Revista Médica de la Universidad Veracruzana

ISSN: 1870 3267

Investigación, Docencia y Servicio

Instituto de Ciencias de la Salud
Facultad de Medicina Xalapa
Hospital Escuela

Vol. 9 No. 1 Enero - Junio 2009

Revista Médica de la Universidad Veracruzana

Director

Marco Antonio González Rivera -
Inst. de Ciencias de la Salud / Fac. de Medicina-Xalapa

Editor

Patricia Pavón León - Instituto de Ciencias de la Salud

Editores Asociados

Rafael Velasco Fernández
Carlos M. Contreras Pérez
Lilia Irene Durán González

Consejo Editorial

Patricia Pavón León - Instituto de Ciencias de la Salud
Irma del Carmen Osorno Estrada - Fac. de Medicina-Xalapa
Carlos Blázquez Domínguez - Hospital Escuela

Director Fundador

José Arenas Benhumea

Comité Editorial

Instituto de Ciencias de la Salud

Leodegario Oliva Zárate
María Gabriela Nachón García
María del Carmen Gogeascoechea Trejo
María Sobeida Leticia Blázquez Morales
Pedro Guillermo Coronel Brizio
Victor Landa Ortiz

Facultad de Medicina-Xalapa

Ángel Alberto Casillas Cruz
Armando Méndez Pérez
Berta E. Cocotle Ronzón
Pedro Chavarría Xicotencatl
Rafael Cano Ortega
Saturnino Navarro Ramírez

Hospital Escuela

Carlos Alejandro Galván Peña
J. J. Daniel López Muñoz
Juan José Martínez Meza
Jorge Galvan Ortíz
Matilde Arellano Gajón

Diseño interior y formación

Víctor Olivares García - Instituto de Ciencias de la Salud

Diseño Portada

Xavier Cozar Angulo

Corrección de estilo

Donají Cuellar - Instituto de Investigaciones Lingüistico Literarios

Asistente: Iván Partida

Universidad Veracruzana

Rector
Raúl Arias Lovillo
Secretario Académico
Ricardo Corzo Ramírez
Secretario de Administración y Finanzas
Victor Aguilar Pizarro
Director General de Investigaciones
Jesús Samuel Cruz Sánchez

Revista Médica de la Universidad Veracruzana© es una publicación semestral del Instituto de Ciencias de la Salud, de la Facultad de Medicina -Xalapa y del Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana. Todo material enviado para su publicación será propiedad de la revista. Reserva de Derecho al Uso Exclusivo del Titulo: 04-2004-063012254500-102. La originalidad de los artículos así como las opiniones expresadas serán responsabilidad de los autores. Toda la correspondencia debe dirigirse al editor de la revista a la siguiente dirección: Instituto de Ciencias de la Salud, Av. Dr. Luis Castelazo Ayala s/n Col. Industrial Ánimas, 91190, Xalapa, Veracruz, México, Tel. (228)8418925, fax 8418926, correos electrónicos: revista_medica@uv.mx, rev_meduv@hotmail.com. Página web: www.uv.mx/rm. Impresa en **DIGITEX,** Leona Vicario # 8, Centro, Tel. 8185472, Xalapa, Veracruz.

Revista Médica de la Universidad Veracruzana

Enero - Junio 2009

Contenido

> ARTÍCULOS ORIGINALES

- **Satisfacción y trato al usuario en un hospital universitario** 5
  Ma. del Carmen Gogeascoechea-Trejo, Patricia Pavón-León, Ma. Sobeida L. Blázquez-Morales, Carlos R. Blázquez-Domínguez, Ivonne Rabatte-Suárez.
- **Niveles de colesterol total en estudiantes universitarios** 11
  José de Jesús Daniel López Muñoz, Eloisa Domínguez Trejo, José Bernardo Hector Escobar Henrriquez, Ana Leticia Ramos Domíguez, Jannet Prieto Pólito, Gaudencio Ramírez Pedraza.

> ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- **Evolución del medio de cultivo en el estudio de las células madre neuronales** 16
  Evet Angel Hernández González, Enrique Juárez Aguilar.
- **El cerebelo y sus funciones** 24
  Rolando García, Elizabeth Hernández, Adriana Concha, Cesar A. Pérez, Luis I. García, Ma. Elena Hernández, Jorge Manzo.
- **Beneficio de la fibra dietética en enfermedades crónico-degenerativas** 31
  Gabriela Páez Huerta
- **Prolactina: mecanismos intracelulares involucrados en la función prostática** 36
  Luz Irene Pacual Mathey, Jorge Manzo Denes, Vincent Goffin, Karima Kessal, Gonzálo Emiliano Aranda-Abreu, César Antonio Estudillo, María Hernández Aguilar.

> COMUNICACION CIENTIFICA 41

ARTÍCULO ORIGINAL

Satisfacción y trato al usuario en un hospital universitario

User Satisfaction and responsiveness in a university hospital

Ma. del Carmen Gogeascoechea-Trejo,[1] Patricia Pavón-León,[1]
Ma. Sobeida L. Blázquez-Morales,[1] Carlos R. Blázquez-Domínguez,[2]
Ivonne Rabatte-Suárez.[1]

Recibido: 31/01/2009 - Acepatado: 25/04/2009

RESUMEN

Objetivo: Identificar el nivel de satisfacción del usuarios desde la perspectiva del trato recibido en los servicios del hospital, con el fin de conocer las condiciones en las que la atención se otorga. **Material y métodos:** Estudio observacional, transversal y descriptivo, aplicándose una encuesta mediante un muestreo estratificado proporcional de los usuarios que acudieron al hospital. La variable dependiente fue satisfacción del usuario. Las variables independientes fueron atención pronta, trato digno, comunicación, autonomía, confidencialidad, calidad de las instalaciones y servicios, acceso a redes sociales y de apoyo. Se consideró pertinente agregar los dominios dimensión técnica, equipamiento y percepción de la calidad de la atención. **Resultados:** Se realizaron un total de 847 entrevistas, de las cuales 387 correspondieron a las usuarias de consulta externa, 69 en hospitalización y 391 a los usuarios de los auxiliares de diagnóstico y tratamiento. El nivel de satisfacción promedio en el hospital fue de 97.6%. La dimensión técnica, la confidencialidad y el trato digno, fueron los dominios que tuvieron niveles altos de aprobación en todas las áreas, mientras que la atención pronta, la autonomía y la calidad de las instalaciones y servicios, tuvieron menor aprobación. **Conclusiones:** El nivel de satisfacción del usuario en general es alto, lográndose identificar algunos elementos que influyen sobre la satisfacción manifestada por los usuarios del servicio. Los usuarios satisfechos suelen tener más incentivos para buscar atención cuando la requieren,

ABSTRACT

Objective: The aim of the present work is identify the satisfaction rank of users, with the performance of the university hospital delivering health services. **Material and methods:** An observational, transversal and descriptive study was developed. A stratified survey of the type of satisfaction was answer by users of clinical services. User's satisfaction was the dependent variable. The independent variable was opportunity to medical services access, respectable treat, communication, autonomy, confidentiality, high quality facilities, access to services, social nets, and support. **Results:** 847 interview were applied, 387 from de outpatient clinic, 69 inwards and 391, users of laboratories services. Satisfaction degree of inward users was of 97.6%. Technology, confidentiality and respectable treat had the highest rate of approval. Meanwhile opportunity to medical services access, autonomy and quality of the facilities, get the lower rate of acceptance. **Conclusion:** Satisfaction degree of users was in general high. Some factors were identified that tend to influence this variable. Satisfaction deal with the fact that user will return for future services. There for is important to take in account the recommendations for improvement.

Key words: responsiveness, user satisfaction, health care quality, hospital.

[1]Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Veracruzana. Xalapa, Ver.
[2]Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana. Xalapa, Ver.

Correspondencia:
María del Carmen Gogeascoechea Trejo, Instituto de Ciencias de la Salud
Av. Luis Castelazo Ayala S/N, Col. Industrial Animas CP 91190, Xalapa, Ver.
Tel 01 228 8 418925, Fax: 01 228 8418926
E-mail: cgogeascoechea@uv.mx

relacionándose con regresar a solicitar servicios a la misma unidad de atención, por lo que es importante tomar en cuenta los puntos de mejora.
Palabras clave: trato adecuado, satisfacción del usuario, calidad de la atención en salud, hospital.

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales retos del sistema de salud en México es mejorar la calidad de la atención, y en los últimos años las instituciones de salud han centrado su interés en este tema.

En términos de la evaluación de la calidad de los servicios de salud, la satisfacción del usuario es uno de los aspectos que debe tomarse en cuenta como parte sustantiva de la atención, considerándola como una forma de evaluar los servicios otorgados y como una estrategia para mejorar su planeación y organización.

De acuerdo con Deming, la calidad significa dar respuestas adecuadas a las necesidades y expectativas del usuario, enfocándose siempre en la mejora continua del servicio.[1]

Donabedian propone para el modelo de atención a la salud la obligación de reconocer la satisfacción del usuario mediante la prestación de servicios convenientes, aceptables y agradables, donde el usuario sea el árbitro final de la calidad y sea quien decida si el producto o servicio proporcionado responde a sus necesidades y expectativas. [2]

Por otra parte, Donabedian considera para la evaluación de la calidad de la atención médica una metodología que estudia tres dimensiones: estructura, proceso y resultados, resaltando la necesidad de incorporar la satisfacción del usuario al grupo de indicadores de resultado de una atención adecuada.[3]

La atención en los servicios de salud debe ser en forma oportuna y humanizada, que garantice el trato digno para el paciente, respetando sus derechos y los de su familia, fomentando la autonomía en el proceso de toma de decisiones y proporcionando siempre información completa e inteligible de su diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) uno de los objetivos fundamentales de los sistemas de salud, es el mejorar el nivel y la distribución del trato adecuado a los usuarios de los servicios de salud, entendiéndose este término como lo que sucede cuando los servicios de salud se diseñan y prestan, tomando en consideración las expectativas y preferencias de los usuarios en aquellos aspectos de su relación con los servicios de salud que no son propiamente médicos; mientras que el concepto de satisfacción del paciente se relaciona tanto con las interacciones clínicas como con aspectos no médicos. [4]

En México, entre noviembre de 2002 y abril de 2003, la Secretaría de Salud coordinó la Encuesta Nacional de Evaluación del Desempeño 2002-2003 (ENED) realizada en México y sustentada en un marco de referencia propuesto por la OMS. Dicha encuesta fue aplicada en 38 746 hogares de las 32 entidades federativas del país para evaluar el desempeño de los sistemas estatales de salud, utilizando indicadores de condiciones de salud, trato y justicia en el financiamiento. Uno de los aspectos incluidos en esta encuesta fue la calificación del trato recibido por los usuarios de los servicios de salud ya que es un hecho que el trato influye decisivamente en la calidad de la atención brindada por los diferentes proveedores.[5]

