionado en base a los resultados de ELISA) recibió una inyección intravenosa de 30 mg de leptina en 200 µl de PBS, y 3 días después se fusionaron las células NS-1 con las células del bazo para la obtención de hibridomas, según se ha descrito previamente (20). Un anticuerpo monoclonal anti-leptina, denominado 3H10 (IgG_3) producido por hibridomas en cultivo, fue seleccionado y purificado por separación célular y cromatografía en columna de afinidad con proteína A. El hibridoma fue caracterizado por immunoblot de la leptina de ratón (Peprotech EC Ltd., Londres, Inglaterra) así como por ELISA indirecto para caracterizar la especificidad de los anticuerpos.

Producción del Anticuerpo Anti-idiotipo (anti-3H10)

Tres ratas Wistar (machos) fueron inmunizadas con el anticuerpo monoclonal purificado 3H10 de ratón. Una rata seleccionada recibió cinco inmunizaciones a intervalos de 21 días, el primero con el adjuvante completo de Freund y cuatro inyecciones adicionales con el adjuvante incompleto de Freund. El suero fue recogido y los IgG fueron purificados por medio de cromatografía afinidad en columna de proteína G (HiTrapTM, Amersham Pharmacia, Barcelona, España).

Protocolo Experimental

Tres tratamientos fueron asignados al azar a las ratas que respondieron positivamente a ANG II. Los tratamientos eran 0 (PBS^+), 5.0 μg leptina, y 8.0 μg del anticuerpo anti-idiotipo inyectado en el ventrículo lateral. Cada rata recibió al azar uno de los tratamientos en un día dado, seguido por 2 días de recuperación. Para el estudio de la ingesta, cada tratamiento fue administrado dos veces, rotando en un orden semi-aleatorio. Todas las inyecciones fueron realizadas 2 horas después del principio del ciclo de luz (entre 10:00 y 11:00). Los alimentos fueron retirados de las jaulas de los animales a las 09:00. A las 10:00, los animales fueron inyectados en el ventrículo lateral con 4 μl de PBS^+ estéril o un volumen igual de leptina de rata (R&D Systems, Minneapolis, MN) o del anti-idiotipo en PBS^+ usando una cánula inyectora (C316I, Plastics One) atada con un tubo de polietileno (PE-10) a una jeringuilla de cristal de 25-μl (Hamilton). Para cada ensayo el tratamiento fue administrado con una bomba CMA/100 (CMA/Microdialysis) a 1.0 μl/min, después de lo cual la cánula inyectora se mantuvo en el lugar por un 1 minuto adicional para permitir la difusión desde sitio de la inyección, antes de ser substituido por el estilete.

El peso corporal y la ingesta se midieron inmediatamente antes de la inyección. Después de la inyección se permitió nuevamente el acceso de los animales a los alimentos y el alimento no consumido fue pesado otra vez 22 horas más adelante. La medida de la temperatura rectal fue obtenida utilizando un termómetro rectal YSI 400 (Panlab S.L., Barcelona, España) cubierto con vaselina e insertado a una distancia estandardizada (6 cm) hasta que se consiguió una lectura estable. La temperatura basal fue medida durante 60 minutos antes de la administración de tratamientos experimentales y cada 30 minutos durante 300 min post-tratamiento. Para eliminar el aumento en la temperatura relacionado con estrés, las ratas fueron aclimatadas previamente a la inserción rectal del termómetro (1 semana después del estudio de ingesta).

Análisis Estadístico

Los datos se expresan como medias ± S.E.M. Cuando dos medias fueron comparadas, se utilizó la prueba de t de Student. Las comparaciones de más de dos medias se determinaron por análisis de la variación de dos vías (ANOVA). Para las comparaciones entre algunas medias específicas se utilizó la PLSD de Fisher. Se tomó un valor de $P<0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La Figura 1 resume la respuesta con respecto a la ingesta tras la administración de leptina, del anti-idiotipo y de PBS⁺. Las ratas tratadas con PBS⁺ consumieron 17.7 ± 0.6 g de pienso en las 22 horas

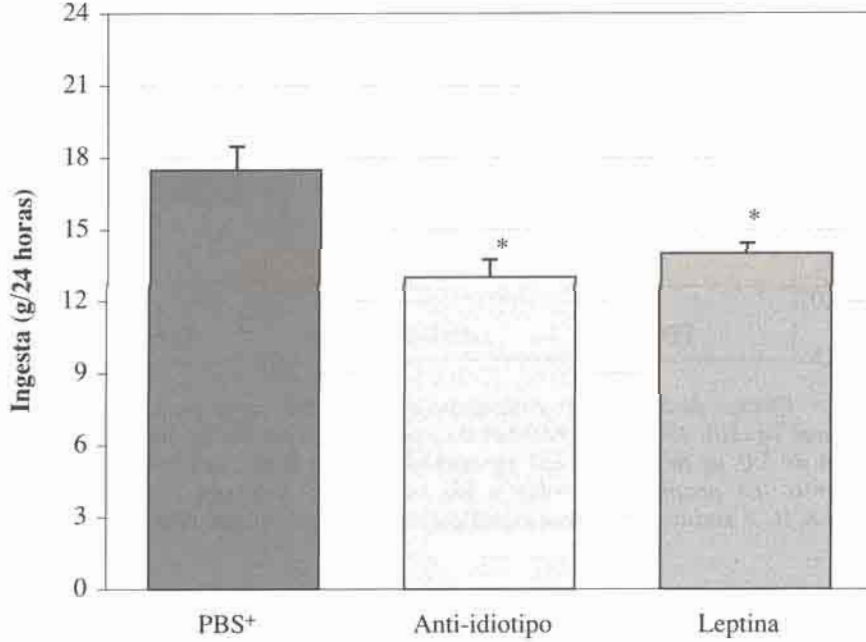

FIGURA 1. *Efectos de la leptina/ anticuerpo anti-idiotipo sobre la ingesta en las ratas Wistar (n=10). El promedio de ingesta (g) 24 horas que seguían a la administración de 5.0 mg de leptina, 8.0 μg anti-idiotipo, o PBS⁺. Las ratas fueron utilizadas como sus propios controles y los valores se expresan como los medias ± S.E.M. * Indica diferencia significativa comparado con PBS⁺ (P<0.05).*

que siguieron a la micro-inyección. La administración de 5.0 µg de leptina inhibió la ingesta en un 22% (P<0.05) mientras que 8.0 µg del anti-idiotipo disminuyó el consumo en un 26% (P<0.05), comparado con las ratas tratadas con PBS⁺.

El aumento diario en peso corporal (Fig. 2) también fue disminuido por el anti-idiotipo (-1.4 %) y la leptina (-1.1 %) frente al control que aumentó (+1.3 %).

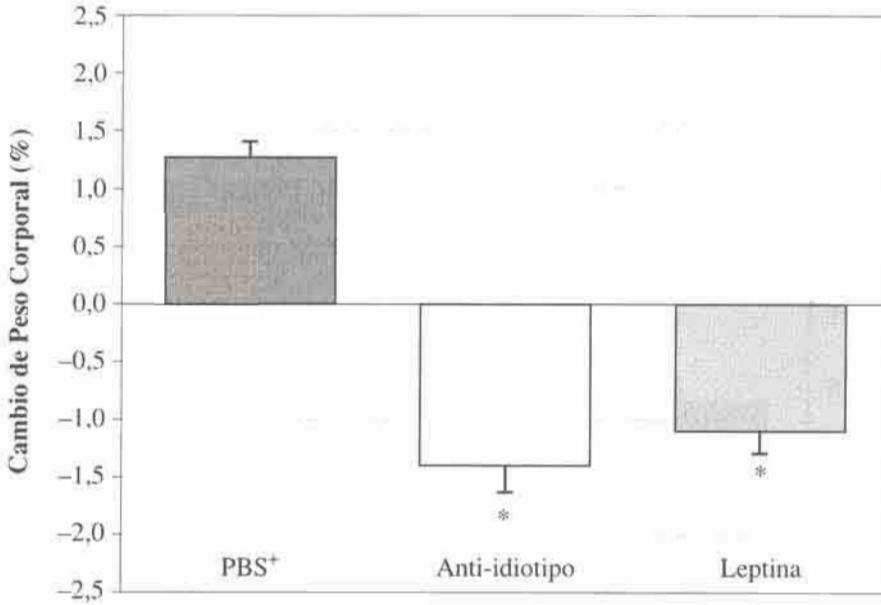

FIGURA. 2. *Efectos de la leptina/ anticuerpo anti-idiotipo sobre peso corporal en las ratas Wistar (n=10). Los % del cambio en peso corporal a las 22 horas de la administración de 5.0 µg de leptina, 8.0 µg anti-idiotipo, o PBS⁺. Las ratas fueron utilizadas como sus propios controles y los valores se expresan como los medias ± S.E.M. * Indica diferencia significativa comparado con PBS (P<0.05).*

La temperaturas rectal de las ratas tratadas con PBS⁺ se mantuvo entre 37.4 y 37.8°C durante las 5 horas de registro tras la inyección (Fig. 3). La administración (i.c.v.) de 8.0 µg de anti-idiotipo o 5.0 µg de leptina aumentó estadísticamente la temperatura rectal (▲ 1.9 ± 0.11°C y ▲ 1.7 ± 0.12°C, respectivamente) que seguía siendo elevada durante el registro. Para probar si el efecto observado del anti-

idiotipo en la temperatura rectal fue causado por falta de especificidad del anticuerpo, realizamos una prueba de control con un anticuerpo no específico. La administración central de este anticuerpo no afectó la temperatura rectal.

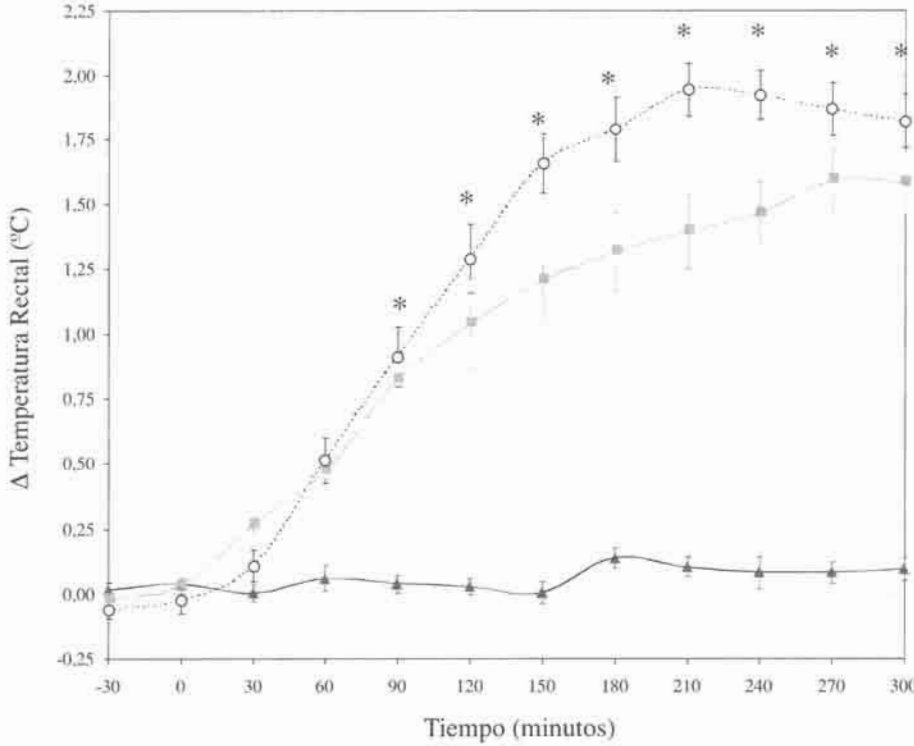

FIGURA. 3. *Efectos de la leptina y del anti-idiotipo administrados centralmente sobre la temperatura corporal en ratas Wistar macho (n=9). La temperatura rectal se determinó 1 hora antes y hasta 5 horas despues de la administración i.c.v. de 5.0 μg de la leptina (■), 8.0 μg del anti-idiotipo (○), o de PBS (▲). Las ratas fueron utilizadas como sus propios controles y los valores se expresan como los medias ± S.E.M. * Indica diferencia significativa comparado con PBS (P<0.05).*

DISCUSIÓN

Los anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos en el dominio variable de otro anticuerpo, es decir el idiotipo, se llaman anticuerpos anti-idiotipos (2-5). Esta región forma el sitio a la que

se une el antígeno y en algunos casos estos anticuerpos anti-idiotipo llevan una imagen del antígeno original (2). Si el antígeno original es una hormona, en nuestro caso leptina, la semejanza estructural (es decir la "imagen interna") se presta para la posibilidad de que el anticuerpo anti-idiotipo pueda también imitar funcionalmente las características fisiológicas de la hormona cuando se une a los receptores celulares. La inmunomanipulación, por lo tanto, representa un manera novedosa de tratar las enfermedades con resultados prometedores. El uso de un anti-idiotipo de la hormona del crecimiento (GH) promovió el crecimiento en las ratas GH-deficientes (21), mientras que los anticuerpos contra adipocitos parecen ser eficaces en el tratamiento de ratas obesas inducidas por la dieta (22).

Nuestros resultados demuestran una reducción inducida por el anti-idiotipo en la ingesta así como un aumento en la producción de calor comparable a la de la leptina. Sintetizada fundamentalmente por el tejido adiposo (23), la leptina es un regulador importante del apetito y del gasto energético con efecto de retroalimentación sobre el cerebro. Se libera a la circulación en proporción a la grasa corporal (8), entrando en el cerebro y actuando sobre el hipotálamo para inhibir la ingesta y para aumentar el metabolismo energético (24, 25). Se ha sugerido que alteraciones en la producción y/o la sensibilidad de la leptina desempeñan un papel en la patogénesis de la obesidad (26), y la leptina exógena es altamente eficaz invirtiendo la obesidad en animales que carecen de leptina funcional (10). Mientras que la obesidad en seres humanos y en la mayoría de los modelos animales se asocia generalmente a altos niveles de leptina circulante y a la resistencia periférica de la leptina (12, 14), recientes pruebas sugieren que hasta el 25% de los individuos obesos tienen niveles bajos de leptina y pueden beneficiarse del tratamiento con leptina (15). Además, los niveles de leptina circulantes caen después de las manipulaciones dietéticas que dan lugar a la pérdida del peso y parecen contribuir a la sensación de hambre (16) y a la habitual recuperación del peso inicial. Un anti-idiotipo de leptina puede ser útil en estas circunstancias donde sería beneficioso la presencia adicional de la leptina. Aunque la leptina exógena podría alcanzar los mismos efectos deseados, el uso de la inmunoterapia podría permitir que los individuos generen su propia leptina, requiriendo solamente inyecciones ocasionales más que inyecciones diarias. Por

lo tanto, una estrategia basada en anti-idiotipos de leptina puede mostrarse ventajosa para el mantenimiento de los niveles de leptina y prevenir el efecto rebote.

Aunque la base teórica para la inmunoterapia está fundamentado (2), es importante precisar que un anticuerpo-vacuna no es mágico. El uso terapéutico de anticuerpos como vacunas es difícil debido a la respuesta contra el agente terapéutico. Es decir, la presentación del antígeno provoca a menudo la inducción de tolerancia a los antígenos contenidos dentro de la vacuna (27).