Puentes Rosas y cols., llevaron a cabo un estudio cuya finalidad fue documentar las diferencias en el trato recibido por los usuarios de los servicios públicos de salud en México. Se encontraron diferencias importantes en la forma en que los diferentes proveedores públicos tratan a sus usuarios, independientemente de las condiciones socioeconómicas de los mismos y es un hecho que el trato influye decisivamente en la calidad de los servicios brindados por los diferentes proveedores.[6]

En otra investigación realizada por Bronfman y cols., con el objetivo de evaluar el nivel de satisfacción alcanzado por las usuarias de los servicios de atención prenatal en México, concluyeron que la satisfacción está relacionada con el trato recibido durante la consulta.[7]

Una evaluación sistematizada, periódica y permanente de la calidad con que se presta la atención y de la satisfacción de sus usuarios, es estratégica para la identificación, registro y seguimiento de los problemas hasta su solución, representando una metodología efectiva para mejorar la calidad en la prestación de los servicios.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue identificar el nivel de satisfacción desde la perspectiva del usuario sobre el trato recibido de los prestadores de servicios del hospital, con el fin de conocer las condiciones en las que se otorga el servicio y analizar las oportunidades de mejora.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal y descriptivo, durante los meses de abril y mayo de 2008 en el Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana, institución que ofrece atención a población abierta en el área de Ginecología y Obstetricia. Se realizó un muestreo estratificado proporcional de los usuarios que acudieron a los servicios de consulta externa,

hospitalización y auxiliares de diagnóstico y tratamiento. Los datos fueron recolectados mediante un cuestionario estructurado a través de una entrevista personal, confidencial y autorizada. El instrumento de medición se basó en el cuestionario utilizado en la Encuesta Nacional de Evaluación del Desempeño realizada en México por la Secretaría de Salud, adaptado y validado para tal fin por el equipo de investigación. La variable dependiente fue satisfacción del usuario del servicio. Las variables independientes fueron atención pronta, trato digno, comunicación, autonomía, confidencialidad, calidad de las instalaciones y servicios, acceso a redes sociales y de apoyo. Se consideró pertinente agregar tres dominios más que califican la dimensión técnica, el equipamiento y la percepción de la calidad de la atención en general. Además se incluyeron las variables edad, escolaridad, número de visitas al hospital y días de estancia hospitalaria. Las preguntas del cuestionario presentaban 5 opciones de respuesta con una escala tipo Likert: muy malo, malo, moderado, bueno y muy bueno. Se consideró que los entrevistados aprobaban el reactivo cuando calificaban como bueno o muy bueno.

La base de datos se diseñó en Excel. Los datos se analizaron en el software estadístico Statistic. Se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables con frecuencias, porcentajes, media estadística y desviación estándar.

RESULTADOS

Se realizaron un total de 847 entrevistas, de las cuales 387 (45.7%) correspondieron a las usuarias que acudieron a consulta externa, 69 (8.1%), se realizaron en el área de hospitalización y 391 (46.2%) a los usuarios de los auxiliares de diagnóstico y tratamiento. De acuerdo con lo anterior, a continuación se presentan los resultados para cada área.

Consulta externa.

La edad promedio de las usuarias entrevistadas fue de 26.5 años (DS ±8.53). De la muestra 56% se ubicó en un rango de edad entre los 15 y 25 años.

En cuanto a la escolaridad, 37% de las encuestadas contaban con estudios de bachillerato terminado, mientras que 32% con secundaria completa, 17% primaria o menos y 14% con estudios profesionales.

En lo que se refiere al número de visitas al hospital en los últimos 6 meses, aproximadamente 57% de las usuarias manifestaron haber realizado entre 1 a 3 visitas, 38% entre 4 y 9; y 5% con 10 visitas o más.

Los niveles de aprobación de cada uno de los dominios, muestran que el porcentaje de entrevistados que aprueba la Confidencialidad y la Dimensión técnica (95%) con que se otorgan los servicios en el hospital es mayor que la aprobación de los otros elementos. Por el contrario, la Atención pronta y la Calidad de las instalaciones y servicios (80%) son los dominios con menor porcentaje de aprobación (Tabla 1).

Tabla 1. Porcentaje de entrevistados en consulta externa que aprobaron los diferentes dominios.

Dominio	%	I de C
Confidencialidad	95	(90.1 - 99.9)
Dimensión técnica	95	(90.1 - 99.9)
Percepción de la calidad	94	(89.1 - 98.9)
Trato digno	93	(88.1 - 97.9)
Comunicación	91	(86.1 - 95.9)
Autonomía	87	(82.1 - 91.9)
Equipo	86	(81.1 - 90.9)
Atención pronta	80	(75.1 – 84.9)
Calidad de las instalaciones y servicios	80	(75.1 - 84.9)

Para determinar la satisfacción del usuario, se creó un índice acumulativo del total de las calificaciones expresadas, estableciendo entre el puntaje máximo y mínimo posible de cada cuestionario cinco intervalos de igual tamaño. El índice se codificó bajo el siguiente criterio: muy malo a aquellos cuestionarios que hayan acumulado de 15 a 26 puntos, malo 27 a 38 puntos, moderado 39 a 50 puntos, bueno 51 a 62 puntos y muy bueno 63 a 75 puntos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2. Satisfacción del usuario de consulta externa por índice acumulativo del cuestionario.

Criterio	Frecuencia	%	% Acumulado
Muy bueno	120	31.0	31.0
Bueno	257	66.4	97.4
Moderado	10	2.6	100.0
Malo	0	0.0	100.0
Muy malo	0	0.0	100.0
Total	**387**	**100.00**	

Como podemos observar, 97.4% de los cuestionarios acumularon una calificación de la satisfacción del usuario como buena o muy buena, y sólo 2.6% se encontraron en el rango de moderado.

Para finalizar el análisis en el área de consulta externa, se analizó la calificación por consultorio en base a la puntuación obtenida por la satisfacción del usuario, obteniéndose que el Consultorio 1 -donde se otorga consulta de control prenatal- y el de Nutrición –abocado a la orientación nutricional- fueron los mejor calificados (100%), mientras que los porcentajes más bajos se tuvieron en los consultorios de Ginecología y Obstetricia –con atención a embarazo de alto riesgo- con 94.6% y el de Medicina Interna –que brinda atención complementaria al embarazo de alto riesgo- con 88.2%.

Hospitalización.

A continuación se presentan los resultados que se obtuvieron al aplicar el cuestionario de en el área de Hospitalización. El total de entrevistados fue de 69.

La edad promedio fue de 26 años (DS ± 8.61), del total de la muestra se obtuvo que un 60% de las entrevistadas se encontraron en el rango de edad entre 15 y 25 años. El nivel de estudios que predominó en las encuestadas fue la secundaria terminada con 34.8%, seguido del bachillerato completo con 26% y primaria o menos con 21.7%.

Con relación a los días de estancia hospitalaria, 58% de las usuarias permanecieron de 1 a 3 días hospitalizadas, y 41% con sólo 1 días de hospitalización.

En cuanto a la aprobación por dominio en el área de hospitalización, la tabla 3 muestra el porcentaje obtenido en cada uno de éstos.

Tabla 3. Porcentaje de entrevistados en hospitalización que aprobaron los diferentes dominios.

Dominio	%	I de C
Dimensión técnica	99	(87.21 – 110.79)
Trato digno	97	(85.21 – 108.79)
Comunicación	96	(84.21 – 107.79)
Equipo	93	(81.21 – 104.79)
Percepción de la calidad	93	(81.21 – 104.79)
Confidencialidad	91	(79.21 – 102.79)
Acceso a redes sociales	87	(75.21 – 98.79)
Atención pronta	86	(74.21 – 97.79)
Autonomía	84	(72.21 - 95.79)
Calidad de las instalaciones y servicios	84	(72.21 - 95.79)

Dimensión técnica mostró mayor porcentaje de aprobación (99%), mientras que Autonomía y Calidad de las instalaciones y servicios fueron los dominios de menor aprobación (84%).

Se determinó la satisfacción del usuario en el área de hospitalización mediante un índice acumulativo del total de las calificaciones de cada cuestionario, el cual se codificó bajo el siguiente criterio: muy malo a aquellos cuestionarios que hayan acumulado de 16 a 28 puntos, malo de 29 a 41 puntos, moderado de 42 a 54 puntos, bueno de 55 a 67 puntos y muy bueno de 68 a 80 puntos, siendo los resultados los siguientes:

Tabla 4. Satisfacción del usuario de hospitalización por índice acumulativo del cuestionario.

	Frecuencia	%	% Acumulado
Muy bueno	14	20.3	20.3
Bueno	54	78.3	98.6
Moderado	1	1.4	100.00
Malo	0	0.0	100.00
Muy malo	0	0.0	100.00
Total	**69**	**100.00**	

Se observa que 98.6% de los instrumentos de medición fueron calificados dentro de los rangos bueno y muy bueno, y únicamente 1.4% acumuló una calificación de moderado.

Auxiliares de diagnóstico y tratamiento.

La edad promedio de los usuarios de los auxiliares de diagnóstico y tratamiento entrevistados fue de 28.6 años (DS ±11.1). El grupo de 15 a 25 años fue el de mayor porcentaje (48%). En relación al nivel de escolaridad, la mayoría de ellos contaban con secundaria completa y con bachillerato terminado, ambos con el mismo porcentaje (35%).

El número de visitas que los usuarios habían realizado al hospital en los últimos 6 meses, 68.5% fue de 1 a 3 visitas, mientras que 27.6% fue de 4 a 9.

El porcentaje de aprobación por dominio en el área de auxiliares de diagnóstico y tratamiento se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 5. Porcentaje de entrevistados en auxiliares de diagnóstico y tratamiento que aprobaron los diferentes dominios.

Dominio	%	I de C
Dimensión técnica	95	(90.1 – 99.9)
Percepción de la calidad	93	(88.1 – 97.9)
Trato digno	92	(87.1 - 96.9)
Confidencialidad	92	(87.1 - 96.9)
Equipo	92	(87.1 - 96.9)
Comunicación	89	(84.1 – 93.9)
Autonomía	86	(81.1 – 90.9)
Atención pronta	81	(76.1 - 85.9)
Calidad de las instalaciones y servicios	78	(73.1 – 82.9)

En ésta área el dominio que obtuvo mayor porcentaje de aprobación fue Dimensión Técnica (95%) y el de menor porcentaje fue Calidad de las instalaciones y servicios (78%).

La evaluación de la satisfacción del usuario en el área de auxiliares de diagnóstico y tratamiento a través del índice acumulativo del total de las calificaciones de cada cuestionario, codificándose bajo el siguiente criterio: muy malo a aquellos cuestionarios que hayan acumulado de 14 a 24 puntos, malo de 25 a 35 puntos, moderado de 36 a 46 puntos, bueno de 47 a 57 puntos y muy bueno de 58 a 70 puntos, con los siguientes resultados:

Tabla 6. Satisfacción del usuario de auxiliares de diagnóstico y tratamiento por índice acumulativo del cuestionario.

	Frecuencia	%	% Acumulado
Muy bueno	148	37.9	37.9
Bueno	230	58.8	96.7
Moderado	13	3.3	100.00
Malo	0	0.0	100.00
Muy malo	0	0.0	100.00
Total	**391**	**100.00**	

De los cuestionarios, 96.7% acumularon una calificación entre bueno y muy bueno, mientras que 3.3% obtuvieron la calificación de moderado.

Para finalizar el análisis en el área de auxiliares de diagnóstico y tratamiento, se analizó el servicio mejor calificado con base a la puntuación obtenida en los cuestionarios, obteniéndose que los servicios mejor calificados fueron Rayos X, Patología, Ultrasonido y Banco de sangre (100%), mientras que el de menor porcentaje de calificación (95.8%) fue Laboratorio de análisis clínicos.

Evaluación global.

Por último, en la siguiente tabla se presenta una comparación de los porcentajes de aprobación de cada dominio según el área donde se realizó la encuesta.

Tabla 7. Porcentajes de aprobación para los dominios según el tipo de atención

DOMINIO	HOSPITALIZACION (n=69)	CONSULTA EXTERNA (n=387)	AUXILIARES DE Dx. y Tx. (n=391)
	% Aprobación	% Aprobación	% Aprobación
1. Dimensión técnica	99	95	95
2. Trato digno	97	93	92
3. Comunicación	96	91	89
4. Equipo	93	86	92
5. Percepción de la calidad de la atención	93	94	93
6. Confidencialidad	91	95	92
7. Acceso a redes sociales	87	NA*	NA*
8. Atención pronta	86	80	81
9. Autonomía	84	87	86
10. Calidad de las instalaciones y servicios	84	80	78

*NA: No aplica. El acceso a redes de apoyo social evalúa si los pacientes pierden el contacto con sus redes sociales cuando están hospitalizados, por lo que no se aplica en la atención ambulatoria.

En general, los porcentajes de aprobación para los dominios analizados fueron altos, con una tendencia a ser mayores en hospitalización y menores en los auxiliares de diagnóstico y tratamiento.

La comparación entre los dominios mostró que la dimensión técnica, la confidencialidad y el trato digno, fueron los que tuvieron niveles altos de aprobación en todas las áreas, mientras que la atención pronta, la autonomía y la calidad de las instalaciones y servicios, tuvieron menor aprobación, este último dominio presentó cifras notablemente bajas en los auxiliares de diagnóstico y tratamiento. El porcentaje de la percepción de la calidad de la atención fue similar en las tres áreas.

De acuerdo con la evaluación de la satisfacción del usuario a través del índice acumulativo del total de las calificaciones de cada cuestionario, el nivel de satisfacción promedio en el hospital fue de 97.6%.

DISCUSIÓN

En términos generales, las características demográficas de las usuarias, indican que la edad promedio de las usuarias del hospital es similar a la informada en otros estudios sobre el tema con mujeres en atención ginecoobstétrica.[7,8] Asimismo, la mayoría de las usuarias se encontraban en el rango de edad de 15 a 25 años, lo que muestra la tendencia a embarazos en mujeres jóvenes.

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran que el nivel de satisfacción del usuario global es alto (97.6%), coincidiendo con los porcentajes elevados manifestados en otros estudios [7,8,9]. Se manifestó una tendencia de satisfacción mayor en el área de hospitalización, y se lograron identificar algunos elementos que influyen sobre la satisfacción manifestada por los usuarios del servicio.

En las tres áreas de estudio: consulta externa, hospitalización y auxiliares de diagnóstico y tratamiento, el dominio con mayor porcentaje de aprobación fue Dimensión técnica, es decir, que el usuario aprueba los conocimientos del personal de salud para resolver el motivo por el cual solicitó la atención en el hospital. Asimismo, los usuarios de estas áreas coincidieron en calificar como malo o muy malo el dominio Calidad de las instalaciones y servicios, entendiéndose que no están conformes con las condiciones de los espacios físicos y la limpieza del hospital. Además del dominio anterior, en el área de consulta externa, Atención pronta obtuvo bajos porcentajes de aprobación; mientras que en hospitalización, Autonomía también fue calificado con niveles bajos.

Al analizar las calificaciones otorgadas por consultorio, podemos comentar que el puntaje mayor de satisfacción del usuario obtenido en el área de consulta externa específicamente en el consultorio 1 (atención prenatal) y el de Nutrición, contrastan con el puntaje de los consultorios de especialidad (Ginecología y obstetricia y Medicina Interna) lo que se puede atribuir a que en los primeros no existe una segunda acción a realizar dentro del mismo horario, a diferencia del consultorio de Ginecología y obstetricia, en el cual el personal encargado de brindar la atención organiza su tiempo para llevar a cabo

la consulta externa, la actividad quirúrgica programada y la atención a las pacientes hospitalizadas; condición que podría ocasionar que el personal se sienta presionado al otorgar la consulta externa, y esto impacte directamente sobre la atención al usuario.

Los puntos de mejora a retomar de acuerdo con la evaluación realizada son:

- *Atención pronta,* se recomienda revisar el proceso administrativo para que el usuario sea atendido con la rapidez suficiente que el caso amerite.
- *Autonomía,* donde el usuario percibe que no se le permite ejercer su libertad para participar en las decisiones que se toman con respecto a su salud, en este punto es recomendable que el personal médico y paramédico proporcione la información pertinente al paciente para hacerlo sentir partícipe de las acciones que se lleven a cabo con respecto a su salud.
- Calidad de las instalaciones y servicios, el usuario manifiesta que la calidad y la limpieza de los espacios físicos, del amueblado y de otros servicios no médicos, no son los idóneos para una institución de salud. Por lo que se sugiere la adecuación de la infraestructura del hospital para que cumpla con las necesidades y expectativas de los usuarios.

El trato adecuado es importante como factor determinante de la satisfacción del usuario, y los usuarios satisfechos suelen tener más incentivos para buscar atención cuando la requieren, relacionándose con regresar a solicitar servicios a la misma unidad de atención, por lo que es importante tomar en cuenta los puntos de mejora.

Todo el personal implicado en la prestación de servicios de salud (autoridades, directivos, clínicos y otros profesionales, proveedores y usuarios) deben hacer uso de los resultados obtenidos a partir de las diferentes encuestas y métodos utilizados para medir la satisfacción y la calidad de la atención y de esta manera contribuir a desarrollar servicios realmente adaptados a las necesidades de la población.

En general la satisfacción del usuario representa una gran fortaleza para el hospital, debido a que en los resultados obtenidos el nivel de satisfacción es alto, situación que manifiesta la trayectoria y presencia del Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana en la sociedad de Xalapa y municipios aledaños, a lo largo de sus 70 años de operación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deming WE. Calidad, productividad y competitividad. La salida de la crisis. Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid, 1989.
2. Donabedian A. Continuidad y cambio en la búsqueda de la calidad. Salud Publica Mex 1993;35(3):238-247.
3. Donabedian A. La calidad de la Atención Médica. La Prensa Médica Mexicana. México, 1984.
4. Puentes-Rosas E, Ruelas E, Martínez-Monroy T, Garrido-Latorre F. Trato adecuado: respuesta del sistema mexicano de salud a las expectativas no médicas de sus usuarios. Salud Publica Mex 2005;47 suppl 1:S12-S21.
5. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Evaluación del Desempeño 2002-2003. Disponible en: http://evaluacion.salud.gob.mx/evaluacion/evaluacion.htm Acceso el 25 de mayo de 2007.
6. Puentes-Rosas E, Gómez-Dantés O, Garrido-Latorre F. Trato a los usuarios en los servicios públicos de salud en México. Rev Panam Salud Publica. 2006;19(6):394-402.
7. Bronfman-Pertzovsky MN, López-Moreno S, Magis-Rodríguez C, More-Altamirano A, Rutstein S. Atención prenatal en el primer nivel de atención: características de los proveedores que influyen en la satisfacción de las usuarias. Salud Publica Mex 2003;45:445-454.
8. Vicuña Marisol. Nivel de satisfacción y disfunciones percibidas sobre la calidad de atención de los servicios obstétricos. Anales de la Facultad de Medicina. Lima Perú. 2002; 63(1):40-50.
9. Ramírez-de-la-Roche O, López-Serrano A, Barragán-Solís A, Arce-Arrieta E. Satisfacción del usuario en una unidad de medicina familiar de una institución de seguridad social de la ciudad de México. Arch Med Fam 2005; 7(1):22-26.
10. Ortiz-Espinoza RM, Muñoz-Juárez S, Torres-Carreño E. Satisfacción de los usuarios de 15 hospitales de Hidalgo, México. Rev Esp Salud Pública 2004; 78:527-537.
11. Ortiz-Espinoza RM, Muñoz-Juárez S, Lechuga-Martín del Campo D, Torres-Carreño E. Consulta externa en instituciones de salud de Hidalgo, México, según la opinión de los usuarios. Rev Panam Salud Pública 2003; 13(4):229-238.
12. González-Castillo BI, López-Rojas P, Marín-Cotoñieto IA, Haro-García L, Macías-Rangel A. Satisfacción del usuario de los servicios de salud en el trabajo. Rev Med IMSS 2002; 40(4):301-304.
13. Ramírez-Sánchez TJ, Nájera-Aguilar P, Nigenda-López G. Percepción de la calidad de la atención de los servicos de salud en México: perspectiva de los usuarios. Salud Publica Mex 1998; 40:3-12.
14. López-Serrano A, Ramírez-de-la-Roche OF, Arce-Arrieta E, Rivapalacio-Chiang-Sam IL. Evaluación de la calidad de la atención médica del expediente clínico y la satisfacción del usuario en una clínica de medicina familiar de la Ciudad de México. Arch Med Fam 2002; 4(2):56-62.
15. Jiménez-Villegas MC y cols. Satisfacción del usuario como indicador de calidad. Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica 2003; 11(2):58-65.
16. Lavielle-Sotomayor MP, Cerón-Ruiz M, Tovar-Larrea P, Bustamante-Rojano JJ. Satisfacción con la atención a la salud. La perspective del usuario. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2008; 46(2):129-134.
17. Ellers GM. Improving Patient Satisfaction With Waiting Time. Journal of American College Health 2004, 53(1)41-43.
18. Derose SF, Petitti DB. Measuring quality of care and performance from a population health care perspective. Annu. Rev. Public Health 2003, 24:363-84.