Un uso más realista del anti-idiotipo de leptina puede ser su utilización como agonista en los estudios funcionales y bioquímicos del receptor de la leptina. El comportamiento y los efectos metabólicos después de la administración intracerebral sugiere que el anti-idiotipo de la leptina podría actuar en las redes neuronales que controlan la alimentación y el equilibrio energético. El desarrollo de nuevas drogas en esta área terapéutica requiere una mayor comprensión de la neuroanatomía y de la neurofisiología subyacentes de los componentes que regulan el apetito y el gasto energético en el cerebro. La caracterización de la neurobiología de la leptina ha proporcionado evidencias para un sistema de transporte específico y saturable, que permite a la leptina cruzar la barrera hemato-encefálico (BBB) y entrar en el cerebro de los roedores y de los seres humanos (28). La entrada reducida de leptina en el cerebro puede ser uno de los mecanismos de resistencia en esos individuos obesos con los niveles de leptina elevados. Así, el anti-idiotipo de la leptina podría facilitar estudios basados en los receptores y proporcionar un mecanismo molecular para explicar la disfunción. Además, como la leptina es una hormona pleitropica, los anti-idiotipos pueden llegar a imitar funciones individuales teniendo en cuenta el estudio de sistemas separados (29).

Este estudio demuestra que la administración central de un anticuerpo anti-idiotipo de leptina podría inhibir la ingesta y aumentar la producción de calor, imitando las acciones centrales de la leptina. La obesidad es cada vez más frecuente y un problema grave de salud. Aunque existen tratamientos disponibles, la pérdida significativa sostenida del peso (5-10 % de peso corporal inicial) es rara, destacando la necesidad de nuevas estrategias eficaces. A

pesar de los pasos rápidos hacia una droga ideal contra la obesidad, el progreso adicional es necesario para incorporar nuevos resultados en la neurobiología del equilibrio energético en intervenciones clínicas. La caracterización de los productos genéticos asociados con obesidad ha revelado nuevos caminos bioquímicos y dianas moleculares para la intervención farmacológica. Un anti-idiotipo de leptina puede ser una herramienta útil en este progreso y estudios futuros pueden demostrar una ventaja en individuos obesos con los niveles de leptina normal-bajos así como esos individuos que estan en un régimen dietético hipocalórico y que desean disminuir el efecto del rebote. Este experimento pone de manifiesto que la leptina y otras moléculas proteicas pueden servir para desarrollar procesos de inmuno-neutralización y producción de anti-idiotipos específicos (30)

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su gratitud por la ayuda material y financiera a la Universidad de Navarra (Linea especial de Nutrición y Obesidad) y al Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. También agradecen a la Real Academia Nacional de Farmacia la concesión del Premio Faes Pharma correspondiente a la Convocatoria de 2002.

BIBLIOGRAFÍA

(1) BRAY, G A. (1987) Obesity—a disease of nutrient or energy balance? *Nutr Rev.* 45:33-43.

(2) PAN, Y.; YUHASZ, S. C. AND AMZEL, L. M. (1995) Anti-idiotipico antibodies: biological function and structural studies. *Faseb J.* 9:43-9.

(3) BRIONES-URBINA, R.; ISLAM, M. N.; IVANYI, J. AND FARID, N. R. (1987) Use of anti-idiotipico antibodies as probes for the interaction of TSH subunits with its receptor. *J. Cell Biochem.* 34:151-62.

(4) TAVARES, L.; RONEKER, C.; POSTIE, L.; FEVEREIRO, M. AND DE NORONHA, F. (1991) Anti-idiotipico antibodies to feline leukemia virus: an approach for retroviral immunization strategies. *Viral Immunol.* 4:5-16.

(5) REILLY, T. M. AND ROOT, R T. (1986) Production of idiotipic and anti-idiotipic antibodies by BALB/c mice in response to immunizations with glucagon, vasopressin, or insulin: supporting evidence for the network concept. *J. Immunol.* 137:597-602.

(6) MARTÍNEZ, J. A.; GARCÍA-GRANERO, M.; FRÜHBECK, G. (1998) Age-related differences in the thermogenic and ponderal effects following the administration of fragment peptides from the rat ob protein. *Regulatory Peptides* 73:83-87.

(7) MARTÍNEZ-ANSÓ, E.; PÉREZ, M. AND MARTÍNEZ, J. A. (1998) Induction of hypothermia, hypoglycemia and hyperinsulinemia after acute leptina immunoneutralization in overnight fasted mice. *Int. J. Mol. Med.* 2:681-3.

(8) FREDERICH, R. C.; LOLLMANN, B.; HAMANN, A. *et al.* (1995) Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *J. Clin. Invest.* 96:1658-63.

(9) BASKIN, D.G.; FIGLEWICZ LATTEMANN, D.; SEELEY, R. J.; WOODS, S. C.; PORTE, D. JR. AND SCHWARTZ, M. W. (1999) Insulin and leptina: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res.* 848:114-23.

(10) HALAAS, J. L.; GAJIWALA, K. S.; MAFFEI M. *et al.* (1995) Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 269:543-6.

(11) HAYNES, W. G.; MORGAN, D. A.; WALSH, S. A.; MARK, A. L. AND SIVITZ W. I. (1997) Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptina. *J. Clin. Invest.* 100:270-8.

(12) MAFFEI, M.; HALAAS, J.; RAVUSSIN, E. *et al.* (1995) Leptina levels in human and rodent: measurement of plasma leptina and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.* 1:1155-61.

(13) HEYMSFIELD, S. B.; GREENBERG, A. S.; FUJIOKA, K. *et al.* (1999) Recombinant leptina for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *Jama.* 282:1568-75.

(14) CONSIDINE, R. V.; SINHA, M. K.; HEIMAN, M. L. *et al.* (1996) Serum immunoreactive-leptina concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 334:292-5.

(15) FAROOQI, I. S.; KEOGH, J. M.; KAMATH, S. *et al.* (2001) Partial leptina deficiency and human adiposity. *Nature.* 414:34-5.

(16) KEIM, N. L.; STERN, J. S. AND HAVEL, P. J. (1998) Relation between circulating leptina concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 68:794-801.

(17) FAROOQI, IS.; JEBB, S. A.; LANGMACK, G. *et al.* (1999) Effects of recombinant leptina therapy in a child with congenital leptina deficiency. *N. Engl. J. Med.* 341:879-84.

(18) PAXINOS, G. AND WATSON, C. (1997) The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. *Academic.* San Diego.

(19) SAROBE, P.; LASARTE, J. J.; GOLVANO, J. *et al.* (1991) Induction of antibodies against a peptide hapten does not require covalent linkage between the hapten and a class II presentable T helper peptide. *Eur. J. Immunol.* 21:1555-8.

(20) MARTÍNEZ-ANSO, E.; CASTILLO, J. E.; DIEZ, J.; MEDINA, J. F. AND PRIETO, J. (1994) Immunohistochemical detection of chloride/bicarbonate anion exchangers in human liver. *Hepatology.* 19:1400-6.

(21) WANG, BS.; ZHANG R. J.; BONA, C. A. AND MORAN T. M. (1994) Promotion of animal growth with a monoclonal anti-idiotipo specific to anti-porcine growth hormone antibody. *Mol. Immunol.* 31:651-6.

(22) FLINT, D. J. (1998) Effects of antibodies to adipocytes on body weight, food intake, and adipose tissue cellularity in obese rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 252:263-8.

(23) ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L. AND FRIEDMAN, J. M. (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 372:425-32.

(24) CAMPFIELD, L. A.; SMITH F. J.; GUISEZ, Y.; DEVOS, R. AND BURN P. (1995) Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science.* 269:546-9.

(25) PELLEYMOUNTER, M. A.; CULLEN M. J.; BAKER M. B. *et al.* (1995) Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science.* 269:540-3.

(26) FREDERICH, R. C.; HAMANN, A.; ANDERSON, S.; LOLLMANN, B. LOWELL, B. B. AND FLIER, J. S. (1995) Leptina levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet- induced resistance to leptina action. *Nat. Med.* 1:1311-4.

(27) ISAACS, J. D.; WATTS, R. A.; HAZLEMAN, B. L. *et al.* (1992) Humanised monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Lancet.* 340:748-52.

(28) BANKS, W. A.; KASTIN A. J.; HUANG W.; JASPAN, J.B. AND MANESS, L. M. (1996) Leptina enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides.* 17:305-11.

(29) FRÜHBECK, G. (2002) Peripheral actions of leptin and its involvement in disease. *Nutr. Rev.* 60:S47-S55.

(30) DE FANTI, B.; LAMAS, O.; MILAGRO, F.; MARTÍNEZ-ANSÓ, E.; MARTÍNEZ, J. A (2002) Immunoneutralization and anti-idiotype production: two-sided applications of leptin. *Trends in Immunol.* 23:180-181

Anal. Real Acad. Nal. Farm., 2003, 69: 303-316

Artículo original

Evaluación del efecto irritante e hidratante de ésteres de α-hidroxiácidos.

EDDA COSTA, OLOSMIRA CORREA, CECILIA ORLANDI *, JENNY CISTERNAS

Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue evaluar la irritación y el efecto hidratante de los ésteres de AHA's.

Se evaluó el efecto irritante de los ésteres málico, láctico y salicílico en comparación a sus respectivos ácidos utilizando dos grupos de voluntarios. Las concentraciones de ésteres y AHA's evaluadas en el primer grupo fueron 1%, 2,5% y 5% en aceite mineral como vehículo. En el segundo grupo se aplicaron ésteres y AHA's a una concentración de 4%, 6% y 8% en carbomer al 1% como vehículo.

Se determinó el efecto hidratante agudo de los ésteres málico, láctico y salicílico incluidos en una emulsión mediante la utilización de un Corneómetro CM 820. Las mediciones se realizaron a los 0,60 y 120 minutos sobre los brazos de voluntarios sanos con piel normal.

Los resultados obtenidos, a partir de la Prueba del Parche, fueron sometidos a un análisis estadístico con el que se concluyó que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el potencial de irritación de los ésteres de ácido láctico (EAL), málico (EAM) y salicílico (EAS) en relación a sus respectivos ácidos.

Los valores obtenidos en la evaluación del efecto hidratante se analizaron por un método estadístico sin obtener diferencias significativas entre las mediciones.

Palabras clave: Ésteres de α-hidroxiácidos.—α-hidroxiácido.—Hidratación.—Irritación.—Corneómetro.

---

* *Clínica Dermatológica Orlandi.*

SUMMARY

Evaluation of irritation and moisturizing effect of α-hydroxyacids.

The purpose objetive of this work was to evaluate the irritation and the moisturizing effect of the AHA's esters.

The irritation of malic, lactic ésteres and salicylic acid was evaluated by comparing to its their respective acids, using two groups of volunteers. The esters concentrations and acids were 1%, 2,5% and 5% in mineral oil for the first group. In the second group the concentration applied were 4%, 6% and 8% in carbomer.

The acute moisturizing effect of malic, lactic and salicylic esters included in an emulsion was determined by means of Corneómeter CM 820. The measurements were taken at 0,60 and 120 minutes in healthy volunteers with normal skin on their forearms.

The obtained results, with the Test of the Patch method, were submitted to statistical analysis, to establish if it had different response between AHA's and its esters in relation with the irritation on the skin.

The values obtained with the evaluation of the moisturizing effect of the sters ELA, EMA, ESA were analyzed by a statistical method obtaining no differences between the measurements.

Key Words: Esters α-hydroxiy acids.—α-hydroxy acid.—Moisturizing.—Irritation.—Corneometer.

INTRODUCCIÓN

La incorporación de α-hidroxiácidos (AHA's) en formulaciones dermatológicas y cosméticas ha experimentado durante los últimos años un gran aumento debido a que existe un mayor conocimiento acerca de sus propiedades queratolíticas, humectantes (1, 2), anti-acné (3) y anti-envejecimiento (4).

Los AHA's son ácidos carboxílicos que tienen un grupo hidroxilo en posición alfa a lo largo de la cadena carbonada. Se encuentran en forma natural en diversos alimentos, por ejemplo ácido glicólico (caña de azúcar), ácido láctico (leche agria), ácido málico (manzanas), ácido tartárico (uvas) y ácido cítrico (frutas cítricas). Además participan como metabolitos del ciclo de los hidratos de carbono y otros procesos importantes (5). Los AHA's difieren químicamente entre sí por su peso molecular y longitud de cadena.

El efecto producido por los AHA's depende de las concentraciones de uso. Al ser usados a bajas concentraciones en preparados

tópicos, los AHA's en un comienzo reducen la cohesión de corneocitos en los niveles más profundos del estrato córneo (6), produciendo una fragmentación tipo laminar. Esta situación se revierte con una aplicación continuada pudiendo alcanzar y mantenerse una nueva homeostasis (7). Concentraciones más altas de AHA's presentan efectos más profundos, pero menos específicos sobre la epidermis. Se incluyen reducción de cohesión de corneocitos, epidermolisis completa y separación epidérmica (7).

El hecho que los AHA's produzcan una reducción de la cohesión de corneocitos permiten el control de la piel seca y otros estados caracterizados por la retención del estrato córneo (8). En cuanto al efecto epidermolítico proporciona eficacia en el tratamiento del acné.

Pese a las propiedades antes mencionadas, el uso de AHA's ha sido cuestionado debido a que, al incorporarse en formulaciones sin neutralizar, se obtiene un pH demasiado bajo, produciendo dermatitis aguda e inactivando los sistemas enzimáticos presentes (9). Una alternativa a los problemas de irritación causado por el bajo pH sería su incorporación en sistemas tamponados, pero se ha demostrado que sus propiedades disminuyen en forma considerable (10).

Una de las posibilidades existentes para evitar el problema de irritación y no disminuir las propiedades que presentan los AHA's, sería interviniendo en su composición química. Es así como se han desarrollado una serie de ésteres derivados de los AHA's, los cuales mediante hidrólisis enzimática liberarían el ácido en forma gradual (11). Dentro de los más comunes se encuentran los ésteres del ácido láctico (EAL), málico (EAM), cítrico (EAC), tartárico (EAT) y salicílico (EAS).

Existe poca información científica con relación a las propiedades queratolíticas, humectantes, anti-acné y anti-envejecimiento de los ésteres de α-hidroxiácidos, razón por la cual el objetivo principal de este trabajo fue determinar si éstos poseen efectos similares a sus respectivos ácidos causando una menor irritación en su aplicación.

MATERIAL Y MÉTODOS.

1. EVALUACIÓN DEL EFECTO IRRITANTE DE LOS ÉSTERES EAL, EAM y EAS.

La evaluación del efecto irritante de los ésteres de AHA's (EAL, EAM y EAS) se realizó en forma comparativa con sus respectivos ácidos, AS, AM y AL, mediante la Prueba del Parche en 60 voluntarios sanos divididos en dos grupos de 30 personas cada uno.

En el primer grupo de voluntarios las concentraciones de ésteres de AHA's ácidos ensayadas, incorporados en aceite mineral y etanol respectivamente, fueron del 1%, 2,5% y 5%. En el segundo grupo, las concentraciones de ésteres de AHA's y ácidos fueron de 4%, 6% y 8% utilizando como vehículo Carbomer 934 al 1%.