ARTÍCULO ORIGINAL

Niveles de colesterol total en estudiantes universitarios

Total cholesterol levels in college students

José de Jesús Daniel López Muñoz,[1] Eloisa Domínguez Trejo,[1]
José Bernardo Hector Escobar Henrriquez,[2] Ana Leticia Ramos Domíguez,[2]
Jannet Prieto Pólito,[1] Gaudencio Ramírez Pedraza.[1]

Recibido: 17/10/2008 - Acepatado: 11/05/2009

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La determinación del nivel de colesterol total en sangre es muy importante, ya que es un marcador biológico para algunas enfermedades cardiovasculares. La detección oportuna de los niveles altos de colesterol permite un inicio temprano de tratamiento, y en algunos casos, se puede prevenir la aparición de enfermedades cardiovasculares. **OBJETIVO**. Determinar la prevalencia de hipercolesterolemia en estudiantes de nuevo ingreso a la Universidad Veracruzana mediante el Examen de Salud Integral (ESI), durante 2003, 2004 y 2005. **MATERIAL Y MÉTODOS.** El tipo de estudio fue transversal, descriptivo y comparativo; se incluyeron un total de 9,517 alumnos. **RESULTADOS.** La frecuencia de hipercolesterolemia fue del 13.41%. La mayor frecuencia de hipercolesterolemia en los años estudiados se presentó en el grupo de 16 a 20 años de edad en ambos sexos. **DISCUSIÓN.** La frecuencia de hipercolesterolemia fue del 13.41%, cifra que, comparada con el 56.6 % reportado por Daccarett NJ., y cols., fue menor. **CONCLUSIONES.** La hipercolesterolemia presentó variaciones según edad y sexo debido probablemente a la maduración sexual.

Palabras Clave: Examen de salud integral (ESI), hipercolesterolemia, niveles de colesterol total.

ABSTRACT

INTRODUCTION. The determination of the level of total cholesterol in the blood is very important, given the fact that is a biological marker for some cardiovascular diseases. Early detection of high levels of cholesterol allows for early treatment and, in some situations, it can be prevented the onset of cardiovascular disease. **OBJECTIVE.** To determine the prevalence of hypercholesterolemia in the students of the "Veracruzana University" through the Integral Health Examination (IHE), during 2003, 2004 y 2005. **MATERIAL AND METHODS.** The type of study was cross-sectional, descriptive and comparative, it were included a total of 9517 students **RESULTS.** The frequency of hypercholesterolemia was 13.41%. The greater frequency of hypercholesterolemia in the studied years was among the ages old 16 and 20 years in both genders. **DISCUSSION.** The frequency of hypercholesterolemia was 13.41%, cipher that, compared to the 56.6% reported by Daccarett NJ., and cols, was minor. **CONCLUSIONS.** Hypercholesterolemia presented variations according to age and gender, probably due to sexual maturation.

Key words: Annual Integral HealthExam (AIHE), hypercholesterolemia, total cholesterol levels.

[1]Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana. Laboratorio Clínico
[2]Facultad de Bioanálisis-Xalapa-Universidad Veracruzana

Correspondencia:
MHD José de Jesús Daniel López Muñoz
Facultad de Bioanálisis - Xalapa
Universidad Veracruzana
jeslopez@uv.mx

INTRODUCCIÓN

Nuestro país se encuentra desde hace más de medio siglo en el proceso conocido como transición epidemiológica, la cual se caracteriza por un cambio en el patrón de las enfermedades de la población. En este cambio se ha observado una disminución en los padecimientos que son particulares de los países subdesarrollados (enfermedades infecciosas) y un aumento en las enfermedades que prevalecen en los países industrializados (enfermedades crónico-degenerativas). Los niveles sanguíneos de colesterol se relacionan con la incidencia de aterosclerosis y enfermedades coronarias. De los lípidos séricos, el colesterol es el que más a menudo ha sido señalado como el principal agente comprometido en esta relación.

MARCO TEÓRICO

La detección oportuna de los niveles altos de colesterol tiene como objetivo principal el diagnóstico oportuno de la hipercolesterolemia, para así permitir que se inicien tratamientos que demoren o prevengan la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles, las cuales han causado un incremento en la mortalidad en la población de ambos sexos en nuestro país (tablas 1 y 2). La aterosclerosis es una condición vascular que consiste en el bloqueo de las arterias debido al depósito de placas de colesterol entre las capas arteriales, lo cual puede conducir a alteraciones en la función cardiaca. El proceso por el cual se produce el taponamiento es muy complejo; pero tanto la dieta como el aspecto genético son instrumentales en el desarrollo de aterosclerosis.[4]

El examen de salud integral (ESI) se realiza anualmente a los estudiantes de nuevo ingreso a la Universidad Veracruzana; está coordinado por el Hospital-Escuela de la UV y lo realizan las facultades del Área Académica de Ciencias de la Salud. Las áreas que comprende el ESI son examen médico completo, examen odontológico, autoevaluación de hábitos de estudio y análisis de laboratorio, que incluye biometría hemática, examen general de orina, química sanguínea, grupo sanguíneo y factores Rh y VDRL. La finalidad de aplicar el ESI es identificar los factores de riesgo que puedan presentar los jóvenes de nuevo ingreso, para planear estrategias que permitan prevenir o remediar de manera oportuna las condiciones de salud, con el objetivo de que el estudiante pueda concentrarse el 100% en sus actividades académicas.[5]

MARCO EMPÍRICO

El Grupo de estudio de Insulinemia en Adolescentes de la Ciudad de Guadalajara realizó un examen que determinó la concentración de lípidos en adolescentes mexicanos de 14 a 19 años. El estudio se aplicó a un total de 352 adolescentes; la media de triglicéridos fue de 101+/-36 mg/dl; la de colesterol total, de 157+/-27 md/dl.[1]

Juárez Muñoz y cols., llevaron a cabo una investigación en un grupo de 413 adolescentes de la Ciudad de México, en la que encontraron que el colesterol total fue de 161 +/- 36 mg/dl, triglicéridos de 103.9 +/- 63 mg/dl, sin evidencia significativa entre los sexos. El 62% (259 adolescentes) presentó niveles de colesterol total normales; el 24.6% (102 adolescentes) presentó niveles altos y el 12.6% (52 adolescentes) presentó hipercolesterolemia.[2] En su estudio "Obesidad como factor de riesgo para trastornos metabólicos en adolescentes mexicanos", Daccarett NJ y sus colaboradores encontraron que la prevalencia de dislipidemias fue del 56.6% en adolescentes con obesidad, en comparación con el 20.8% en adolescentes sin obesidad.[3] Por su parte, Blázquez Morales y Durán Martínez reportaron que el sexo femenino presentó el mayor número de casos de hipercolesterolemia (el 50.36%) y el masculino fue del 45.83%; para el sexo masculino el intervalo de edad que presentó un mayor porcentaje de casos de hipercolesterolemia fue de 40 y 49 años, mientras que en el sexo femenino fue de 50 y 59 años de edad.[4]

OBJETIVO.

Determinar la prevalencia de hipercolesterolemia en los estudiantes de la Universidad Veracruzana que acudieron al Examen de Salud Integral (ESI) durante 2003, 2004 y 2005.

MATERIAL Y MÉTODOS

El tipo de estudio fue retrospectivo, descriptivo y comparativo, ya que se llevó acabo la revisión de los archivos clínicos de los estudiantes que acudieron al ESI. Los criterios de inclusión fueron expedientes con resultados de colesterol total; se incluyeron 9,517. Posteriormente, se revisaron los resultados y se analizaron aquellos que presentaron valores de colesterol altos, tomando como base los valores de referencia del laboratorio de análisis clínicos del Hospital Escuela. Los datos obtenidos fueron anotados en un formato de recolección, donde se anotaron edad, sexo, facultad y número de folio. Los datos fueron procesados y se obtuvieron los resultados de la estadística descriptiva, y posteriormente se procedió a confeccionar los gráficos correspondientes.

RESULTADOS

La frecuencia de hipercolesterolemia fue del 13.41%. El año 2003 y el género femenino fueron los que presentaron una mayor frecuencia de hipercolesterolemia: 608 casos (el 47.6%).

Tabla 1. DIEZ PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD EN HOMBRES
POBLACIÓN TOTAL
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2007

Orden	CAUSA DE MUERTE */ Clave CIE-10 1/	Descripción	HOMBRES Defunciones	Tasas 2/
	A00 - Y98	**TOTAL**	**284,910**	**547.2**
01	E10-E14	Diabetes mellitas	33,310	**64.0**
02	I20-I25	Enfermedades isquémicas del corazón	31,478	**60.5**
03	K70, K72.1, K73, K74, K76	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	20,941	**40.2**
04	I60-I69	Enfermedad cerebrovascular	13,912	**26.7**
05	J40-J44, J67	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	11,132	**21.4**
06	a/	Accidentes de vehículo de motor (tránsito)	8,190	**15.7**
07	J10-J18, J20-J22	Infecciones respiratorias agudas bajas	7,815	**15.0**
08	X85-Y09, Y87.1	Agresiones (homicidios)	7,777	**14.9**
09	N00-N19	Nefritis y nefrosis	6,362	**12.2**
10	I10-I15	Enfermedades hipertensivas	6,226	**12.0**
	R00-R99	Causas mal definidas	5,430	**10.4**
		Las demás causas	132,337	**254.2**

a/ Códigos CIE-10 para causas de muerte por accidentes de vehículo de motor (tránsito): V19.4-V19.6, V12-V14 (.3-.9), V20-V28 (.3-.9), V29-V79 (.4-.9), V80.3-V80.5, V81.1, V82.1, V83-V86 (.0-.3), V87.0-V87.8, V89.2, V89.9 , Y85.0
1/ Causas de muerte según códigos de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima Revisión (CIE-10) OPS-OMS.
2/ Tasa por cada 100 mil hombres.
Nota: Para la construcción de las tasas se utilizó la Base de Datos de Defunciones 2007. INEGI/Secretaría de Salud y Proyecciones de la población de México, 2005-2050. Consejo Nacional de Población. México, 2006.
Fuente: Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud.