El procedimiento utilizado en el estudio consistió en aplicar 0,2 mL de cada mezcla en las cámaras del parche Finn Chamber, recomendado por el Grupo Internacional de Dermatitis de Contacto Alérgica (ICDRG) (12). Asimismo, los respectivos vehículos fueron sometidos a evaluación. Posteriormente, los parches fueron colocados en las espaldas limpias de cada voluntario y se observaron las reacciones producidas a las 48 y 96 horas de su aplicación, las cuales fueron leídas según la tabla 1.

TABLA 1. *Lectura de las Reacciones Irritativas de acuerdo al Grupo Internacional de Dermatitis de Contacto (ICDRG) (12).*

Símbolo	Reacción
—	Reacción negativa
¿	Reacción dudosa
+	Reacción débil, eritema, pápulas y microvesículas, con inflamación importante
++	Reacción severa, eritema, pápulas y microvesículas, con infiltración importante
+++	Reacción extrema, ampolla o necrosis
IR	Reacción irritativa

2. MÉTODO DE ELABORACIÓN DE EMULSIONES.

Se desarrolló una emulsión base para incorporar los ésteres de α-hidroxiácidos, utilizando materias primas que no presentaran efecto comedogénico y que pudiesen otorgar a la emulsión propiedades hidratantes adicionales que interfirieran con la evaluación de los ésteres (13).

La elaboración de las emulsiones a base de ésteres de α-hidroxiácidos, se realizó mediante el método de fabricación tradicional de emulsiones. Se obtuvieron varias emulsiones en las que se utilizaron distintas parejas de tensoactivos como: laurato de sorbitán (Span ®20), estearato de sorbitán (Span® 60), oleato de sorbitán (Span® 80), laurato de sorbitán polioxietilénico (Tween® 20), estearato de sorbitán polioxietilénico (Tween® 60), oleato de sorbitán polioxietilénico (Tween® 80), derivados de lanolina (Solan® 10, 20, 30 y 100; Solulan® 5 y 16), derivados de sesquiestearato de metil glucósidos (Glucate® SS y Glucamate® SSE-20), Ceteareth 12 y 20 (Eumulgin® B_1 y B_2) y estearato de glicerilo más PEG-100 estearato (Arlacel® 165). Los tensoactivos fueron incorporados en función del Balance Hidrófilo-Lipófilo (BHL) de la formulación ensayada, en concentraciones del 10%, 15%y 20%, en relación a la fase grasa. Se ensayaron tres preservantes (metilparabeno, propilparabeno y diazolidinilurea) con el fin de asegurar la estabilidad e inocuidad de la emulsión. La fase oleosa experimentó diversas modificaciones en la que se evaluaron materias primas como aceite mineral, petrolato blanco, monoestearato de glicerilo neutro, alcohol cetílico, triglicéridos del ácido cáprico/caprílico (Myritol® 318) y dibutil adipato (Cetiol® B) (14-16).

Los controles de calidad realizados a las emulsiones fueron los siguientes: evaluación de las características organolépticas, viscosidad (Brookfield LVF a 20°C), pH a temperatura ambiente (20°C) y 40°C (pHímetro Orion), estabilidad en estantería y acelerada (estufa Memmert a 40° C), durante 4 meses; y centrifugación a 3.500 r.p.m a temperatura ambiente durante 10 minutos (14, 16, 17).

3. EVALUACIÓN DEL EFECTO HIDRATANTE AGUDO DE ÉSTERES DE AHA's.

La determinación de la capacidad hidratante de las emulsiones desarrolladas con ésteres de AHA's, se realizó con el Corneómetro CM 820 Courage-Khazaka. Este instrumento mide la capacidad eléctrica de la piel, que se relaciona con el contenido de agua de la epidermis. Valores bajos de capacidad corresponden a pieles secas y valores altos a una piel hidratada. Las mediciones son dependientes de la temperatura y humedad ambiental, por esto la experiencia se realizó a 25 ±5°C y 56 ±5% de humedad relativa; condiciones que se mantuvieron constantes durante todo el tiempo que duró el estudio (18).

El efecto hidratante agudo de los ésteres de AHA's se evaluó en un panel de voluntarios. Para ello se incorporaron los ésteres de ácido málico, salicílico y láctico en la emulsión desarrollada en una concentración de 2%, utilizando como control la emulsión sin ésteres.

El estudio se realizó en la zona del antebrazo derecho de 31 voluntarios sanos de sexo femenino y masculino. Dos días previos al estudio, se les indicó a los voluntarios no utilizar ningún tipo de cosméticos en esa área y lavar sólo con agua. Antes de iniciar el experimento, los voluntarios se mantuvieron durante 30 minutos en condiciones ambientales controladas, con el objeto de lograr su adaptación y equilibrio al medio.

Se demarcaron cuatro áreas de 4 cm^2 a lo largo del antebrazo. Luego se aplicó 0,1 mL de cada emulsión en estudio sobre las zonas delimitadas. Se realizaron mediciones con el Corneómetro a tiempo cero, 60 y 120 minutos.

RESULTADOS

I. EVALUACIÓN DEL EFECTO IRRITANTE DE ÉSTERES EAL, EAM y EAS

Los resultados del ensayo de irritación observados en el primer grupo de voluntarios a las 48 y 96 horas de aplicados los ésteres y

ácidos, evaluados según el Grupo Internacional de Dermatitis de Contacto Alérgica, se muestran en la figura 1.

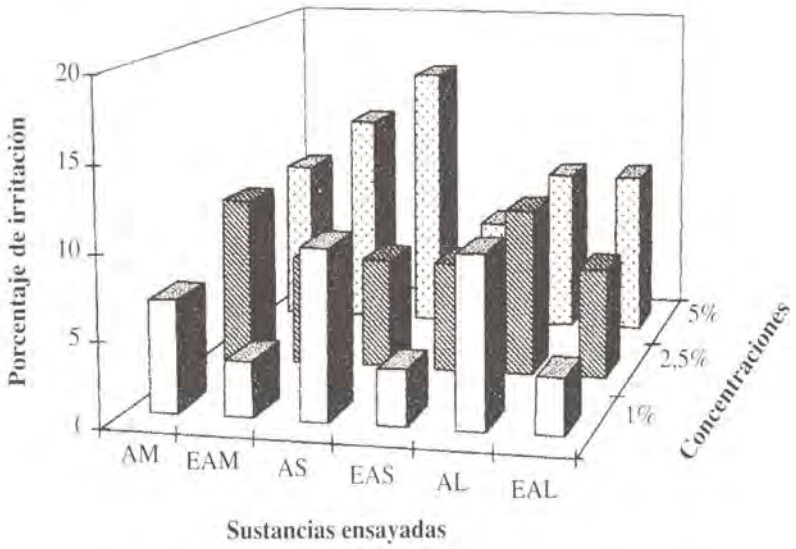

FIGURA 1. *Resultados del ensayo de irritación de los ésteres málico, láctico y salicílico y sus respectivos ácidos, en concentraciones de 1; 2,5 y 5%, realizado en 30 voluntarios sanos.*

Los resultados obtenidos en el primer grupo de voluntarios, presentados en la figura 1, muestran que a las concentraciones ensayadas de ésteres y ácidos (1; 2,5 y 5%), la diferencia entre la respuesta presentada por los voluntarios no difiere significativamente entre ésteres y ácidos (Ensayo de rangos signados Wilcoxon, para variables discretas) (19). De lo anterior se puede concluir que, a concentraciones iguales o inferiores al 5% de las sustancias ensayadas, los ésteres de AHA's poseen similar capacidad irritante que sus respectivos ácidos.

Los resultados del ensayo de irritación observados en el segundo grupo de voluntarios a las 48 y 96 horas de aplicados los ésteres y ácidos evaluados según el Grupo Internacional de Dermatitis de Contacto Alérgica, se muestran en las figuras 2 y 3.

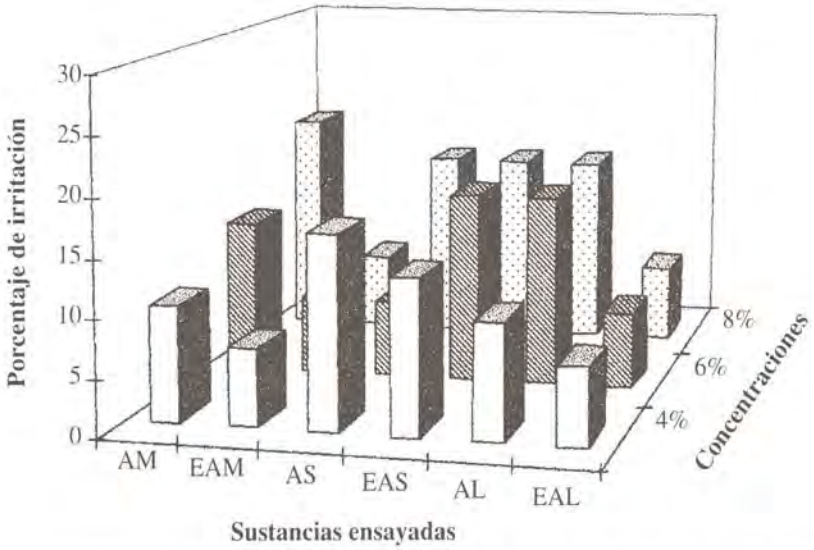

FIGURA 2. *Resultados del ensayo de irritación de los ésteres málico, láctico y salicílico y sus respectivos ácidos en concentraciones de 4; 6 y 8%, realizado en 30 voluntarios sanos, observado a las 48 horas.*

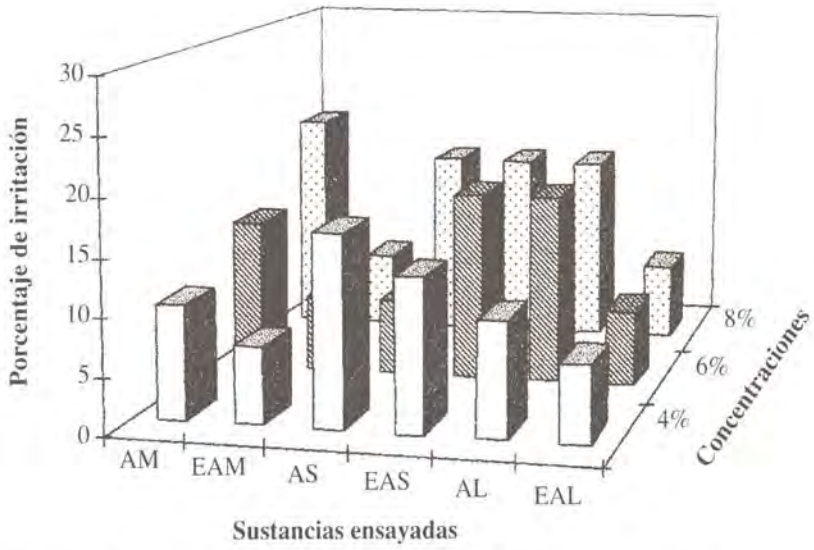

FIGURA 3. *Resultados del ensayo de irritación de los ésteres málico, láctico y salicílico y sus respectivos ácidos en concentraciones de 4; 6 y 8%, realizado en 30 voluntarios sanos, observado a las 96 horas.*

Para el segundo grupo de voluntarios donde las concentraciones aplicadas fueron superiores (4; 6 y 8%), se observó mayor respuesta irritante con los ácidos. El estudio estadístico indicó que las diferencias no fueron significativas (Ensayo de rangos signados Wilcoxon, para variables discretas) (19).

2. DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN COSMÉTICA.

La forma cosmética seleccionada para la incorporación de los ésteres de AHA's fue una emulsión del tipo o/w. La emulsión base inicial se muestra en la tabla 2.

TABLA 2. *Emulsión base inicial desarrollada para incorporar los ésteres de AHA's.*

Materias primas	**Porcentaje**
Aceite mineral	10 %
Monoestearato de glicerilo neutro	3%
Alcohol cetílico	2%
Pretolato blanco	5%
Emulgentes no-iónicos	c.s
Conservante	c.s
Agua destilada	c.s.p 100%

De acuerdo a los ensayos realizados, se logró estabilizar la emulsión al incorporar estearato de glicerilo y PEG-100 estearato (Arlacel® 165) como emulgente. Las materias primas seleccionadas para la formulación final, no debían ser irritantes ni poseer acción hidratante, para lo cual, se realizó una búsqueda bibliográfica y se contó con la información del dermatólogo asesor (Orlandi, C., 2000). Por este motivo, se debió sustituir algunas materias primas presentes en la formulación inicial, pero sin dejar de considerar las características organolépticas de la emulsión. El conservante fue seleccionado

en función de su efectividad y bajo poder irritante. La formulación final se muestra en la tabla 3.

TABLA 3. *Formulaciones finales con los ésteres de α-hidroxiácidos incorporados.*

Materias primas	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
Monoestearato de glicerilo y PEG-100 estearato	5%	5%	5%
Alcohol cetílico	6%	6%	6%
Triglicérido de ácido cáprico/ caprílico	2%	2%	2%
Ester ácido láctico (EAL)	2%	—	—
Ester ácido salicílico (EAS)	—	2%	—
Ester ácido málico (EAM)	—	—	2%
Conservante	0,1%	0,1%	0,1%
Solución tampón ftalato de potasio	c.s pH5	c.s pH 5	c.s pH 5
Agua destilada	c.s.p 100%	c.s.p 100%	c.s.p 100%

3. CONTROL DE CALIDAD

Viscosidad

En la tabla 4 se muestran los valores de viscosidad determinados utilizando un viscosímetro Brookfield LV4 con aguja 4,12 r.p.m y a 20°C.

TABLA 4. *Viscosidad de las formulaciones finales.*

Emulsión	Viscosidad
Ester ácido málico (EAM)	7.250
Ester ácido láctico (EAL)	7.750
Ester ácido salicílico (EAS)	15.000
Base	12.250

Estabilidad

— Acelerada (40°C): Por un periodo de 16 semanas, todas las emulsiones se mantuvieron estables.

— Estantería: por un periodo de 16 semanas todas las emulsiones se mantuvieron estables.

— Centrífuga: las emulsiones fueron sometidas a 3.500 r.p.m durante 10 minutos, siendo todas resistentes a este ensayo.

pH

La tabla 5 muestra los valores de pH determinados en un pHímetro Orion, los cuales fueron obtenidos mediante mediciones sucesivas durante 16 semanas, tanto a temperatura ambiente (20°C) y 40 °C.

TABLA 5. *Valores de pH determinados a las formulaciones finales.*

	pH			
		Inicio	**Final**	(16 semanas)
Emulsión	**20°C**	**40°C**	**18°C**	**40°C**
Ester ácido málico (EAM)	5,21	5,06	5,35	4,59
Ester ácido láctico (EAL)	4,88	4,72	4,58	4,18
Ester ácido salicílico (EAS)	5,25	5,15	4,99	4,47
Base	5,26	5,17	5,02	4,60

4. ENSAYO DE HIDRATACIÓN

Se determinó el efecto hidratante de los ésteres EAM, EAS y EAL incorporados en la emulsión desarrollada comparando su efecto con la emulsión base.

La prueba se realizó en 31 voluntarios, 18 mujeres y 13 hombres, con edades entre 19 y 50 años (edad promedio: 30 años). Todos los

voluntarios cumplieron los requisitos exigidos para participar en este estudio. Los resultados de las mediciones se presentan en la figura 4.