Tabla 2. DIEZ PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD EN MUJERES
POBLACIÓN TOTAL
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2007

Orden	CAUSA DE MUERTE Clave CIE-10 1/	Descripción	MUJERES Defunciones	Tasas 2/
	A00 - Y98	**TOTAL**	**229,336**	**426.9**
01	E10-E14	Diabetes mellitas	37,202	**69.2**
02	I20-I25	Enfermedades isquémicas del corazón	24,543	**45.7**
03	I60-I69	Enfermedad cerebrovascular	15,362	**28.6**
04	J40-J44, J67	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	8,592	**16.0**
05	I10-I15	Enfermedades hipertensivas	8,372	**15.6**
06	K70, K72.1, K73, K74, K76	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	6,905	**12.9**
07	J10-J18, J20-J22	Infecciones respiratorias agudas bajas	6,760	**12.6**
08	N00-N19	Nefritis y nefrosis	5,372	**10.0**
09	C50	Tumor maligno de la mama	4,609	**8.6**
10	E40-E46	Desnutrición calórico protéica	4,533	**8.4**
11	C53	Tumor maligno del cuello del útero	4,046	**7.5**
	R00-R99	Causas mal definidas	5,129	**9.5**
		Las demás causas	97,911	**182.2**

1/ Causas de muerte según códigos de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima Revisión (CIE-10) OPS-OMS.
2/ Tasa por cada 100 mil mujeres.
Nota: Para la construcción de las tasas se utilizó la Base de Datos de Defunciones 2007. INEGI/Secretaría de Salud y Proyecciones de la población de México, 2005-2050. Consejo Nacional de Población. México, 2006.
Fuente: Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud.

El intervalo de edad que presentó una mayor frecuencia de hipercolesterolemia fue el de16 a 20 años para ambos sexos en los años estudiados, pues la mayoría de los estudiantes que ingresan a la Universidad Veracruzana están en ese rango.

Tabla 3. Población estudiada

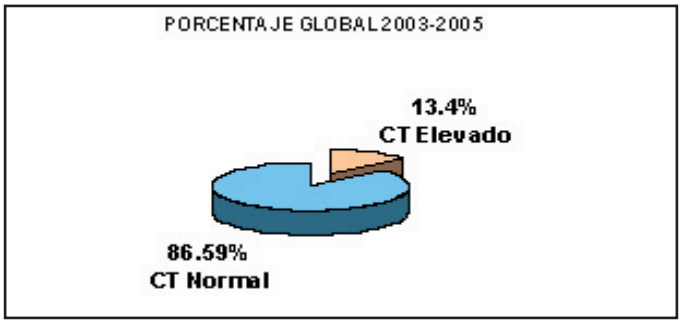
AÑO	ALUMNOS QUE ACUDIERON AL ESI	ALUMNOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA	%
2003	3128	608	19.44
2004	3127	368	11.77
2005	3262	301	9.23
TOTAL	9,517	1,277	13.41

Fuente: Construcción propia a partir de la base de datos del ESI

Tabla 4. Frecuencia de hipercolesterolemia con base en los niveles de colesterol total y sexo

Año de estudio	Niveles de colesterol total	Masculino	%	Femenino	%
2003	**200-239**	**200**	**6.39**	**282**	**9.01**
	240-300	**49**	**1.56**	**54**	**1.72**
	>300	**5**	**0.15**	**18**	**0.57**
2004	**200-239**	**129**	**4.12**	**178**	**5.69**
	240-300	**22**	**0.70**	**37**	**1.18**
	>300	**1**	**0.03**	**1**	**0.03**
2005	**200-239**	**101**	**3.09**	**152**	**4.65**
	240-300	**18**	**0.49**	**30**	**0.91**
	>300	**2**	**0.06**	**---**	**0.0**

Fuente: Construcción propia a partir de la base de datos del ESI



Gráfica 1. Porcentaje global de hipercolesterolemias
Fuente: Construcción propia a partir de la base de datos del ESI

DISCUSIÓN

La concentración de colesterol total en adolescentes varía considerablemente dependiendo del estudio que se consulte. Por ello que es necesario realizar un estudio dirigido a la población universitaria que arroje información sobre la concentración del colesterol total, ya que actualmente se sabe que es un factor de riesgo importante para la aparición de enfermedades crónicas como la obesidad y la hipertensión, entre otras. La hipercolesterolemia se presentó con mayor frecuencia en mujeres (2003-2005), lo que coincide con el estudio realizado por el Grupo de Estudio de Insulinemia en Adolescentes de la ciudad de Guadalajara. En la población estudiada, el intervalo de edad que presentó mayor frecuencia de casos fue el comprendido entre los 16 y los 20 años para ambos sexos, pues es el que predomina en la mayoría de los jóvenes que ingresan a la Universidad Veracruzana.

Tabla 5. Frecuencia de hipercolesterolemia por intervalos de edad y sexo

EDAD	2003		2004		2005	
SEXO	M	F	M	F	M	F
11-13	-	2	2	-	-	2
14-16	-	-	-	2	-	-
17-19	164	290	81	146	75	140
20-22	52	44	32	35	25	26
23-25	14	17	12	8	7	2
26-28	4	5	5	7	5	1
29-31	7	2	6	7	3	3
32-34	4	-	4	2	2	3
35-37	4	-	2	2	1	2
38-40	1	1	2	1	1	-
41-43	1	1	2	2	-	2
44-46	-	2	1	3	-	1
47-49	1	-	2	-	-	-
50-52	2	-	-	1	-	-
53-55	-	-	1	-	-	-
SUBTOTAL	254	354	152	216	119	182
TOTAL			1,277			

Fuente: Construcción propia a partir de la base de datos del ESI

La frecuencia de hipercolesterolemia en el ESI durante los años 2003, 2004 y 2005 fue del 13.41% que, comparada con el 56.6% reportado por Daccarett NJ., y cols., fue menor. En futuras investigaciones se considerará ampliar las pruebas de laboratorio para obtener una amplia gama de perfiles, con la finalidad de determinar los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en los estudiantes de nuevo ingreso a la Universidad Veracruzana.

CONCLUSIONES

En nuestro país, las enfermedades crónicas no transmisibles se encuentran dentro de las primeras causas de muerte, posiblemente debido al incremento en la obesidad y a los estilos de vida de la población, la cual se ha vuelto sedentaria en los últimos años.

En conclusión, la hipercolesterolemia presentó variaciones según la edad y el sexo debido probablemente

a la maduración sexual. Se necesitan más investigaciones mexicanas sobre valores de referencia de estos metabolitos en adolescentes, ya que estos resultados sustentarán programas de intervención para prevenir el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas y fomentar estilos de vida saludables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Estudio de Insulinemia en Adolescentes. Concentración de insulina y lípidos séricos en adolescentes de preparatoria en Guadalajara, México. *Salud Pública Mex*. 2003; 45 suppl 1:S103-S107.
2. Juárez Muñoz IE., Anaya Flores MZ., Mejia Arangure JM., Games Eterhad J., Sciandra Rico M., y cols. Niveles séricos de colesterol y lipoproteínas y frecuencia de hipercolesterolemia en un grupo de adolescentes de la Ciudad de México. *Bol Med Hosp. Infant Mex*. 2006; 63 (3): 162-68
3. Marcos Daccarett NJ., Núñez Rocha GM., Salinas Martínez AM., Santos Ayarza GM., Decanini Arcaute H. Obesidad como factor de riesgo para trastornos metabólicos en adolescentes mexicanos, 2005. *Rev Salud Pública* 2007; 9(2): 180-93.
4. Blázquez Morales MS., Durán Martínez F. Frecuencia de hipercolesterolemia en pacientes externos del Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana. *Rev Med UV* 2006; 6(1):6-10
5. González de B, J. M., Arilla, F. E., Sánchez, P. A. *Bioquímica clínica*. Madrid, McGraw-Hill interamericana, 1998, p. 170.
6. Murray, K. R., Mayes, A. P., Granner, K. D., Rodwell, W. V. *Bioquímica de Harper*. 14a. ed. México, El Manual Moderno, 2000, pp. 319-329.
7. Rodríguez, F. M., Rondón, E. A. Hipercolesterolemia en la población adolescente. *Revista de la Facultad de Medicina RFM* 2000; 23(1).
8. Stryer L, Bioquímica. 4ª ed. Tomo II. Editorial Reverté 697-702 p.
9. Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. [Internet]. 2009 [citado 3 de mayo de 2009]. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/037ssa202.html

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Evolución del medio de cultivo en el estudio de las células madre neuronales

Evolution of culturemedium in the study of neural stem cells

Evet Angel Hernández González,[1] Enrique Juárez Aguilar.[2]

Recibido: 16/02/2009 - Acepatado: 01/06/2009

RESUMEN

Desde su creación a principios del siglo XX los medios de cultivo han jugado un papel importante en el estudio de las células vivas bajo condiciones *in vitro*. En este nuevo siglo, los medios de cultivo se han perfeccionado hasta el grado de conocer con exactitud su composición sin la necesidad de suplementarlos con suero de animales. Debido a la ausencia del suero estos medios son conocidos por el nombre genérico de "medio libre de suero" (MLS). Actualmente, los MLS son la base para el estudio de un sin fin de tipos celulares, probando ser medios eficientes para el desarrollo, proliferación y diferenciación celular. Después de una serie de cambios a través de los años, los MLS ha servido también para el estudio de las llamadas "células madre". Específicamente, el MLS ha jugado un papel muy importante en el estudio de las células madre neuronales, descubiertas recientemente y con las cuales se derribó el antiguo dogma de la estática cerebral, según el cual el cerebro del organismo adulto era incapaz de auto-regenerarse. El descubrimiento de estas células ha abierto la posibilidad del desarrollo de nuevas terapias celulares para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer y Parkinson. En el desarrollo de estas terapias, los MLS juegan un papel preponderante. De esta manera, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el conocimiento actual de los medios de cultivo libres de suero y su optimización para el aislamiento y la propagación de las células madre neuronales.

Palabras Clave: Medio de cultivo, medio libre de suero, células madre neuronales.

ABSTRACT

Since its development at beginnings of 20th Century, cell culture media has played a relevant roll in the in vitro cell study. In this new century, media cell culture has been improved, knowing their exact formulation, without animal sera supplementation. Due to the absence of animal serum in these media, they are called "serum free medium" (SFM). Nowadays, SFM are essential for the study of several cellular types, supporting cellular proliferation and differentiation. After a series of changes throughout years, SFM have been used for study of the so-called "stem cells". Specifically, SFM has played an important roll in the study of the neural stem cells, whose discovery in the adult destroyed the dogma of the static brain. The discovery of neural stem cells have opened the possibility of cell therapies development for several neurodegenerative diseases like Alzheimer and Parkinson. In the cell therapies development, the SFM play a relevant roll. In this way, this paper will review the scientific literature about SFM and its possible improvement for the isolation and propagation of neural stem cells.

Key words: Cell culture medium, serum free media, neural stem cells.

[1]Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Veracruzana. Facultad de Bioanálisis-Xalapa.
[3]Laboratorio de Cultivo Celular, Departamento de Biomedicina. Instituto de Ciencias de la Salud.
Universidad Veracruzana.

Correspondencia:
Enrique Juárez Aguilar
Dr. Luis Castelazo Ayala S/N , Col. Industrial Las Animas
CP 91190, Xalapa, Ver.
Tel. 01 (228) 8 41 89 00 Ext. 13758
Correo electrónico: enjuarez@uv.mx

CULTIVO CELULAR

El cultivo celular es una técnica que se basa en la obtención de células individuales en suspensión a partir de un tejido, ya sea por métodos mecánicos o enzimáticos y su posterior incubación en un medio de cultivo líquido o sólido.[1] Esta tecnología fue ideada por Harrison en 1907 como un método para el estudio de la fisiología celular bajo condiciones controladas (citado en 1).[2] Con el objetivo de mantener vivas a las células, los primeros medios de cultivo contenían extractos de tejidos y fluidos de animal, tales como suero y linfa. En estos medios, se logró cultivar células de médula espinal de rana, ya que por ser animales de sangre fría, no requerían temperaturas elevadas (mayores de 35 °C) para sobrevivir. La eficiencia de este sistema permitió demostrar que los axones son extensiones de las células nerviosas.[2] Estudios posteriores realizados por Carrel en 1912 demostraron la utilidad del cultivo celular en el estudio de células de mamíferos.[3] A partir de entonces, el estudio de las células permitió el análisis de diversos procesos que hasta entonces eran difíciles de observar, tales como la división y el metabolismo celular. Del mismo modo, el impulso de estas técnicas estimuló el desarrollo de nuevos medios de cultivo con una composición nutricional más definida.

MEDIOS DE CULTIVO CON SUERO

Con el impulso del cultivo celular *in vitro*, Eagle en 1955 desarrolla un medio de cultivo con una composición definida.[4] El medio basal de Eagle (Eagle´s basal medium) está compuesto de aminoácidos, proteínas y vitaminas en proporciones conocidas. La introducción de este medio optimizó las condiciones de cultivo y favoreció un mejor análisis de la célula. En la práctica, este medio se suplementa con suero de origen animal para favorecer la proliferación y supervivencia celular.

Ventajas y Desventajas

A partir del medio basal de Eagle, un gran número de cultivos fueron desarrollados de acuerdo a las necesidades específicas del tipo celular estudiado. Sin embargo, en todos ellos la inclusión de suero animal en su composición continuaba siendo imprescindible. La inclusión del suero animal en estos medios más definidos aceleró el crecimiento de las células, con aumento de la población total. La prolongación del tiempo de cultivo debido al uso de estos medios favoreció la adaptación de las células a estas condiciones y algunas de ellas adquirieron la capacidad de proliferar indefinidamente, logrando con ello el establecimiento de las primeras líneas celulares, las cuales se constituyeron posteriormente en excelentes modelos para el estudio de la biología celular.

Por otra parte, el uso de suero animal en el medio de cultivo no sólo favorecía la proliferación y la supervivencia de las células en cultivo, si no que la composición indefinida del mismo constituía una seria desventaja. El suero animal contiene hormonas, proteínas, factores estimulantes e inhibidores del crecimiento, los cuales pueden tener un efecto no deseado sobre las células en estudio. Más aún, dado que la concentración de los componentes del suero animal puede variar entre lotes, la respuesta celular no siempre es la misma. La variación en la concentración entre diferentes lotes no permite en algunos casos la estandarización experimental entre diferentes laboratorios. Así, con objeto de disminuir la variación en la respuesta celular debido a diferencias entre lotes de suero, los laboratorios adquieren grandes cantidades de un mismo lote. Sin embargo, esta práctica implica un costo económico elevado; mientras que la corta caducidad del suero limita la cantidad almacenada.

Por otra parte, la abundancia de nutrientes en el suero no sólo permite el crecimiento celular, sino que favorece el crecimiento de bacterias, hongos, parásitos y virus, lo que en ocasiones puede llevar a la contaminación y pérdida del cultivo. Afortunadamente, el peligro de contaminación en los cultivos se redujo importantemente mediante la adición de antibióticos de amplio espectro y la optimización de la técnica aséptica.

Otro inconveniente en el uso de suero en el medio de cultivo lo constituye el riesgo de transmisión de enfermedades. En este sentido, la industria biotecnológica ha limitado el uso de suero de origen animal en la producción de células con fines terapéuticos para su uso en humanos, aunque para algunos procesos éste sigue siendo imprescindible. La obtención del suero animal tiene además, implicaciones éticas, ya que su obtención requiere del uso o sacrificio de animales y es en muchas ocasiones rechazada por grupos protectores de los derechos de los animales. Debido a todo lo anterior la disposición del suero animal puede verse afectado por enfermedades, economía, razones políticas y éticas.

MEDIOS LIBRES DE SUERO (MLS)

Tomando en cuenta las desventajas del medio suplementado con suero, el desarrollo de medios de cultivo libre de este suplemento se incrementó. Entre los primeros MLS desarrollados se encuentra el creado para la línea celular GH3 de células cancerígenas de la pituitaria de ratas [5], la serie de medios MCDB [6] y el medio basal DMEM/F12.[7]

Ventajas y Desventajas

La ausencia de suero en el MLS para diversos tipos celulares trajo ciertas ventajas para su estudio. Dado que la composición

de este medio es completamente definida es posible analizar el efecto de estas sustancias sin la interferencia de compuestos desconocidos. Así, el uso de estos medios permitió realizar una selección más adecuada de la población celular, así como regular su proliferación y su diferenciación, mediante la adición o eliminación de compuestos.

De la misma manera en que el desarrollo de los MLS trajo ventajas de mucha utilidad en el estudio de las células, también presentó algunas desventajas. Así, se sabe que las células cultivadas en MLS crecen a menor velocidad y tienden a formar líneas celulares más lentamente debido a la carencia de los factores proliferativos presentes en el suero animal. [1,8] Así mismo, la eliminación del suero en el medio de cultivo requirió del uso de reactivos de mayor pureza, así como de agua de mayor calidad y de equipo especializado para su preparación. Todo ello impactó grandemente el precio en la producción de MLS. La preparación de MLS específico de un tipo celular también influye en el costo final del mismo. A pesar de estas desventajas, la utilización del MLS en el estudio de las células, facilita grandemente la comprensión de un sinnúmero de funciones biológicas.

MEDIOS DE CULTIVOS PARA CÉLULAS NEURONALES

Inicio del cultivo de células neuronales

El desarrollo del primer medio libre de suero para las células GH_3, y de su capacidad de mantener a estas células viables con la ayuda de suplementos como hormonas y transferrina demostró que el efecto del suero sobre las células podía ser sustituido por compuestos específicos.[5] Tras esta conclusión y con el objeto de definir un MLS específico para células neuronales, se probaron una gran cantidad de hormonas para determinar su efecto sobre las células. Después de estos experimentos se concluyó que la mayoría de las hormonas analizadas no tenían un efecto sobre la proliferación y sobrevivencia celular, mientras que hormonas tales como la insulina y la hidrocortisona eran indispensables para estos procesos. Estudios posteriores analizaron no sólo el estudio de hormonas si no de factores de crecimiento y factores accesorios.[9] Con estos avances, el MLS originalmente utilizado para las células GH_3 fue empleado para crecimiento de nuevas líneas celulares tales como la M2R de melanoma de rata, la HeLa de cáncer cervical humano [9], la B-16 de melanoma de rata[10], la PCC.4 aza-1 y la F_9 de carcinoma de embrión de rata. [11]

De esta manera, fue claro que la incorporación de nuevos compuestos relacionados con el metabolismo celular podía mejorar la capacidad proliferativa y de sobrevivencia de los MLS. Así mismo, se observó que el efecto de las sustancias adicionadas al medio no era el mismo sobre los diferentes tipos celulares. En el caso del cultivo de células nerviosas, a la composición inicial del medio para células GH_3 se fueron agregando nuevos suplementos hasta obtener una mezcla compuesta por el factor de crecimiento epidermal (EGF, por sus siglas en inglés), la insulina, la transferrina, el selenito de sodio, la putrescina y la progesterona. Este medio fue probado exitosamente en células de neuroblastomas de ratas [12] y en oligodendrocitos.[13]

Célula madre, Células madre neuronales y neuroesferas

Las células troncales se caracterizan por poseer una alta capacidad proliferativa, por su capacidad de autoregenerse y por producir varias progenies celulares. Debido a esta última capacidad, actualmente existe una gran expectación en el estudio de estas células debido a las implicaciones en el desarrollo de terapias para enfermedades degenerativas en el ser humano. Inicialmente, estas células se estudiaron en la medula ósea, donde se observaba una regeneración constante de células del sistema hematopoyético. Estudios posteriores, demostraron la existencia de células semejantes en otros órganos como hígado [1,14,15], piel [16,17] y córnea [18,9] , por mencionar algunos ejemplos, pero no en el cerebro.

Hasta hace algunos años el cerebro se consideró como un órgano estático, es decir, incapaz de regenerarse. Según esta idea, la formación de neuronas era exclusiva del estado embrionario y no existía capacidad regenerativa en el estado adulto después de la pérdida natural o por daño tisular. A finales del siglo XIX se realizan los primeros estudios en cerebro que sugieren la generación de nuevas neuronas; sin embargo, estos estudios no demostraron la presencia de células en estado mitótico, por lo que se concluyó que en el cerebro no existía proliferación celular. En 1962, Altman realiza experimentos de marcaje con [^{3}H]-timidina y encuentra células con retención de la marca radiactiva, sugiriendo con ello la existencia de proliferación celular; sin embargo, la inespecificidad de esta técnica para distinguir la marca de [^{3}H]-timidina en el núcleo de las neuronas y el núcleo de las células glia no permitió establecer un argumento sólido para demostrar la formación de nuevas células, dejando abierta la posibilidad de la neurogénesis.[20] Siguieron experimentos de otros investigadores en los que tampoco se pudo comprobar que las nuevas células fuesen neuronas. No fue sino hasta 1981 que Nottebohm y cols. demuestran una relación directa entre el aprendizaje de nuevas melodías por parte de canarios y la formación de nuevas neuronas.[21] Es así que en los años 80 se desarrollan una serie de experimentos en los que mediante el marcaje con timidina se demuestra la formación de nuevas neuronas y la formación de

nuevas uniones sinápticas entre estas. [22,23,24] Después de estudios posteriores y gracias al desarrollo del microscopio electrónico y de nuevas técnicas de marcaje inmunocitoquímico se concluye que la existencia de nuevas neuronas en el cerebro adulto es una realidad, destruyendo con ello el dogma de la estática cerebral. [25,26]

A partir de entonces la investigación cerebral se ha incrementado; en 1992, Reynolds y Weiss [27,28] demuestran la existencia de células neuronales sensibles al EGF y en 1996, [29] la existencia de "células madre" en cerebro de ratón adulto. Actualmente, se tienen identificadas varias zonas del cerebro con actividad proliferativa; sin embargo dos de ellas se consideran generadoras de nuevas neuronas: la zona subventricular y la zona subgranular del giro dentado del hipocampo.