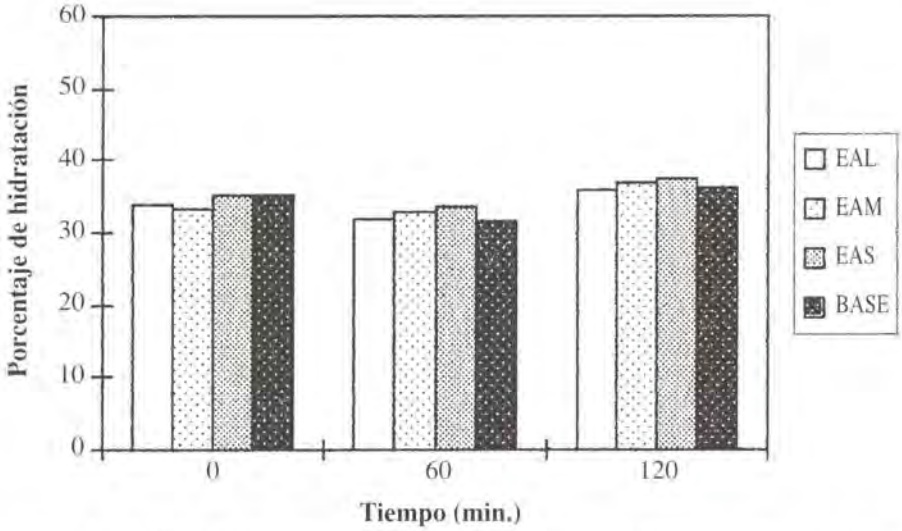

FIGURA 4. *Efecto hidratante agudo de ésteres de AHA's obtenido en 31 voluntarios, utilizando el Corneómetro CM 820.*

Al analizar el gráfico anterior, se aprecian variaciones en los porcentajes de hidratación producidos por los ésteres EAM, EAL, EAS, a los tiempos ensayados. De acuerdo con las mediciones realizadas a tiempo cero (antes de aplicar las emulsiones), en el gráfico se observa que la base no presentó un gran efecto hidratante, lo cual avala la selección de las materias en el desarrollo de las emulsiones.

Para determinar si las diferencias entre los valores de hidratación a tiempo cero, 60 y 120 minutos tenían alguna significancia estadística, se realizó un análisis de varianza (ANOVA). Este último es un método estadístico para variables continuas utilizado para el análisis de varianza, permitiendo comparar las medias de los porcentajes de hidratación entre el tiempo cero, 60 y 120 minutos después de aplicadas las emulsiones (20).

La aplicación de las emulsiones y el registro de datos fue realizada, utilizando la metodología de simple ciego. Los valores basales

corresponden a la medición inicial, donde los voluntarios se encuentran sin tratamiento.

Los resultados obtenidos de las mediciones, realizadas a los voluntarios, fueron sometidos a estudios estadísticos (análisis de varianza, ensayo de Kruskal-Wallis) para determinar la importancia de la diferencia obtenida entre los valores.

De acuerdo con los estudios realizados donde se comparó cada emulsión con sus distintas mediciones (basal, 60 minutos y 120 minutos) y los valores entre las diferentes emulsiones, se llegó a la conclusión que la diferencia entre las mediciones basales y las posteriores no fueron estadísticamente significativas.

Por medio de la evaluación del efecto hidratante mediante la medición de la capacidad de la piel, se concluyó, que la aplicación aguda de ésteres de ácido málico, salicílico y láctico no aumentó la hidratación de la piel. Estos resultados no se pueden generalizar a otras técnicas de medición de hidratación.

CONCLUSIONES

— El potencial de irritación de los ésteres de ácido láctico (EAL), málico (EAM) y salicílico (EAS) en relación a sus respectivos ácidos, no presentó diferencias estadísticamente significativas en el grupo de voluntarios evaluados.

— En la evaluación del efecto hidratante agudo de los ésteres EAL, EAM y EAS, incorporados al 2% en la emulsión desarrollada, en voluntarios sanos a tiempo cero, 60 y 120 minutos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones.

BIBLIOGRAFÍA

(1) DAHL, A. Y DAHL, M. (1983) 12% Lactate Lotion for the Treatment of Xerosis. A double-blind Clinical Evaluation. *Arch. Dermatol.* I 19: 27-30

(2) ROSSI, B. Y VERGANINI, A. (1997) Mecanismos de hidratación de la piel. *Cosm. Toilet* 9 (6): 36-39.

(3) HOWARD, M.; SHAMBAN, A.; MOY, L. Y MOY, R. (1992) Study Shows that Acne improves with glycolic acid regimen. *Cosmet. Dermatol.* Nov: 32-35.
(4) SMITH, W. P. (1995) Hidróxi-Acidos e o Envelhecimento Cutáneo. *Cosm. Toilet.* 7 (5): 72-78.
(5) VAN SCOTT, E. Y YU, R. J. (1984) Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxy acids. *J. Am. Acad. Dermatol.* I I (5): 867-879.
(6) VAN SCOTT, J. Y YU, R. J (1989) Alpha Hydroxy Acids: therapeutic potentials. *Can. J. Dermatol* I (5): 108-112
(7) WONG, W. (1999) los alfa-hidroxiácidos. La estrella del futuro. *Dermatol. Cosmet.* 9 (I): 5-12
(8) VAN SCOTT, J. Y YU, R. (1974) Control of keratinization with á-Hydroxy acids and related compounds. *Arch. Dermatol.* 110: 586-590.
(9) DRAELOS, D. (1997) Dermatologic considerations of AHA's. *Cosm. Dermatol.* 10 (3): 14-18.
(10) SMITH, W. P (1994) Glycolic Acid, pH and Anti-aging. *Esthetic News* 2, 1:10-11.
(11) CELLENO, L.; VASELLI, A..; TOLAINI, M. V.; SERAFINI, G.; FERIA, G. Y GENOVA, C. (1995) A study to assess the moisturizing, keratolytic, antiacne and antiaging effect of alpha-hydroxyacid esters. Scuola Diretta a fini speciali per Tecnici Cosmetici. Facoltà di Medicina e Chirugia "Angostino Gemelli" Università Cattolica del Sacro Cuore. 277-310.
(12) ARNDT, K. (1986) Manual de Terapéutica Dermatológica. 3ª Edición. Editorial Médica Panamericana S.A., España.
(13) BRONAUGH, R. Y MAIBACH, H. (1992) Primary Irritant Allergic Contact, Phototoxic and Photoallergenic Reactions to Cosmetics and Tests to Identify Problem Products. En: Principles of Cosmetics for the Dermatologist. Ed. Frost & Horwitz.
(14) ANSEL, H. (1985) Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms. Fourth Edition, ed. Lea & Febiger, U.S.A.
(15) Handbook of Pharmaceutical Excipients. (1994) Edited by A. Wade and P.J. Weller, ed. The Pharmaceutical Press London.
(16) LACHMAN, L. Y LIEBERMAN, H. (1986) The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third Edition. Ed. Lea & Febiger, U.SA.
(17) KLEIN, K. (1994) Formulation skin care emulsions. *Cosm. Toil.* 109 (7): 63-66
(18) Información Técnica Corneómetro CM 820 Courage + Khazaka (1990). Köln-West Germany.
(19) WAYNE, D. (1997) Bioestadística. Bases para las Ciencias de la Salud. 3ª ed. Noruega Editores. México.
(20) SPIEGEL, M. (1991) Estadística 2ª Edición. MacGraw Hill Ineramericana Companies. Inc., Madrid.

Anal. Real Acad. Nal. Farm., 2003, 69: 317-330

Artículo original

Parámetros antropométricos en pacientes opiaceodependientes incluidos en un programa de mantenimiento con metadona

CANDELARIA DEL MAR VERDE MÉNDEZ, JOSÉ F. DÍAZ-FLORES*, RICARDO I. SAÑUDO*, ELENA M. RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, CARLOS DÍAZ ROMERO

Área de Nutrición y Bromatología. Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología. Universidad de La Laguna. 38204-Santa Cruz de Tenerife

RESUMEN

Se determinaron los siguientes parámetros antropométricos: Peso, talla, índice de masa corporal (I.M.C.), distancia intercondílea del húmero, perímetro braquial, del muslo, de la cintura y de la cadera, así como los valores de presión sistólica y diastólica en un grupo de pacientes opiaceodependientes incluidos en un programa de mantenimiento con metadona y se compararon los resultados con los obtenidos en un grupo control. Los valores medios de peso, I.M.C. y perímetros de cintura y de cadera, así como de tensión arterial fueron mayores en los individuos incluidos en el grupo control. Además, se estudiaron las correlaciones binarias doblelogarítmicas entre los parámetros antropométricos entre sí y con parámetros bioquímicos y hematológicos, observando un gran número de correlaciones significativas.

Palabras Clave: Opiaceodependientes.—Parámetros antropométricos.—Programa de mantenimiento con metadona.

SUMMARY

Anthropometrics parameters in opiate addicts

The following anthropometrics parameters: weight, height, body mass index (B.M.I.), humeral intercondylar distance, brachial, waist, hip and thigh circumfe-

* *Asociación de Cooperación Juvenil "San Miguel". Centros de Atención a las Drogodependencias. 38006-Santa Cruz de Tenerife.*

rence, as well as the systolic and diastolic pressure opiate addicts included in a program of methadone maintenance and were compared with the results obtained in a control group. The mean values for weight, B.M.I., and waist and hip circumference, as well as arterial pressure were higher in the individuals included in the control group. Besides, in the double log correlations among the anthropometrics parameters and the biochemical and haematological parameters, were observed a large number of significant correlations.

Key words: Opiate addicts.—Anthropometrics parameters.—Methadone maintenance.

INTRODUCCIÓN

El estado nutricional de un individuo se define, según Dupin *et al.* (1), como el equilibrio existente entre los aportes y las necesidades del individuo, y está influido por su entorno, incluyendo factores físicos, biológicos y culturales. El estado nutricional por tanto, indica el grado en el que se satisfacen las necesidades fisiológicas de nutrientes de un individuo.

La valoración del estado nutricional no es una tarea fácil, no existiendo un único parámetro que lo valore adecuadamente. Para la valoración del estado nutricional de un determinado individuo es necesario determinar distintos parámetros complementarios, los cuales se pueden incluir en los cuatro grupos siguientes (2): 1) Parámetros antropométricos; 2) Datos bioquímicos y hematológicos; 3) Datos procedentes de encuestas alimentarias; y 4) Parámetros obtenidos de la exploración física e informe psicosocial.

Los datos antropométricos proporcionan una información objetiva acerca del estado nutricional del individuo y están basados en la comparación de distintas medidas corporales con respecto a valores de referencia. Para la interpretación de los datos obtenidos, debe considerarse la edad, el sexo y el estado fisiopatológico del individuo. Estas determinaciones, relativamente sencillas y económicas, deben ser realizadas por personal experimentado y con instrumental adecuado. Además, la información antropométrica permite detectar situaciones de malnutrición de carácter crónico o actual, que afectan fundamentalmente a aspectos energéticos, proteicos y de composición corporal. Como desventajas se incluyen el posible error de

medida, la falta de cooperación del individuo o que el equipo utilizado no sea adecuado.

En este trabajo se determinan los siguientes parámetros antropométricos: Peso, talla e índice de masa corporal (I.M.C.), distancia intercondílea del húmero, perímetro braquial, del muslo de la cintura y de la cadera, y relación entre estas dos últimas, en un grupo de pacientes drogodependientes que se encuentran incluidos en un programa de mantenimiento en metadona (P.M.M.). Dichos parámetros se comparan con datos relativos a una población control con objeto de disponer información sobre el estado nutricional de los individuos.

MATERIAL Y MÉTODOS

MUESTRA POBLACIONAL

La población objeto del estudio estaba constituida por 68 pacientes opiaceodependientes (56 hombres y 12 mujeres) que estaban en tratamiento en el P.M.M., y que eran atendidos en el Centro de Atención a las Drogodependencias de Santa Cruz de Tenerife. La edad media para el total de pacientes fue de 33 años, oscilando entre 19 y 53 años. La elección de los pacientes se realizó al azar, solicitándoles previamente su colaboración para la determinación de las medidas antropométricas.

De los pacientes que estaban en tratamiento en el P.M.M. se determinaron los siguientes datos: peso, talla, distancia intercondílea del húmero, perímetro braquial, del muslo, de cintura y de cadera. Mediante cálculo se obtuvieron la relación entre perímetro de cintura y de cadera, y el I.M.C. Además de los datos antropométricos se incluyeron otros datos relativos a la presión arterial.

El grupo control estaba constituido por 930 personas sanas (423 hombres y 507 mujeres) seleccionadas dentro del mismo intervalo de edad (19-53 años) que los pacientes estudiados en este trabajo, y cuyos datos se han obtenido de ENCA (3).

I. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

a) **Peso**

La balanza se coloca en una superficie perfectamente plana y horizontal, comprobándose el cero antes de cada pesada. El individuo estaba descalzo, con la menor ropa posible, después de haber vaciado la vejiga y antes de comer. No se hicieron correcciones por la ropa que pudiera llevar. Se anotó el peso con la precisión que indicaba la báscula (generalmente + 0.2 kg) y la hora que se realiza la medición.

b) **Talla**

El sujeto se sitúa descalzo sobre la superficie de la balanza-tallímetro, con los pies paralelos y juntos y con los talones, las nalgas, los hombros y la parte posterior de la cabeza tocando la vara de medir. Los brazos caídos a ambos lados del cuerpo. La cabeza mira al frente, con los hombros relajados y el borde inferior de la órbita de los ojos ha de estar en el mismo plano horizontal que ambos conductos auditivos externos (plano de Frankfort). Los talones se apoyaron juntos. El tope móvil se baja suavemente hasta que aplaste el cabello y establezca contacto con la parte alta de la cabeza dando directamente la medida en centímetros y sus fracciones. Los ojos del "medidor" estaban al nivel más cercano a la lectura posible para evitar errores ópticos.

c) **Perímetro braquial**

Se le pide al sujeto que doble el brazo en ángulo recto para medir la distancia entre el borde inferior del acromion y el olécranon, para identificar la altura donde se va a medir. La medida se debe tomar a una altura equidistante entre el acromion y el olécranon con el brazo suelto libremente. Se coloca la cinta firmemente alrededor del brazo izquierdo evitando la compresión de los tejidos blandos subyacentes.

d) **Perímetro del muslo**

Estando el sujeto de pie, se mide la distancia entre el borde superior de la rótula y la cabeza del fémur. En el punto medio de dicha distancia, se mide la circunferencia del muslo.

e) **Perímetro de cintura y cadera**

Con la cinta métrica inextensible se mide la circunferencia a nivel de la cintura (punto medio entre la duodécima costilla y la cresta ilíaca con el paciente en supino) y la circunferencia del perímetro máximo de las caderas con el sujeto de pie y los pies juntos.

f) **Distancia intercondílea del húmero**

Para determinar esta distancia, se sitúa el sujeto enfrente y se sube su brazo derecho hasta la horizontal. Después, se flexiona el codo de la persona 90 grados, con el dorso de la mano mirando hacia el medidor. Se localizan los dos salientes (epicóndilos), medial y lateral, del húmero. Se colocan las hojas del calibre en los epicóndilos, orientadas hacia arriba, para biseccionar el ángulo recto formado por el codo. Hay que ejercer una presión firme para obviar la influencia de los tejidos blandos en la medida.

g) **Tensión arterial**

Se ajusta el brazal neumático a la superficie anatómica del brazo del sujeto a explorar por encima de la flexura del codo. Una vez encendido el aparato, hay que esperar hasta que la lectura en la pantalla que posee se calibre a 0. Posteriormente se pulsará el botón, iniciándose la insuflación automática del manguito y apareciendo después la lectura digital de la presión sistólica y distólica.

II. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos han sido realizados usando el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows 10.0. Se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) a todas las variables cuantitativas estudiadas para comparar los valores medios obtenidos en los distintos grupos de individuos, considerando que existen diferencias significativas cuando la comparación estadística daba valores de $p<0,05$. Asimismo, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson para establecer el grado de relación entre las variables.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en los parámetros antropométricos que han sido determinados directamente, así como parámetros derivados de éstos por cálculo, se exponen en la Tabla 1, agrupando los pacientes y grupo control (3) por sexos y grupos de edad. Además de los datos antropométricos se incluyen otros parámetros determinados, relativos a la presión arterial sistólica (T.A.S.) y diastólica (T.A.D.). No se detectan diferencias importantes en relación a la altura de los individuos, destacando sólo que los varones opiaceodependientes de más de 35 años son más altos que los correspondientes al grupo control, ocurriendo lo contrario en el caso de las mujeres de más de 35 años. Se puede observar que tanto los hombres como las mujeres, y considerando la totalidad y ambos intervalos de edad de la población drogodependiente estudiada, presentan menores pesos medios que los grupos correspondientes del grupo control, destacando los dos grupos de mujeres ya que las diferencias en estos casos son significativas ($p<0,05$).

TABLA 1. *Comparación de algunos parámetros antropométricos entre opiaceodependientes y grupo control diferenciando por dos intervalos de edad*

Parámetro		Hombre			Mujer		
		< 35 años	≥ 35 años	Total	< 35 años	≥ 35 años	Total
Talla (cm)	Paciente	174±6[a]	176±7	175±7	162±2	155±4	160±6
	Control	176±6	172±8	174±7	163±6	160±6	162±6
Peso (kg)	Paciente	71±14	78±13	73±14	53±4	56±6	55±7
	Control	73±11	78±15	76±13	62±12	68±11	65±11
I.M.C. (kg/cm^2)	Paciente	23±4	25±3	24±4	20±2	23±2	22±3
	Control	24±3	26±4	25±3	24±4	27±4	25±4
D.I. húmero (cm)	Paciente	65±7	71±5	67±8	60±3	64±3	61±6
	Control	67±6	68±6	68±6	57±10	60±7	59±8
Perímetro cintura (cm)	Paciente	79±9	87±10	82±11	68±3	99±4	76±16
	Control	86±12	94±13	90±12	76±9	87±13	81±11
Perímetro cadera (cm)	Paciente	92±8	96±8	93±9	84±3	119±3	93±18
	Control	98±8	101±9	99±9	97±9	104±11	101±10
Relación cintura/cadera	Paciente	0,87±0,06	0,90±0,04	0,88±0,06	0,81±0,02	0,83±0,04	0,82±0,05
	Control	0,83±0,10	0,88±0,11	0,85±0,10	0,78±0,08	0,84±0,09	0,81±0,08
Perímetro braquial (cm)	Paciente	28±5	30±3	29±6	24±1	33±3	26±5
	Control	30±4	31±3	30±3	27±4	30±5	29±4
Perímetro muslo (cm)	Paciente	48±6	48±4	48±6	47±4	54±11	50±8
	Control	—	—	—	—	—	—
T.A.S.	Paciente	126±21	125±17	128±18	114±7	116±13	117±13
	Control	128±14	131±16	130±15	112±12	121±17	116±14
T.A.D.	Paciente	72±9	78±17	75±13	64±5	73±12	69±11
	Control	78±10	83±11	80±10	72±9	79±10	76±9

[a] Media±desviación estándar.

En consonancia con lo anterior y con respecto al índice de masa corporal (I.M.C.), hay que destacar que las mujeres opiaceodependientes, consideradas globalmente y diferenciándolas en los dos intervalos de edad, tienen menores ($p<0,05$) valores medios que las correspondientes del grupo control. De las 12 mujeres consideradas, sólo 2 tienen un I.M.C. superior a 25, y en contraste, 5 (41,7%) presentan un I.M.C. inferior a 20, las cuales se encuentran en una situación de bajo peso. Los varones opiaceodependientes también muestran menores I.M.C., pero las diferencias con respecto a los grupos controles no llegan a ser significativas. Esto no coincide con lo indicado por Morabia *et al.* (4), los cuales encontraron un I.M.C. en opiaceodependientes inferior con respecto a controles, siendo más acusada la diferencia para los varones. Comparando nuestros resultados con los obtenidos en heroinómanos en tratamiento de desintoxicación en la Unidad de desintoxicación del Hospital Universitario de Tenerife (5-6), se deduce que los opiaceodependientes estudiados por nosotros presentan valores más próximos a los de referencia. Esto podría ser debido al hecho de estar incluidos en un P.M.M., lo cual contribuye a su reinserción social, mejorando su etilo de vida y como consecuencia de ello, su estado nutricional. Esto ha sido puesto de manifiesto por algunos autores (7) que indican que después de 18 meses de tratamiento en el P.M.M. los opiaceodependientes mejoran tanto los parámetros nutricionales objetivos como los subjetivos. Los individuos opiaceodependientes, tanto varones como mujeres, tienen valores medios de presión arterial sistólica y diastólica, inferiores a los individuos de los grupos control, con excepción del grupo de mujeres con menos de 35 años.

La distancia intercondílea del húmero observada es mayor en los pacientes aunque las diferencias no llegan a ser significativas. Cuando el valor del perímetro braquial se encuentra por debajo de determinados valores, indica que los niveles de proteína tisular son bajos, consecuencia de una posible desnutrición energético-proteica. Se aprecian diferencias importantes entre los perímetros braquial, de cintura y de cadera. En la Tabla 1 se puede ver como tanto los varones como las mujeres de menos de 35 años tienen un valor medio del perímetro braquial significativamente ($p<0,05$) inferior al observado en el grupo control, lo cual coincide con lo indicado por

otros autores (5-6). Además, los varones opiaceodependientes de más de 35 años tienen un valor medio menor que el correspondiente grupo control, ocurriendo lo contrario en el caso de las mujeres con esas edades. Asimismo, en todos los grupos de opiaceodependientes considerados, exceptuando el grupo de mujeres de más de 35 años, los valores medios de los perímetros de cadera y de cintura son menores a los observados en los correspondientes grupos control. Todo esto concuerda con lo indicado anteriormente en relación a los valores de peso e I.M.C. y sugiere que los individuos opiaceodependientes tienen menos reservas lipídicas y menos proteína tisular que los controles, lo cual es motivado por un cierto grado de desnutrición de algunos de ellos. La relación cintura/cadera permite distinguir entre los dos tipos de obesidad androide y ginoide. De tal forma que, una razón cintura/cadera mayor de 1,0 en varones o de 0,8 en mujeres indica que la obesidad, si existe, es de tipo androide, la cual se encuentra asociada en mayor medida a problemas cardiovasculares. Dentro de los pacientes varones estudiados, 2 (5%) individuos presentan un valor de la relación cintura/cadera superior a 1,0 y un I.M.C. mayor de 25, por tanto, su obesidad o sobrepeso es de tipo androide. Existen muy pocas mujeres opiaceodependientes, de los cuales hay pocas obesas o con sobrepeso, por lo que no se puede concluir nada de interés.

Los parámetros antropométricos y los relacionados con la tensión arterial (T.A.S., T.A.D.) mostraron un alto número de correlaciones significativas y positivas entre sí (Tabla 2). Destacan, por los altos coeficientes de correlación que muestran, las correlaciones del perímetro de la cintura y de la cadera con el peso del individuo y con el I.M.C. Estas correlaciones permiten determinar uno de los parámetros en función del otro haciendo uso de las ecuaciones correspondientes. También es muy alta la correlación establecida entre el perímetro de la cadera y de la cintura (r=0,886), la cual se muestra en la Figura 1. La presión sistólica (T.A.S.) sólo mostró una correlación significativa con la presión diastólica (T.A.D.). Sin embargo, la T.A.D. presentó correlaciones significativas y positivas con el peso, talla, perímetro de la cintura y relación cintura/cadera. Es decir, a medida que aumenta el valor de estos parámetros (peso, talla, perímetro de cintura y relación perímetro de cintura/cadera) se incrementa la T.A.D.

TABLA 2. *Correlaciones doblelogarítmicas entre los parámetros antropométricos en pacientes opiaceodependientes.*

	Log edad	*Log talla*	*Log peso*	*Log I.M.C.*	*Log per. húmero*	*Log per. cintura*	*Log per cadera*	*Log cintura/ cadera*	*Log per braquial*	*Log per muslo*	*Log T.A.S.*
Log talla	-0,045										
Log peso	0,157	**0,656**									
Log I.M.C.	0,191	0,190	**0,865**								
Log D.I.húmero	0,159	*0,348*	0,183	-0,002							
Log per. cintura	*0,356*	0,247	**0,904**	**0,904**	0,039						
Log per. cadera	*0,293*	0,153	**0,849**	**0,845**	-0,019	**0,886**					
Log cintura/cadera	*0,275*	*0,269*	**0,606**	**0,612**	0,112	**0,673**	*0,252*				
Log per. braquial	*0,260*	0,233	**0,765**	**0,764**	*-0,265*	**0,846**	**0,743**	**0,579**			
Log per. muslo	0,134	0,028	**0,629**	**0,690**	0,006	**0,718**	**0,748**	*0,304*	**0,623**		
Log TAS	0,083	0,252	0,157	0,061	0,225	0,151	0,022	0,270	0,062	0,013	
Log TAD	0,271	*0,402*	*0,377*	0,256	0,245	*0,375*	0,245	*0,410*	0,225	0,259	**0,680**

Resaltados en negrita los coeficientes de correlación con nivel de significación p<0,001, y en cursiva aquellos con nivel de significación p=0,001-0,05.

Asimismo, se han correlacionado los parámetros antropométricos estudiados con parámetros bioquímicos y hematológicos que también fueron determinados en estos pacientes (8). Se observan bastantes correlaciones significativas, lo cual sugiere que ambos tipos de parámetros indicativos del estado nutricional se encuentran de alguna forma interrelacionados. Destacan las correlaciones establecidas entre hemoglobina, número de hematíes y hematocrito con talla, peso, I.M.C., perímetro de la cintura, de la cadera, braquial y del muslo, y también con la relación cintura/cadera (Tabla 2). A modo de ejemplo se muestra en la Figura 2 la correlación doblelogarítmica peso-hematocrito. Se detectan algunas correlaciones significativas aunque con bajos coeficientes de correlación entre la hemoglobina corpuscular media (H.C.M.) y los perímetros de cintura, cadera y muslo. Asimismo, se observan elevadas correlaciones entre transferrina y ferritina con el perímetro de cintura, cadera y braquial y del muslo. Considerando las correlaciones entre las variables antropométricas con las dos variables relacionadas con el perfil lipídico, colesterol y triglicéridos, destaca únicamente la correlación entre los triglicéridos y la relación cintura/cadera ($r=0,336$; $p=0,008$; $n=62$). Respecto a las variables relacionadas con el funcionamiento del hígado, se observa que las correlaciones con mejores coeficientes de correlación se establecen entre la relación cadera/cintura y las enzimas hepáticas (lactato deshidrogenasa, γGT, GPT y GOT). De las variables relacionadas con el funcionamiento del riñón (cretatinina, urea y ácido úrico), sólo el ácido úrico presenta correlaciones significativas, y positivas, con los parámetros antropométricos. En todos los casos los coeficientes de correlación son mayores o iguales a 0,4, siendo la correlación con la relación cintura/cadera, de igual forma a los casos anteriormente citados, la que presenta el coeficiente de correlación mayor ($r=0,516$). Considerando las variables relacionadas con el metabolismo proteico y de los glúcidos estudiadas por Díaz-Flores Estévez (8) (glucosa, amilasa, proteínas, albúminas), se pueden destacar las correlaciones positivas entre albúmina y talla ($r=0,380$; $p=0,002$; $n=65$) y entre glucosa y T.A.S. ($r=0,375$; $p=0,007$; $n=50$), y negativa entre amilasa y relación cadera/cintura ($r=-0,356$; $p=0,004$; $n=62$).

TABLA 3. *Correlaciones entre algunos parámetros antropométricos y hematológicos para los opiaceodependientes*

Variables	Log talla	Log peso	Log I.M.C.	Log cintura	Log cadera	Log cadera/ cintura	Log braquial	Log muslo
Log hemoglobina	*0,372*	**0,512**	**0,427**	**0,455**	0,245	**0,559**	**0,451**	*0,417*
Log hematocrito	**0,424**	**0,559**	**0,441**	**0,540**	*0,351*	**0,567**	**0,502**	*0,325*
Log hematíes	**0,440**	**0,552**	*0,400*	**0,543**	**0,413**	**0,473**	**0,513**	*0,391*
Log leucocitos	0,021	0,008	0,052	-0,067	-0,042	-0,072	-0,075	0,073
Log transferrina	-0,162	0,182	*0,297*	*0,361*	*0,304*	*0,270*	*0,401*	*0,348*
Log ferritina	0,203	0,350	0,348	*0,419*	0,269	*0,502*	0,347	-0,062
Log H.C.M.	-0,128	-0,143	-0,027	*0,268*	*-0,328*	-0,038	-0,242	*-0,324*

Resaltados en negrita los coeficientes de correlación con nivel de significación p<0,001, y en cursiva aquellos con nivel de significación p=0,001-0,05.

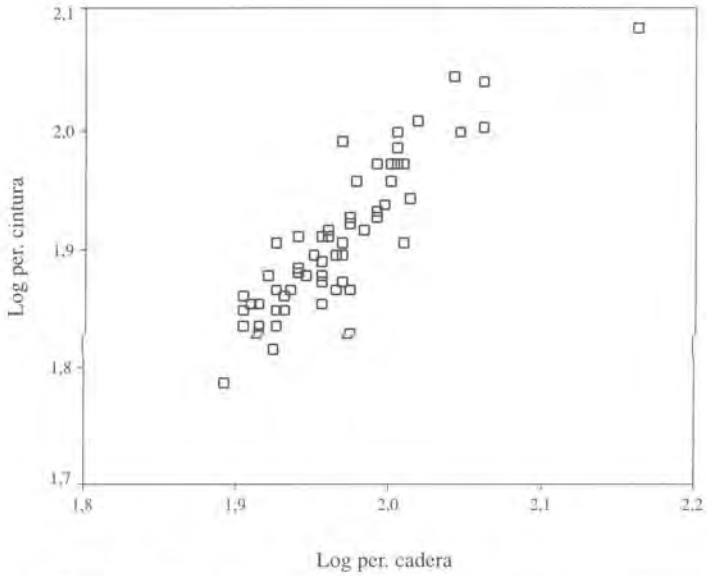

FIGURA. 1. *Correlac. entre log. Perímetros cintura/cadera en opiaceodependientes.*

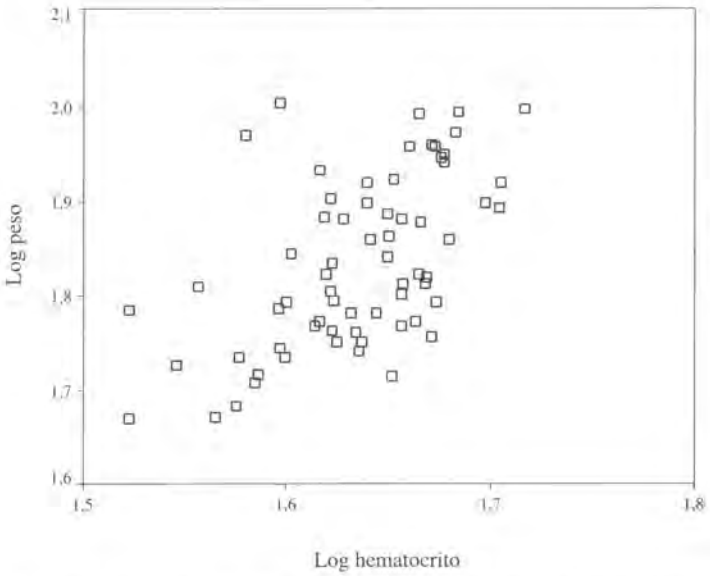

FIGURA 2. *Correlación entre log peso y log hematocrito en opiaceodependientes*

CONCLUSIÓN

Los parámetros antropométricos medidos en los opiaceodependientes incluidos en el P.M.M. indican que éstos tienen una ligera tendencia a desnutrición, aunque si se comparan con datos de pacientes en desintoxicación publicados por otros autores en Canarias se observa una mejoría de su estado nutricional.

Se encuentra un número considerable de correlaciones entre los parámetros antropométricos y datos bioquímicos y hematológicos, lo cual es indicativo de la interconexión existente en este tipo de parámetros.

BIBLIOGRAFÍA

(1) DUPIN, H.; CUO, J. L.; MAEWIAK, M. I.; LEYNAUD-ROUAUD, C. & BERTHIER, A. M. (1997) La alimentación humana. Ed. Bellaterra, Barcelona.

(2) MAHAN, L. K. & ESCOTT-STUMP, S. (2001) Nutrición y dietoterapia, de Krause, 10ª edition, McGraw Hill Interamericana Editores, México DF, pp 414-434.

(3) SERRA-MAJEM, L.; HENRÍQUEZ SÁNCHEZ, P.; LÓPEZ BLANCO, F.; ÁLVAREZ LEÓN, E.; DÍAZ ROMERO, C.; RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, E.; PASTOR FERRER, Mª C.; DÍAZ CREMADES, J.; SORIA LEÓN, A.; HERNÁNDEZ BRIZ, M. J. en nombre del equipo investigador de ENCA (1997-98) (2000) Encuesta Nutricional de Canarias. Vol. 4. Evaluación bioquímica del estado nutricional. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de Salud.

(4) MORABIA, A.; FABRE, J.; CHEE, E.; ZEGER, S.; ORSAT, E. & ROBERT, A. (1989) Diet and opiate addiction: a quantitative assessment of the diet of non-institutionalizated opiate addicts. *Brit. J. Addict.* 84:173-180.

(5) GÓMEZ-SIRVENT, J. L.; SANTOLARIA-FERNÁNDEZ, F. J.; GONZÁLEZ-REIMERS, C. E.; BATISTA-LÓPEZ, J. N.; JORGE-HERNÁNDEZ, J. A.; RODRÍGUEZ-MORENO, F.; MARTÍNEZ-RIERA, A. & HERNÁNDEZ-GARCÍA, M. T. (1993) Nutritional assessment of drug addicts: Relation with HIV infection in early stages. *Clin. Nutr.* 12:75-80.

(6) SANTOLARIA-FERNÁNDEZ, F. J.; GÓMEZ-SIRVENT, J. L.; GONZÁLEZ-REIMERS, C. E.; BATISTA-LÓPEZ, J. N.; JORGE-HERNÁNDEZ, J. A.; RODRÍGUEZ-MORENO, F.; MARTÍNEZ-RIERA, A. & HERNÁNDEZ-GARCÍA, M. T. (1995) Nutritional assessment of drug addicts. *Drug Alcohol Depen.* 38:11-12.

(7) KABRTT, J.; WILCZEK, H.; SVOBODOVA, J.; HALUZIC, M. & KOTRLJKOVA, E. (1999) Nutritional status of drug addicts in a methadone program. National Library of Medicine, 138:693-695.

(8) DÍAZ-FLORES ESTÉVEZ, J. F. (2002) Evaluación del estado nutricional de pacientes incluidos en un programa de mantenimiento con metadona. Tesis doctoral.

Sesiones Científicas

2 de abril

A las 16'30 horas, Mesa Redonda, organizada por la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI) y la Fundación Dr. Robert, que trató sobre: "Asesoría científica y desarrollo clínico: una oportunidad de mejora".

A las 19'00 horas, Mesa Redonda sobre los Balnearios de Jaraba (Zaragoza), en la que se han dado cuenta de los siguientes trabajos:

"Historia y Generalidades de la Villa y de los Baños de Jaraba", Prof. Dr. D. León Villanúa Fungairiño.

"Estudio Microbiológico de las Aguas Mineromedicinales de los Balnearios de Jaraba", Prof. Dra. Dª Carmen de la Rosa y Prof. Dra. Angeles Mossó.

"Estudio sobre la Vegetación del Entorno de las Aguas de los Balnearios de Jaraba", Prof. Dr. D. Miguel Ladero.

3 de abril

A las 19'00 horas, Toma de Posesión como Académica Correspondiente de la Dra. Sofía Ródenas de la Rocha, Directora de la Sección Departamental de Química Analítica en la Facultad de Farmacia de la UCM., quién pronunció su discurso titulado: "Gestión de Sistemas de Calidad en el Laboratorio de Análisis Clínicos".

10 de abril

A las 19,00 horas, Conferencia por la Excma. Sra. Dª Ana Mª Pascual - Leone Pascual, titulada: "Balance energético: Leptina".

24 de abril

A las 19,00 horas, Acto de la Fundación José Casares Gil. V Ciclo de Conferencias Investigación y Siglo XXI. Conferencia por el Prof.

D. Jaume Piulats Xancó, Director del Laboratorio de Bioinvestigación Merck, titulada: "Nuevas aportaciones a la terapia oncológica", presentado por el Excmo. Sr. D. Alberto Giráldez Dávila.

8 de mayo

A las 19'00 horas, Toma de Posesión como Académico Correspondiente del Dr. Vicenzo Tortorella, Profesor Ordinario de Química Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Bari (Italia), quien pronunció su discurso titulado: "La Dissociazione degli effetti farmacologici sui farmaci Chirali gli Antilipidemici correlati all'acido clofibrico".

22 de mayo

A las 19,00 horas, Acto de la Fundación José Casares Gil. Mesa Redonda: Aspectos sociosanitarios del Alzheimer. Conferencia dictada por el Prof. Jacques Selmes, Presidente de Alzheimer Europa, titulada "El nuevo concepto de enfermedad sociosanitaria y sus implicaciones". Conferencia dictada por el Prof. Francisco Zaragozá, Catedrático de Farmacología de la Universidad de Alcalá de Henares, titulada: "Las Facultades de Farmacia, la formación continuada y las enfermedades neurodegenerativas". Conferencia dictada por el Dr. Adolfo Toledano Gasca, Investigador del Instituto Cajal, C.S.I.C y Patrono de la Fundación Alzheimer España, titulada: "La coordinación de los profesionales en la investigación, la docencia y la asistencia socio-sanitaria".

29 de mayo

A las 19,00 horas, Toma de Posesión como Académico Correspondiente del Dr. D. Álvaro Domínguez Gil, Ex Director Técnico de los Laboratorios JUSTE, S.A.Q.F., quien pronunció su discurso titulado: "Aspectos Fisico-Químicos de los contrastes radiológicos iodados y sus posibles reacciones secundarias".

3 de junio

A las 19'00 horas, Presentación de la Monografía XII titulada: "Bioquímica y Fisiopatología del envejecimiento". Intervinieron los Excmos. Sres. Dña. María Cascales Angosto, D. José Antonio Cabezas Fernández del Campo, Académicos de Número de esta Corporación y el Excmo. Sr. D. Pedro García Barreno, Secretario General del Instituto de España.

4 de junio

A las 19'00 horas, Acto en colaboración con la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia. Mesa Redonda sobre el "Síndrome respiratorio agudo y grave". Intervieron los Excmos. Sres. Académicos de Número de esta Corporación D. Antonio Martínez Fernández, quien pronunció la conferencia titulada: "Introducción, Zoonosis y Enfermedades emergentes" y D. Manuel Domínguez Carmona, con la conferencia titulada: "SARS, Clínica, Patología, Diagnóstico, Tratamiento, Prevención", y la Dra. Dña. Pilar Pérez Breña, del Instituto de Salud Carlos III quien pronunció la conferencia titulada: "Coronavirus, Morfología, Ciclo endocelular, Virus del SARS, Epidemiología".

5 de junio

A las 19'00 horas, Toma de Posesión como Académico Correspondiente del Dr. Antonio Osuna Carrillo, Catedrático del Instituto de Biotecnología. Campus Universitario de Fuentenueva, Granada, quien pronunció su discurso titulado: "Las proteínas capaces de ligar ácidos grasos".

10 de junio

A las 19'00 horas, Toma de Posesión como Académico Correspondiente del Prof. Carlos Calvo Monfil, Profesor Titular de Bioquímica Clínica e Inmunología en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción (Chile), quien pronunció su discurso titulado: "Mane-

jo farmacológico de las dislipidemias en la prevención de las enfermedades cardiovasculares".

12 de junio.

A las 19,00 horas, Conferencia por el Excmo. Sr. D. Antonio Monge Vega, titulada: "La investigación de medicamentos en países en vías de desarrollo. Propuestas de actuación".

19 de junio

A las 19'00 horas, Toma de Posesión como Académico Correspondiente del Dr. Mariano Turiel de Castro, Académico Correspondiente de la Real Academia de Doctores, quien pronunció su discurso titulado: "Recuerdo y desagravio a León Felipe".

25 de junio.

A las 19'00 horas, Mesa Redonda, sobre los Balnearios de Jaraba (Zaragoza) en la que se dieron cuenta de los siguientes trabajos:

"Análisis Físico-químico de las Aguas Mineromedicinales de los Balnearios de Jaraba", Prof. Dra. Dña. Esperanza Torija Isasa.

"Estudio Hidrogeoquímico de las Aguas Mineromedicinales de los Balnearios de Jaraba", Prof. Dr. D. Antonio Ramírez Ortega y el Prof. Dr. D. Juan Ignacio Pinuaga Espejel.

"Estudio de la Climatología de los Balnearios de Jaraba", Prof. Dr. D. Francisco Javier Mantero Sáenz.

26 de junio.

A las 19'00 horas, Toma de Posesión como Académica Correspondiente de la Dra. Mª del Rosario de Felipe Antón, Directora del Centro de Ciencias Medioambientales del Consejo Superior de Investigacio-

nes Científicas, quien pronunció su discurso titulado: "Interacciones microorganismos-suelos-planta en la preservación del Medio Ambiente y la Salud".

Calendario de Actividades

El 32nd European Symposium on Clinical Pharmacy, organizado por la European Society of Clinical Pharmacy, tendrá lugar en Valencia (España) del 29 de octubre al 1 de noviembre de 2003.

El tema principal que se abordará en él será: "Pharmacists in the Health Care Team: Stands of Practice and Systems of Care". Los interesados pueden dirigirse para mayor información a: EPSA Permanent Office. Jorrit Neumann, EPSA President. Theda Mansholtstraat, 58, 2331 J E Leiden. The Netherlands. Telf. 31-71-5769605, e-mail: president@epsa-online.org. / www.epsa-online.org.

* * * *

El IX Congreso de la Sociedad Española de Nutrición se celebrará en el Puerto de la Cruz (Tenerife) del 26 al 29 de noviembre de 2003.

Para mayor información dirigirse a la Secretaría Científica, Dra. Ascensión Marcos (Grupo Inmunonutrición, IF, CSIC) e-mail: amarcos@if.csic.es / amontero@if.csic.es /jwamberg@if.csic.es. Telf: 91 549 23 00; Fax: 91 549 36 27

* * * *

el 2nd ACCP-ESCP International Congress on Clinical Pharmacy, organizado por la European Society of Clinical Pharmacy, tendrá lugar en París (Francia) del 28 al 30 de abril de 2004. El tema principal versará sobre "Optimizing Outcomes in Pharmacotherapy". Los interesados pueden obtener información en : ESCP International Office, Avenue des Gaulois 7, B-1040 Brussels, Belgique. Telf: 32 274 31 542, e-mail: escp@associationhg.com / www.escp.al

Noticias

Los Excmos. Sres. D. Juan Manuel Reol Tejada y D. Julio Rodríguez Villanueva han ingresado como Académicos Correspondientes en la Real Academia de Farmacia de Cataluña los días 3 y 31 de marzo de 2003 respectivamente.

* * * *

El Excmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez ha ingresado como Académico de Número de la Real Academia de Ciencias Veterinarias el día 26 de marzo de 2003.

* * * *

El Excmo. Sr. D. Juan Manuel Reol Tejada ha recibido la Medalla de Oro de la Diputación Provincial de Burgos el día 4 de abril de 2003, acto que contó con la asistencia de muchas personalidades del mundo político, académico y profesional.

Además ha sido nombrado "Farmacéutico del Año" en 2003.

* * * *

El Excmo. Sr. D. Ángel Santos Ruiz ha recibido la Medalla al Mérito al Trabajo, en su categoría de Oro, el día 5 de mayo de 2003, en un emotivo acto organizado en el Salón de Actos del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. La entrega fue realizada por el Excmo. Sr. Ministro de ese Departamento Ministerial Excmo. Sr. D. Eduardo Zaplana Hernández-Soro.

* * * *

El Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García ha sido elegido en Atenas, el 20 de mayo de 2003, Presidente de la Asociación Europea de Facultades de Farmacia.

* * * *

El Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza ha sido encargado por la Unión Europea de realizar el estudio preparatorio de la futura Agencia Europea de Investigación.

Necrológica

El Dr. Fernando Quevedo Ganoza, nos ha comunicado la triste noticia del fallecimiento en el mes de noviembre de 2002, del Dr. Fernando Montesinos Ampuero, Académico Correspondiente en Perú.

El Dr. Montesinos, que había ingresado en la Real Academia Nacional de Farmacia el 26 de septiembre de 1991, había ejercido la docencia como Catedrático de Farmacología Experimental en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y formó parte como Experto de la Farmacopea Internacional y Preparados Farmacéuticos en la Organización Mundial de la Salud.

Nuestro sentimiento, tanto a la Academia Peruana de Farmacia, a la que pertenecía desde el 20 de septiembre de 1955, por tan sensible pérdida, como a sus familiares, deseando se encuentre en la Paz del Señor.

* * * *

el Dr. Juan Claudio Sanahuja nos ha informado del fallecimiento del Dr. Andrés O. M. Stoppani, Académico Correspondiente en Argentina, cuyo óbito se produjo el día 18 de marzo de 2003. El Dr. Stoppani había ingresado en esta Real Academia Nacional de Farmacia el día 28 de noviembre de 1997, era Profesor Emérito de la Universidad de Buenos Aires, Director del Centro de Investigaciones Bioenergéticas de la Universidad de Buenos Aires, fue miembro de numerosas instituciones científicas, entre ellas de las Academias Nacionales de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales así como de la de Medicina de Argentina, en las que ocupó, además, el cargo de Presidente. El Dr. Stoppani está considerado como el precursor de la investigación bioquímica en Argentina.