Las células madre neuronales pueden ser cultivadas *in vitro,* donde generan cuerpos esféricos constituidos por varias poblaciones celulares, dentro de las cuales se encuentran precursores de astrocitos, neuronas, oligodendrocitos, además de las mismas células madre; estas estructuras son conocidas como "neuroesferas". El cultivo de neuroesferas se ha convertido en el ensayo estándar para el análisis del efecto de factores sobre la diferenciación neuronal y constituye la base de muchos estudios usados para entender la biología celular y molecular de las células madre en el sistema nervioso central (SNC).

Cultivo de células madre neuronales

El cultivo de células neuronales se lleva a cabo a partir de tejidos cerebrales de embrión o adulto, en un medio libre de suero preparado a partir de una mezcla en proporción 1:1 de medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) y de medio nutritivo F-12 (Life Technologies, Gaithersburg, MD) y suplementado con insulina, putrescina, transferrina, selenito de sodio y algunos factores de crecimiento como el EGF y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF, por sus siglas en inglés) [12,30,13]; las concentraciones y la actividad biológica reportada de los componentes en el MLS se resume en el cuadro número 1. Aparte de las condiciones nutricionales, el cultivo debe contar con las condiciones ambientales necesarias, por lo que se requiere de una concentración de CO_2 al 5%, una temperatura de 35 °C, un pH de 7.4 y una baja densidad celular (5 x 10^4 células/cm^2).[1] Este medio permite la proliferación y expansión de las células neuronales en un promedio de 7 a 10 días después de los cuales se observan neuroesferas de un diámetro entre 100 y 200 nm, compuestas de aproximadamente 10,000 células.[31] Se ha comprobado que las neuroesferas pueden mantenerse viables por un período mayor de 2 años en un estado indiferenciado con cambio rutinario del medio.[32] Más aún, el cultivo de neuroesferas bajo estas condiciones permite la transferencia por más de 23 veces de los cultivos a lo largo de 6 meses.[33]

Cuadro 1. Concentraciones y Actividad Biológica de los Componentes del MLS

Suplemento	Concentración	Actividad Biológica reportada
• Transferrina	100 mg/ml	Esta es una proteína encargada del transporte y de almacenamiento temporal del hierro, éste a su vez interviene en muchos procesos metabólicos que impactan el funcionamiento de las células cerebrales: transporte de electrones mitocondriales, la síntesis y degradación de neurotransmisores, la síntesis proteica y la organogénesis, también evita la formación de nuevos radicales libre a partir de otras moléculas. En general se puede deducir que la transferrina juega un papel importante en la supervivencia de las células ya que es la encargada de ingresar el hierro en ellas. [65,66,67,68]
• Insulina	25 mg/ml	La entrada de la glucosa al interior de las células se da por canales, estos están indirectamente bajo control de la insulina. Por lo tanto, la presencia de insulina es indispensable para la producción de energía al facilitar la entrada de glucosa en el metabolismo de las neuronas.
• Progesterona	20 nM	Se sabe que esta hormona actúa como una sustancia mielinizante de nervios periféricos y se encuentra relacionada con el desarrollo y regeneración del sistema nervioso periférico. En cultivo parece tener un efecto neuroprotector. [12,69]
• Selenito de Sodio	30 nM	La estrés oxidativo es un desequilibrio de la homeostasis que ocasiona la muerte celular, para contrarrestarlo las células sintetizan enzimas. La síntesis de algunas de estas enzimas requieren del selenito de sodio. In vivo parece estar relacionado con la regulación de la función del sistema inmune [12,48,70].
• Putrescina	60 nM	Tiene un papel neuro-terapéutico en los daños neuronales, es necesaria para el crecimiento de las células y también se ha visto que puede causar muerte celular en altas concentraciones. [12,.71,]
• EGF	20 ng/ml	Es un polipéptido que ejerce una variedad amplia de efectos biológicos incluyendo la promoción de la proliferación y de la diferenciación de células, debido a que activa el transporte de RNA y la síntesis de proteínas [20].
• FGF	20 ng/ml	Mitógeno de células neuro-ectodérmicas.[1]

NUEVOS SUPLEMENTOS PARA EL CULTIVO DE NEUROESFERAS EN MLS

Se ha observado que el SNC es especialmente vulnerable al estrés oxidativo, debido al alto grado de utilización de oxígeno y a que las membranas contienen una gran proporción de ácidos grasos poli-insaturados propensos a la oxidación, haciéndolo más susceptible al daño por peroxidación. Además, el bajo nivel de moléculas antioxidantes en el cerebro aumenta el riesgo de daño por estrés oxidativo.[34] De esta manera, el cultivo de células nerviosas ha requerido el desarrollo de suplementos que tienen como base a los antioxidantes.

Actualmente existen en el mercado una amplia variedad de suplementos para el cultivo de células nerviosas entre los que podemos mencionar al suplemento B27 (invitrogen), el suplemento N2 (invitrogen) y el suplemento G5 (invitrogen). La composición y función de cada uno de estos suplementos se resumen en el cuadro número 2. La adición de estos suplementos al medio libre de suero aumenta la supervivencia y crecimiento de los cultivos de neuronas de ratón en estado embrionario y adulto.[35] Específicamente, el suplemento B27 se utiliza para el mantenimiento y crecimiento de neuronas de ratones en estado embrionario y en adultos, lo que reduce la formación de radicales libres y la apoptosis. Este suplemento está constituido por 5 antioxidantes: vitamina E, acetato de vitamina E, superóxido dismutasa, catalasa y glutation.

Cuadro 2. Función de Suplementos sobre el Cultivo de Células Neuronales

Suplemento	Función	Composición
N-2	En el crecimiento y diferenciación de neuronas post-mitóticas y en el cultivo de células neuronales tumorales.	Transferrina humana 10000 mg/l Insulina 500 mg/l Progesterona 0.63 mg/l Putrescina 1611 mg/l Selenito 0.52 mg/l
G-5	En el crecimiento y diferenciación de células madre neuronales en neuronas y células gliales y para el cultivo de líneas tumorales de origen astrocítico. Se puede utilizar en combinación con B27.	Biotin 100 mg/l FGF básico 0.5 mg/l EGF 0.1 mg/l Transferrina humana 5000 mg/l Insulina 500 mg/l Hidrocortisona 0.36 mg/l Selenito 0.52 mg/l
B-27	En el crecimiento y viabilidad a largo plazo de neuronas del hipocampo y otras neuronas del SNC.	Vitamina E, acetato de vitamina E, superóxido dismutasa, catalasa, glutatión, y vitamina A

El suplemento N2 se usa en el crecimiento y la expresión de neuroblastomas y para la supervivencia y la expresión de neuronas después de la mitosis; está compuesto por transferrina humana, insulina, progesterona, putrescina y selenito, estos dos últimos con capacidad antioxidante. El suplemento G5 se ocupa principalmente para el crecimiento y expresión de células glia de cultivos primarios o líneas celulares de tumores de células glia (gliomas); está compuesto por la vitamina biotina, algunas proteínas como el FGF básico (bFGF, por sus siglas en inglés), EGF, transferrina humana, insulina y otros componentes como hidrocortisona y selenito, este último con actividad antioxidante.[36]

CANDIDATOS PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL MLS PARA NEUROESFERAS

De esta manera, es claro que la adición de nuevos componentes al medio libre de suero es una práctica constante en el estudio de la biología celular como una manera de mejorar las condiciones de cultivo y de asemejar lo más posible estas condiciones a las del organismo. En un intento por mejorar las condiciones de cultivo se han probado proteínas[37], reactivos químicos[38], toxinas [39], antioxidantes y factores de crecimiento. [36] Como parte de la presente revisión, a continuación se describen algunos compuestos que debido a sus propiedades biológicas y a su uso en otros tipos celulares consideramos podrían ser candidatos para optimización del MLS utilizado en el aislamiento de las células madre neuronales.

Albúmina

Entre las proteínas que se han utilizado para el mejoramiento de las condiciones de cultivo, la albúmina ocupa un lugar predominante. Esta proteína ha sido utilizada en medios de cultivo para el mantenimiento de adipocitos[40], queratinocitos [41], células epiteliales de córnea[42], células mieloides y linfoides [43,44,45], fibroblastos[46], y neuronas. En estas últimas, la albúmina aumenta la supervivencia y actúa como un antioxidante. Del mismo modo, esta proteína actúa como activador de la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH), la encargada en convertir al piruvato en acetil coenzima, para iniciar el ciclo de krebs. [47,48] En las neuronas la PDH aumenta la oxidación de la glucosa y el lactato generando al glutamato como producto final, el cual parece estar involucrado en el aumento de la supervivencia neuronal.[49] De esta manera, parece ejercer su efecto sobre la supervivencia de células nerviosas mediante el mantenimiento del equilibrio de óxido reducción.

Coenzima Q10

Existen otros compuestos que por su capacidad antioxidante podrían considerarse excelentes candidatos para suplementar el medio libre de suero para el cultivo de células nerviosas. Entre éstos podemos citar a la Coenzima Q10, que se sintetiza naturalmente en el cuerpo; se ha probado en cultivos de células endoteliales en donde tiene un efecto sobre la proliferación y la diferenciación de estas células.[50] Incluso, la coenzima Q10 tiene un efecto antioxidante sobre cultivo de neuronas y sirve para

obtener energía para su crecimiento y mantenimiento .[51]

Enzima Acetil L-Carnitina

La enzima Acetil L-Carnitina a diferencia de las anteriores no se ha estudiado en otros modelos, pero en cultivos de neuronas ésta tiene un efecto neuroprotector (antioxidante). [52,53] En neuronas, esta enzima tiene un efecto positivo en la expresión de la acetil colin transferasa en neuronas motoras [54,55,56,57], en los niveles y la actividad del factor de crecimiento nervioso [55,56] y la supervivencia de las células. [58,52,59]

2-Mercaptoetanol

Un agente reductor ampliamente utilizado en el cultivo de diversos tipos celulares es el 2-mercaptoetanol o β-mercaptoetanol. Este agente se encuentra actualmente como constituyente de diferentes medios de cultivo como el medio RDSF que se utiliza para el cultivo de células mielómicas y células hibridomas[60]; también se ha investigado su efecto en cultivos de células osteoprogenitoras humanas [61],donde se determinó que tenía un efecto proliferativo y sobre la diferenciación. Más aún, la adición de 2-Mercaptoetanol aumenta de 6 a 200 veces la supervivencia celular y en 12 veces la expresión de acetil colin transferasa [62,63,64,38], en cultivos primarios de neuronas del estriatum de ratón de 16 días.