Desde estas líneas deseamos que el Dr. Stoppani se halle descansando en la Paz de Dios.

* * * *

Jean Marie Mésnard, hijo mayor del Dr. Pierre Mésnard, Académico Correspondiente en Francia, que tomó posesión en esta Real Academia Nacional de Farmacia, el 25 de junio de 1959; nos ha informado del fallecimiento de su padre acaecido el 8 de abril de 2003. El Dr. Mésnard había ejercido como Profesor de Química en la Facultad de Medicina y Farmacia de Burdeos, miembro de diversas instituciones científicas, estaba en posesión de diversas distinciones como las de Caballero de la Orden de la Salud Pública y de la Legión de Honor. Deseamos que goce de la Paz Eterna.

Bibliografía

Pedro Calvo Asensio (1821-1863).—Ojeda, P. y Vallejo, I.—II Tomos.—2001.—Valladolid, Ayuntamiento de Valladolid.—ISBN: 84-95389-32-0. Tomo I: 386 págs, Tomo II: 684 págs.

Esta obra constituye el número 2 de la Serie Clásicos de la Colección de Autores Vallisoletanos que está prologada por el Alcalde de Valladolid, D. Francisco Javier León de la Riva, quien pone de relieve la labor de "rescate y la puesta en valor" de una personalidad que brilló con luz propia "en el ámbito de la literatura y el pensamiento" así como la personalidad de este farmacéutico vallisoletano nacido en Mota del Marqués en 1821 y fallecido en Madrid en 1863.

En el primer tomo se aborda el estudio pormenorizado de la vida, la obra y la actividad pública de Pedro Calvo Asensio como "Progresista puro, escritor romántico y periodista" ocupándose de "Pedro Calvo Asensio visto por sus contemporáneos", "Nacimiento, infancia y primera juventud", "Madrid. Estudios de Farmacia", "Actividad literaria (1844-1853)", "Periodista científico, portavoz y defensor de las clases médicas", "La trayectoria política de un progresista puro". Además consta de 9 apéndices que comprenden un "Artículo de presentación de El Cinife", "Deber de gratitud y profesión de fe", "Artículo de presentación del primer número de la Iberia", "Artículo firmado por la redacción de la Iberia en el que se comunica a los lectores la muerte de Pedro Calvo Asensio", "Calvo Asensio, por Ángel Fernández de los Ríos", "Artículo de la Iberia en respuesta a las acusaciones de El Pensamiento sobre la manipulación del entierro de Pedro Calvo Asensio", "Artículo de Práxedes Mateo Sagasta al hacerse cargo de la dirección de la Iberia", "Hornas fúnebres en Valladolid", "Tristeza del alma. Último recuerdo a Calvo Asensio, artículo de Juan de la Rosa González publicado en el folletín de la Iberia al reintegrarse a sus tareas tras la muerte de su amigo". Este tomo se completa con un apartado dedicado a Bibliografía que comprende Bibliografía de Pedro Calvo Asensio y Bibliografía citada en donde echamos a falta la referencia obligada al Diccionario biográfico y bibliográfico de autores farmacéuticos españoles del Dr. Rafael Roldán y Guerrero.

En el segundo tomo se presenta una muestra de la extensa y variada producción escrita de Pedro Calvo Asensio que se estructura en tres partes bien diferenciadas: "Calvo Asensio, periodista, orador y político" en la que se seleccionan artículos, discursos y programa político; "Calvo Asensio, poeta, político y satírico" y "Calvo Asensio, dramaturgo" que es la que mayor extensión ocupa. Los textos se encuentran clasificados, no sólo por géneros en cada una de las partes, sino también por orden cronológico a fin, como dicen los autores, de "que se pueda apreciar, en la medida de lo posible, la evolución de sus ideas y estilo". Con esta selección, indican los autores, que pretenden "que el lector pueda hacerse una idea completa de los múltiples intereses de Calvo Asensio".

Esta selección de escritos de Pedro Calvo Asensio va precedida de un estudio de los autores en que se explicita asimismo, las características de la edición de los mismos y que ocupa 38 páginas.

Los autores dejan constancia de la importancia social y política de Pedro Calvo Asensio, no solo por sus escritos sino porque, a pesar de haber muerto a la temprana edad de cuarenta y dos años, su imagen quedó inmortalizada no solo en cuadros y retratos de artistas de la época, como figura política relevante del partido progresista que ocupó un escaño en el Congreso de los Diputados, sino también en fotografías que atestiguan sus relaciones sociales y políticas.

Con esta obra, editada por el Ayuntamiento de Valladolid, se destaca la personalidad de este vallisoletano y farmacéutico ilustre que constituyó uno de los prohombres que "inspiró los contenidos de la progresiva liberal de mediados del siglo XIX".

Mª CARMEN FRANCÉS

* * * *

Historia de la Sanidad en España.—Navarro, R.—Madrid.—Lunwerg Ed.—ISBN: 84-7782-902-0.—255 págs.

Coincidiendo con el 50 aniversario del establecimiento de Laboratorios Pfizer en España, se publica esta obra prologada por su Director General, Emilio Moraleda con el título "La Sanidad y el

rumbo de la Historia", seguida de una semblanza de la trayectoria de la compañía Pfizer en España que se intitula "Pfizer España, con personalidad propia". A continuación, una breve introducción debida al autor Ramón Navarro en la que explica que el objeto de esta obra ha sido "dar a conocer al público las vicisitudes por las que ha transcurrido la actividad sanitaria, los principales descubrimientos y medidas que han permitido erradicar, extinguir o al menos limitar enfermedades" así como "los sabios, que han aportado descubrimientos o inventos, que han permitido el control de las enfermedades".

Seguidamente se dedican nueve apartados a tratar "La alta Edad Media", "La baja Edad Media", "La sanidad en tiempos de los Reyes Católicos (1474-1504)", "La enfermedad y la terapéutica en el siglo XVI", "La enfermedad y la terapéutica en el siglo XVIII", "La sanidad en el siglo XVIII", "La sanidad en el siglo XIX", "La sanidad en el siglo XX" y "Personajes ilustres".

La obra, magníficamente editada, se halla ilustrada profusamente tanto en blanco y negro como en color pues como dice el autor en la introducción "se ha preferido una exposición eminentemente visual".

Acompaña al texto en español su traducción en inglés que ocupa desde la página 199 a la 251 y un índice de fotografías en igual idioma.

Mª CARMEN FRANCÉS

* * * *

Aproximación a la Historia de AEFI 1977.—2002. Una Asociación singular.—Ylla-Català Genís, M.—2002.—Barcelona.—Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria.—ISBN: 84-89602-34-4. 225 págs.

La publicación de este libro ha sido posible gracias a la colaboración de Farmaindustria y por ello la presentación del mismo corre a cargo del Director General de Farmaindustria, Humberto Arnés Corellano y el Presidente de AEFI, José Manuel Cañas Mendo, quienes exponen que la idea de edición de un libro en el que se hiciera

historia de la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria era consecuencia de cumplir ésta los 25 años de existencia. Sigue una introducción debida al autor, quien expone que ha emprendido la tarea de escribir esta historia de AEFI con ilusión y debido a su trayectoria en ella como Presidente de la Sección Catalana de AEF (1982-1992), Vicepresidente de la Junta Nacional (1989-1992) y Presidente (1996-2001). El Doctor Ylla ha contado con la información y las observaciones de diferentes personas que han enriquecido el texto con sus precisiones, pero él ha dado a los datos una forma amena presentando con claridad los acontecimientos sufridos durante los 25 años de AEFI que se relatan en esta obra.

Siguen una serie de apartados, a saber: "De cómo una necesidad engendró una Asociación", "Sevilla 1977. Reunión fundacional", "La Asociación se consolida 1978-1981", "Proyección en el ámbito sanitario Español 1982-1985" "Una Asociación con reconocimiento internacional. 1985-1989", "Las Secciones decisivas en la Junta Nacional. 1989-1992", "Entre Echegaray y Menéndez Pelayo. 1992-1996", "Una nueva generación 1996-2001", "25 años de Historia. Sevilla 2002". "Los Socios, el mejor aval de AEFI", "Las Comisiones: Galénica, Control de Calidad- Normas GMP, Registros, Alimentación, Cosmética, Investigación, Productos Sanitarios, Plantas Medicinales, Veterinaria, etc...", "Las Publicaciones periódicas. Del Boletín de la Asociación a la revista Industria Farmacéutica", "Otras Publicaciones. Libros. El formulario de AEFI", "La Formación en AEFI. Algo más que una vocación y un servicio", "Las reuniones periódicas. Congresos. Jornadas y Simposios", "Encuentros y otras actividades. A la búsqueda de coincidencias no profesionales", "AEFI y las Instituciones. Un camino largo en progreso constante", "Proyección Internacional. De observadores a participantes activos", "Anecdotario de AEFI".

La obra se completa con un índice onomástico que posibilita la consulta al lector interesado.

En resumen el Dr. Ylla nos ofrece un relato histórico contemporáneo de gran valor para comprender el origen (1977) y la vigencia de la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria en nuestro país, de la que son socios de Honor los Académicos de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia Dres: Federico Mayor

Zaragoza (1991), Juan Manuel Reol Tejada (1997), Alberto Giráldez Dávila (2000) y el Académico Correspondiente de nuestra Corporación Dr. José Luis Valverde López (1991).

Mª CARMEN FRANCÉS

* * * *

Guía básica sobre los cannabinoides.—Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides.— 2002.—Ministerio del Interior, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid.—ISBN: 84-699-8658-9.—159 págs..

El libro ha sido escrito conjuntamente por diversos autores pertenecientes a la Sociedad Española de Investigación de Cannabinoides (SEIC) y al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y consta de 15 Capítulos agrupados en tres Secciones: "Aspectos generales sobre Cannabinoides", "Fisiología, Farmacología y Terapéutica de los mismos" y "Los Cannabinoides como drogas de abuso".

En la primera de ellas, que abarca los seis primeros Capítulos, se describen: la estructura química de los principales productos que integran el grupo de los Cannabinoides, con las relaciones entre dicha estructura y la actividad biológica, comentando su cinética, metabolismo y las interacciones que se producen entre ellos; los elementos que constituyen el sistema de Cannabinoides endógenos, sus correspondientes receptores y la distribución de los mismos, así como la localización y biosíntesis de los ligandos (endocannabinoides), con sus posibles aplicaciones terapéuticas; la clasificación de los diversos receptores, con la relación de agonistas y antagonistas de que se dispone hoy día y las respuestas que promueven; los mecanismos de acoplamiento y cascada de transducción, con la expresión de los genes que los codifican; las enzimas que llevan a término la finalización de la señalización (inactivación) y las futuras aplicaciones terapéuticas de los inhibidores de tales señales; la distribución en el organismo de los receptores CB_1, CB_2 y sus respectivos ligandos, comentando los mecanismos de recaptación de los mismos.

La segunda Sección incluye cinco Capítulos, que recogen: los diversos mecanismos de acción antinocioceptiva (central y periférica) de los Cannabinoides, las características de la analgesia que producen, las aplicaciones clínicas que se deducen de ellas y las interacciones que pueden darse con otras sustancias de acción analgésica; el efecto de los endocannabinoides sobre la actividad motora y las funciones de dicho sistema en los ganglios basales cerebrales, de lo que también se deducen aplicaciones terapéuticas; los estudios comportamentales que ilustran sus efectos sobre la memoria y aprendizaje, provenientes de sus relaciones con los sistemas colinérgico, dopaminérgico, dependiente de glutamato y de CCK, y las correspondientes implicaciones clínicas; otrosí, las acciones sobre el Sistema Inmune, la función y distribución de los receptores en la homeostasis inmunitaria y los efectos sobre la red de citoquinas; el control que ejercen sobre la supervivencia/muerte celular, lo que da lugar a efectos neuroprotectores, glicoprotectores y sobre la muerte de células tumorales nerviosas, con su posible aplicación como antitumorales.

La tercera Sección abarca cuatro Capítulos en los que se glosan los aspectos de: mecanismos de tolerancia y de dependencia, comparando éstos con los que produce el sistema de opiodes endógenos; consumo, uso y abuso por parte de jóvenes y adolescentes - especialmente en España -, con comentarios de los efectos ocasionales, a largo plazo, potencial adictivo y síndrome de abstinencia; efectos psicológicos, mentales y conductuales y los factores y motivaciones que los rigen; finalmente, los tratamientos de las personas adictas a lo que se añaden las normas para lograr el cese del hábito de fumar, haciendo hincapié en el componente que significa el apoyo de la familia y un entorno adecuado.

El presente libro, exhaustivo y de gran rigurosidad, representa un estudio científico muy ilustrativo y clarividente de un tema que en su inicio fue sorprendente e, incluso, controvertido.

ALBERTO GIRÁLDEZ

Resultados de investigación sobre evaluación de tecnologías sanitarias: diagnóstico precoz y clínico en oncología, Nº 32.—2002. —ISBN: 84-95463-13-X.—87 págs. y *Uso de la mamografía y de la citología de Papanicolaou para la detección precoz del cáncer de mama y de cerviz uterino, en España,* Nº 34.—2002.—ISBN: 84-95463-15-6X.— 45 págs. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, publica regularmente informes que recogen el resultado de sus actividades en boletines que forman parte de un proyecto de investigación intramural del propio instituto. En esta ocasión se han recibido los números 32 y 34, correspondientes al mes de noviembre de 2002, relativos al diagnóstico en oncología.

El nº 32 se titula RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS: DIAGNÓSTICO PRECOZ Y CLÍNICO EN ONCOLOGÍA, el cual ha sido Coordinado por Jesús González Enríquez.

El contenido es doble, por un lado se presenta un trabajo de la Escuela Andaluza de Salud Pública, elaborado por Dña. Mª Puerto López del Amo, consistente en un "Estudio de Coste-Efectividad de dos estrategias diagnósticas para el Cáncer de Próstata en Varones con valores PSA entre 4 y 10 ng/ml", en el que en 38 páginas desarrolla cinco apartados: Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias (6 subapartados y 3 gráficos), revisión bibliográfica del Estudio de Coste-Efectividad de Cáncer de Próstata (4 subapartados y 7 cuadros); Objetivos del trabajo (consistente en la comparación de dos distintas estrategias de diagnóstico) y las Metodologías empleadas; Resultados obtenidos que se exponen en 8 cuadros y 5 gráficos, comentados en abundante texto; y finalmente, a la vista de los resultados se establece la pertinente Discusión, de la que se desprenden las oportunas Conclusiones en las que figuran los costes de ambas estrategias y su aplicación en diversas situaciones. A todo ello se añaden las referencias bibliográficas y un modelo de Plantilla para recogida de datos.

El segundo trabajo incluido en el nº 32, objeto de esta reseña, trata de otro estudio de Coste-Efectividad y se titula "Cribado Fami-

liar en el Cáncer de Mama: Análisis de un Registro Hospitalario", elaborado por el Servicio de Oncología del Hospital de Sta. Creu i S. Pau, de Barcelona, bajo la dirección de la Dra. Carmen Alonso.

El trabajo presenta con gran minuciosidad, en 34 páginas, los datos recogidos de 225 familias que cumplían los criterios clínicos de cáncer de mama y ovario familiar, de las que se han obtenido muestras biológicas en las que se determinaron ADN y ARN, así como se realizó el estudio de los genes BRCA 1 y 2, en el material tumoral. Los resultados y las relaciones que se pueden deducir de ellos se recogen en 45 tablas, los cuales son comentados y discutidos, lo que ha permitido sacar interesantes conclusiones como la de que aplicando el programa de detección precoz mediante el oportuno cribado se conseguiría un aumento de la esperanza de vida de las pacientes.

El nº 34 lleva el título de USO DE LA MAMOGRAFÍA Y DE LA CITOLOGÍA DE PAPANICOLAU PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA Y DE CÉRVIZ UTERINO, EN ESPAÑA y ha sido elaborado por las Dras. Stefilla Luengo y Ana Muñoz van den Eyden, con la información y colaboración de profesionales sanitarios responsables de cada una de la Comunidades Autónomas (CC.AA.) del Estado, por lo que en el informe se recogen las características y situación actual de los programas de detección precoz del cáncer de mama y el de cérvix uterino en la totalidad del territorio nacional, así como el uso de la mamografía y de la citología mediante Papanicolaou, todo lo cual se ha obtenido a través de una encuesta poblacional en una muestra de 2.409 mujeres españolas de edades comprendidas entre los 40 y los 70 años.

El trabajo, de 45 páginas, presenta los datos en un total de 31 tablas, con los comentarios y discusión correspondientes, de los que se extraen como conclusiones que todas la CC.AA. cuentan con programas de detección precoz de cáncer de mama bien establecidos, alguno de los cuales ha cubierto ya todas las mujeres de la población diana; en cuanto a la detección del cáncer de cérvix, los programas están establecidos - usando el Papanicolaou - en mayor o menor medida en determinadas CC.AA.

De hecho, más de la mitad de las mujeres españolas (de 40-70 años) se han realizado una mamografía al menos en los 2 últimos

años, siendo las de 51-60 años las que lo han hecho con mayor frecuencia; en la mayoría de los casos la prueba fue de tipo preventivo. Asimismo, más de la mitad de las mujeres se habían realizado una citología, por el método anteriormente citado, en los últimos 3 años.

ALBERTO GIRÁLDEZ

* * * *

"Historia de la Sociedad Española de Microbiología a lo largo del siglo XX".—García Mendoza, C.—2002.—Coordinadora Sociedad Española de Microbiología- Fundación Ramón Areces.— Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, S. A.—182 págs.

La Historia de la Sociedad Española de Microbiología (SEM), ha sido escrita por la Dra. Concepción García Mendoza (Centro de Investigaciones Biológicas, CIB-CSIC) y recoge los cincuenta y cinco años de andadura de la citada Sociedad, y a continuación de la misma se incluyen dos Apéndices sobre las revistas editadas por la SEM durante dicho período de tiempo, efectuados por las Dras. Manuela Vázquez Valero y Concepción Ronda Laín (Centro de Información y Documentación, CINDOC-CSIC) y los Profs. Ricardo Guerrero Moreno (Universidad de Barcelona) y Rubén López García (CIB-CSIC).

El libro es el resultado de diferentes etapas de trabajo que dieron finalmente lugar a su consecución. Su iniciación tuvo lugar con motivo del cincuentenario de la SEM, celebrado en 1995 durante el XV Congreso Nacional de Microbiología, acontecimiento en el que se comenzó la publicación de varios capítulos de dicha historia en la entonces revista de la Sociedad *Microbiología SEM*. A su vez en el XVII Congreso Nacional de Microbiología de 1999, con motivo del final del siglo en curso, se celebró el Simposio sobre "Historia de la Microbiología en España en el siglo XX", por lo que se hizo necesario actualizar la citada historia. Finalmente se añadieron las actividades restantes con objeto de completarla dentro del citado siglo (años 1945-2000).

Fue entonces cuando el actual Presidente de la SEM, el Prof. Carlos Hárdisson Rumeu (Universidad de Oviedo), consideró del máximo interés editar un libro que no sólo incluyera la historia reciente de la Sociedad sino también el papel desempeñado por las sucesivas revistas de la SEM, y así quedara constancia escrita para las generaciones futuras de aquellos microbiólogos (reseñando expresamente todos los implicados, en donde aparecen figuras ilustres de nuestra Real Academia Nacional de Farmacia) que desarrollaron su trabajo en el campo de la Microbiología, a veces con no pocas dificultades, estableciendo las relaciones y colaboraciones con las Sociedades de casi todo el mundo durante los cincuenta y cinco años citados, y al mismo tiempo manteniendo unas publicaciones científicas de calidad. Los Apéndices finales aportan un estudio bibliográfico y bibliométrico de las revistas *Microbiología Española* (1946-1986) y *Microbiología SEM* (1985-1997), así como un estudio comparativo de todas las publicaciones de la SEM (tanto las dos revistas anteriores como la actual *International Microbiology* en publicación desde 1998), describiendo las múltiples dificultades que entraña su mantenimiento con un nivel digno de competitividad.

El libro se inicia con un Prólogo a cargo del Prof. Julio Rodríguez Villanueva (Universidad de Salamanca), miembro muy activo en esta historia y que en su calidad de Vicepresidente Científico de la Fundación Ramón Areces ha propiciado esta publicación impulsando su financiación por parte de dicha fundación. A continuación el ya citado Prof. Carlos Hardisson, como Presidente de la Sociedad, realiza la Presentación del libro donde pone de manifiesto las vicisitudes que ha tenido que sortear la SEM hasta su posición actual como una de las Sociedades Científicas más importantes de nuestro país. El libro también incluye algunas fotografías de diferentes actos y personas, entre las que cabe destacar el Acta de Constitución de la Sociedad en Junio de 1946 en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, así como la portada en la que aparece la actual Junta Directiva de la SEM delante del edificio central del Consejo con motivo del último cambio de Presidente. Y para terminar no se pueden dejar de citar las sucesivas ayudas prestadas por el CSIC a la Sociedad, tanto financieras como de infraestructura, a lo largo de todos los años de su andadura.

CONCEPCIÓN GARCÍA MENDOZA

Índices y escalas utilizados en ciertas tecnologías de la presentación ortoprotésica. (Protetización del Sistema Osteorticular) Nº 33.—2002.—ISBN: 84-95463-14-8.—256 págs. Y *evaluación de algunas estrategias en el tratamiento de la dependencia alcohólica. (Influencia de antagonistas opiáceos y acamprosato).* Nº 35.—2002.—ISBN: 84-95463-16-4.—114 págs.

Nuevamente se han recibido dos publicaciones de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, como en ocasiones anteriores; en este caso han sido los números 33 y 35, editados en el mes de noviembre y diciembre, respectivamente, del pasado año 2002.

El nº 33 lleva por título INDICES Y ESCALAS UTILIZADOS EN CIERTAS TECNOLOGÍAS DE LA PRESTACIÓN ORTOPROTÉSICA (Protetización del Sistema Osteoarticular), que ha sido coordinado por José Mª Amate Blanco y elaborado por un equipo de cinco especialistas, entre los que se incluye el propio coordinador. La publicación fue parcialmente financiada por el Proyecto del FIS 99/01.

Este interesante libro es un amplio compendio de un extenso número de escalas e índices de evaluación del tipo de patología o trauma, su gravedad, consecuencias y evolución, por medio de la apreciación de los síntomas que aporta el paciente o que observa el profesional, todo ello aplicable al área de la ortoprotesis osteoarticular.

El texto está dividido en dos partes: la primera contiene la puntual descripción de escalas genéricas, aplicables al estado general, incluyendo el psicológico de los pacientes. En 70 páginas describe de manera suscinta pero detallada más de 30 índices del tipo de: cuestionario del índice de Salud McMaster, cuestionario de dolor McGill-Melzac, cuestionario de estado funcional, escala psicosocial de ajuste a la enfermedad, forma breve-36 examen de salud, Injury severity score, puntuación clínica de traumas, sistema de puntuación clínica de Cooney y demás.

De todos ellos se describe: la definición del índice o escala, el o los autores que lo han propuesto, la descripción y estructura del mismo, la fiabilidad que se puede esperar de su aplicación o uso, la

validez que se le puede conferir, las variantes o modificaciones a que han dado lugar, la bibliografía que debe ser consultada y, por supuesto, las siglas con los que son conocidos muchos de ellos.

La segunda parte, de estructura semejante, recoge las escalas específicas aplicables a los distintos casos de protetización: cadera, rodillas, tobillo, pie, hombro, codo, muñeca, mano y ligamentos. El texto de esta segunda parte está mucho más pormenorizado al tratarse de Escalas Específicas y abarca un total de 167 páginas.

El libro puede ser una estimable ayuda y complemento de gran utilidad para los profesionales de la especialidad.

El nº 35 titulado EVALUACIÓN DE ALGUNAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA ALCOHÓLICA (Influencia de antagonistas opiáceas y acamprosato) ha sido redactado por Carmen Bouza, Mª Ángeles Magro, Juan José Romero y José Mª Amate.

La finalidad del libro es determinar la eficacia relativa de los antagonistas opiáceos y del compuesto denominado acamprosato para reducir o evitar la ingesta alcohólica en pacientes con diagnóstico de dependencia a la misma.

En él se exponen: los criterios de inclusión de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos llevados a cabo; el historial de la búsqueda de la información básica del tema, en las distintas bases de datos; la selección de los métodos que se adoptaron: y se describe el análisis de los datos obtenidos, con control de la calidad de las metodologías y de la evidencia científica.

La parte correspondiente al apartado de Resultados, que abarca 40 páginas, estudia los efectos y características del tratamiento con el antagonista opiáceo Naltrexona, analizando primero los resultados del tratamiento a corto plazo, resumiendo en 11 tablas, minuciosamente comentadas en el texto, los efectos sobre: la cuantía de alcohol consumida, las recaídas, los estados de abstinencia producidos, la recolección de los parámetros biológicos oportunos, el grado de compulsión o urgencia de consumir alcohol y el porcentaje de cumplimento/abandono del tratamiento.

Se pasa luego a analizar, de forma semejante los resultados obtenidos con tratamientos a plazo medio y largo, así como a compa-

rar dichos resultados con los conseguidos con otros antagonistas opiáceos como Nefazodona y Nalmefeno.

Se da un mayor énfasis al estudio de la eficacia terapéutica del compuesto Acamprosato y a la comparación con los anteriores antagonistas opiáceos. Estableciéndose una larga discusión de la que se deducen las oportunas conclusiones.

El libro finaliza con tres anexos, que suman 76 páginas y están dedicados: el nº I a recoger en 2 tablas, sumamente extensas y minuciosas, el estado actual del conocimiento sobre sustancias antagonistas de receptores opiáceos y sus características; el Anexo nº II se dedica, de igual forma, a los datos y propiedades relativos al Acamprosato; mientras el nº III sintetiza la estrategia de búsqueda bibliográfica realizada.

Alberto Giráldez

* * * *

Retos para la Psiquiatría y la Salud Mental en España.—López-Ibor Aliño, J. J.; Gómez Pérez, J. C.; Gutiérrez Fuentes, J. A.—Psiquiatría Editores S. L.—Barcelona.—2003.—ISBN: 84-9706-057-1—342 págs.

El libro pertenece a la serie *Ars Medica* cuya publicación patrocina la Fundación *Lilly*; está escrito por 37 prestigiosos autores de la especialidad entre los que se encuentran los arriba epigrafiados y tiene como objetivo el analizar los principales problemas que los profesionales de la salud mental españoles deberán tener presentes en los próximos años, siguiendo las 10 recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud propuestas en 2001.

Para ello, consta de cinco Partes, numeradas de la I a la V, cada una de las cuales abarca diversos capítulos, agrupados obviamente por temas comunes referentes a la problemática actual de la situación y práctica de la psiquiatría en España.

La Parte I titulada "La asistencia psiquiátrica y la salud mental", desarrolla en 5 capítulos el tema de la reforma permanente que se requiere en los servicios de psiquiatría, asistencia que debe estar

centrada en las necesidades de los ciudadanos, para lo que resulta imprescindible la participación de la sociedad civil; subraya la necesidad de computar los resultados no sólo clínicos sino considerando también la calidad de vida de los pacientes y así como la evaluación de la carga económica que representan para el total de la sociedad. Hace hincapié en las nuevas orientaciones de la psiquiatría basada en la evidencia y en la epidemiología clínica, que inciden tanto en el diagnóstico como en pronóstico, tratamiento e interpretación del daño producido y etiología causante.

El importante tema de la "Docencia e Investigación" se expone en la Parte II a lo largo de otros tantos capítulos, que versan sobre la formación del médico durante el periodo de la licenciatura y, sobre todo, en la etapa de especialización en psiquiatría, con propuestas de mejora de los sistemas seguidos actualmente. Se hace un estudio de la práctica clínica en psicología y psiquiatría y de la investigación que de ellas se deriva, resaltando el papel que desempeñan los hospitales universitarios; a lo que se añade una breve evaluación de las publicaciones provenientes de los investigadores españoles de la especialidad. El último capítulo de esta parte está dedicado al comentario de las enfermedades neurodegenerativas, principalmente las derivadas de los procesos de envejecimiento.

El contenido de la Parte III se refiere a los "Problemas clínicos emergentes", como los que representan las adicciones y dependencias, pues a las ya conocidas desde antaño como el alcoholismo, se añaden las provenientes del uso de las nuevas drogas de abuso, con consecuencias de ellas derivadas como la violencia y las muertes prematuras.

Otro tipo, en cambio, son las patologías propias de las distintas edades: infancia, adolescencia y vejez, sin descuidar las derivadas de la vida cotidiana como el *stress*, el impacto de los fracasos, desastres y catástrofes. El capítulo final, de los siete que constituyen esta parte, es una reflexión sobre la relación de la psiquiatría con el resto de la medicina, lo que denomina como psiquiatría de enlace, concepto que ha sido, incluso, básico para orientaciones nuevas en la forma de asistencia a los pacientes y en los mismos tratamientos.

La Parte IV "Psiquiatría y sociedad" repasa además del estado de la salud mental en general, aspectos particulares como los derivados

del fenómeno de la inmigración o el de la autonomía del paciente, que comporta cuestiones delicadas como el acceso del paciente a su propia historia clínica, así como los problemas médico-legales a los que estas patologías puedan dar lugar. Interesante es el capítulo que cierra esta parte, pues comenta el trato que a las enfermedades mentales dan los medios de comunicación de masas, que pueden constituir una ayuda para "abrir puertas" a las mismas, modificando la estigmatización que tradicionalmente la sociedad aplica a las enfermedades de tal índole.

Finalmente, la Parte V, más breve que las precedentes, viene a ser un resumen del contenido del libro, del que extraen las oportunas conclusiones y recomendaciones, que se concretan en 29 puntos.

Todavía hay un sucinto epílogo, en el que el Prof. López-Ibor Aliño hace una aguda prospección del futuro, como respuesta a la pregunta que se hace a sí mismo: "¿Hacia dónde nos dirigimos?"

ALBERTO GIRÁLDEZ

www.ranf.com

CODEN ARAFAY – 72(E)-227/468

ISSN 1697-4271