PERSPECTIVAS

Tomando en cuenta lo anterior, es claro que el futuro de los medios libres de suero para el cultivo de células neuronales está en el mejoramiento continuo de los mismos, ya sea con el uso de sustancias antioxidantes o de nuevas sustancias que optimicen las condiciones de proliferación y diferenciación celular. La optimización de las condiciones de cultivo de las células madre neuronales favorecerá el desarrollo de terapias celulares para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freshney R. Ian. Culture of animal cells a manual of basic technique; 4ª Ed. New York Wiley-Liss. 2000. 1-6, 105-120.
2. Harrison, R. G. Observation on the living developing nerve fibers. Proc. Soc. Exp. Boil. Med. 1907; 4: 662-669.
3. Carrel, A. On The experimental life of tissues outside the organism. J. Exp. Med. 1912; 15: 516-528.
4. Eagle H. Nutrition needs of mammalian cells in tissue culture. Science. 1995; 122: 501-504.
5. Hayashi I, Sato GH. Replacement of serum by hormones permits growth of cells in a defined medium. Nature. 1976; 259: 132-134.
6. Wu R, Sato GH. Replacement of serum in cell culture by hormones: A study of hormonal regulation of cell growth and specific gene expression. J Toxicol Environ Health. 1978; 4: 427-448.
7. Barnes D, Sato G. Methods for growth of cultured cells in serum-free medium. Anal Biochem. 1980; 102: 255-270.
8. Romijn HJ. Development and advantages of serum-free, chemically defined nutrient media for culturing of nerve tissue. Biol Cell. 1988; 63: 263-268.
9. Hutchings SE, Sato GH. Growth and maintenance of HeLa cells in serum-free medium supplemented with hormones. Proc Natl Acad Sci USA. 1978; 75: 901-904.
10. Poskitt PK, Poskitt TR, Wallace JH. Release into culture medium of membrane-associated, tumor-specific antigen by B-16 melanoma cells. Proc Soc Exp Biol Med. 1976; 152: 76-80.
11. Rizzino A, Sato G. Growth of embryonal carcinoma cells in serum-free medium. Proc Natl Acad Sci U S A. 1978; 75: 1844-1848.
12. Bottenstein JE, Sato GH. Growth of a rat neuroblastoma cell line in serum-free supplemented medium. Proc Natl Acad Sci U S A. 1979; 76: 514-517.
13. Bottenstein JE. Growth requirements in vitro of oligodendrocyte cell lines and neonatal rat brain oligodendrocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986; 83: 1955-1959.
14. Lange C, Bassler P, Lioznov MV, Bruns H, Kluth D, Zander AR, Fiegel HC. Hepatocytic gene expression in cultured rat mesenchymal stem cells. Transplant Proc. 2005; 37: 276-279.
15. Asada N, Tanaka Y, Hayashido Y, Toratani S, Kan M, Kitamoto M, Nakanishi T, Kajiyama G, Chayama K, Okamoto T. Expression of fibroblast growth factor receptor genes in human hepatoma-derived cell lines. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2003; 39: 321-328
16. Mitrani E, Nadel G, Hasson E, Harari E, Shimoni Y. Epithelial-Mesenchymal interactions allow for epidermal cells to display an in vivo-like phenotype in vitro. Differentiation. 2005; 73: 79-87.
17. Krasna M, Planinsek F, Knezevic M, Arnez ZM, Jeras M. Evaluation of a fibrin-based skin substitute prepared in a defined keratinocyte medium. Int J Pharm. 2005; 291: 31-37.
18. Webb SF, Davies S, Evans-Gowing R, Duncan G. A new method to obtain epithelial and stromal explants from human corneo-scleral discs for the routine culture of corneal epithelial and fibroblast cells. Methods Cell Sci. 2003; 25: 167-176.
19. Carrington LM, Boulton M. Hepatocyte growth factor and keratinocyte growth factor regulation of epithelial and stromal corneal wound healing. J Cataract Refract Surg. 2005; 31: 412-423.
20. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? Science. 1962; 135: 1127-1128.
21. Nottebohm F. A Brain for all seasons: Cyclical anatomical changes in song control nuclei of the canary brain. Science. 1981; 214: 1368-1370.
22. Goldman SA, Nottebohm F.Neuronal. Production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 1983; 80: 2390-2394.
23. Paton, J. A. And Nottebohm, F. N. Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits. Science. 1984; 225: 1046-1048.
24. Burd GD, Nottebohm F. Ultrastructural characterization of synaptic terminals formed on newly generated neurons in a song control nucleus of the adult canary forebrain. J Comp Neurol. 1985; 240: 143-152.
25. Gross CG. Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. Nat Rev Neurosci. 2000; 1: 67-73.
26. Sadananda M. Adult neurogenesis in the brain of higher vertebrates: Implications of the paradigm shift. Curr. Sci. 2004; 87: 297-307.
27. Reynolds BA, Tetzlaff W, Weiss S. A Multipotent EGF-Responsive striatal embryonic progenitor cell produces neurons and astrocytes. J Neurosci. 1992; 2: 4565-4574.
28. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. Science. 1992; 255: 1707-1710.
29. Reynolds BA, Weiss S. Clonal and population analyses demonstrate that an EGF-responsive mammalian embryonic CNS precursor is a

stem cell. Dev Biol. 1996; 175: 1-13.
30. Kumar RK, O'Grady R, Li W, Smith LW, Rhodes GC. Primary culture of adult mouse lung fibroblasts in serum-free medium: Responses to growth factors. Exp Cell Res. 1991; 193: 398-404.
31. Gritti A, Galli R, Vescosi AL Culture of stem cells of central nervous system Cap 4. En: Protocols for neural stem cell culture. 3a Ed. New Jersey. Fedoroff y Richardson. Humana Press. 2001.
32. Feng CZ, Yung H. Chiang, MD. Long-term nonpassaged EGF-responsive neural precursor cells are stem cells. Wound Rep. Reg. 1998; 6: 337-348.
33. Gritti A, Vescovi AL, Galli R. Adult neural stem cells: plasticity and developmental potential. J Physiol Paris. 2002; 96: 81-90.
34. Roediger B, Armati PJ. Oxidative stress induces axonal beading in cultured human brain tissue. Neurobiol Dis. 2003; 13: 222-229.
35. Svendsen CN, Fawcett JW, Bentlage C, Dunnett SB. Increased survival of rat EGF-generated CNS precursor cells using B27 supplemented medium. Exp Brain Res. 1995; 102: 407-414.
36. Bottenstein, JE and Harvey. Cell culture in the neurosciences. New York/London. Plenum Press. 1985.
37. Tabernero A, Medina A., Sánchez-Abarca LI, Medina JM. Albumin strongly activates pyruvate dehydrogenase-catalyzed reaction in rat neurons and astrocytes from primary culture. Ars Pharmaceutica. 1996; 37: 771-779.
38. Ni Li, Wen Y, Peng X, Jonakait GM. Antioxidants N-Acetylcysteine (NAC) And 2-mercaptoethanol (2-ME) affect the survival and differentiative potential of cholinergic precursors from the embryonic septal nuclei and basal forebrain: Involvement of Ras signaling. Brain Res Dev Brain Res. 2001;130: 207-216.
39. Shindler KS, Roth KA. Cholera toxin binds to differentiating neurons in the developing murine basal ganglia. Brain Res Dev Brain Res. 1996; 92: 199-210.
40. Juarez-Aguilar E, Castro-Munozledo F. 22-Kda and 20-Kda hGH isoforms Show differential effects when assayed in 3T3-F442A And 3T3-F442A/C4 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun. 1995; 217: 28-33.
41. Oku H, Yamashita M, Iwasaki H, Chinen I. Further optimization of culture method for rat keratinocytes: Titration of glucose and sodium chloride in vitro. Cell Dev Biol Anim. 1999; 35:67-74.
42. Castro-Munozledo F, Valencia-Garcia C, Kuri-Harcuch W. Cultivation of rabbit corneal epithelial cells in serum-free medium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997; 38: 2234-2244.
43. Tanno Y, Denburg JA. Long term growth of factor-producing lymphoid and myeloid cells in serum-free medium. Cell Struct Funct. 1986; 11: 209-217.
44. Iscove NN, Melchers F. Complete replacement of serum by albumin, transferrin, and soybean lipid in cultures of lipopolysaccharide-reactive B lymphocytes. J Exp Med. 1978;. 147: 923-933.
45. Kristensen F, Walker C, Walti M, De Weck AL. Development of a serum-free defined culture medium for lymphoblast transformation tests of mouse spleen and thymus cells. Scand J Immunol. 1982; 16: 209-216.
46. Kumar S. Growth of neural cell cultures in a chemically defined serum-free culture medium. Neurochem Res. 1983); 8: 847-52.
47. Vicario C, Tabernero A, Medina JM. Regulation of lactate metabolism by albumin in rat neurons and astrocytes from primary culture. Pediatr Res. 1993; 34: 709-715.
48. Bauer I, Oliver G. Rössler, Gerald Thiel. Sodium selenite protects immortalized hippocampal neurons against glutamate-induced cell death. Proceedings of the Annual Spring Meeting. German Society for Biochemistry and Molecular Biology. 2004.
49. Tabernero A, Granda B, Medina A, Sanchez-Abarca LI, Lavado E, Medina JM. Albumin promotes neuronal survival by increasing the synthesis and release of glutamate. J Neurochem. 2002; 81: 881-891.
50. Glatthaar-Saalmuller B, Fallier-Becker P, Weiser M. Influence of homeopathically processed coenzyme Q10 on proliferation and re-differentiation of endothelial cells. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2004; 11: 267-273.
51. Menke T, Gille G, Reber F, Janetzky B, Andler W, Funk RH, Reichmann H. Coenzyme Q10 reduces the toxicity of rotenone in neuronal cultures by preserving the mitochondrial membrane potential. Biofactors. 2003; 18: 65-72.
52. Rampello L, Giammona G, Aleppo G, Favit A, Fiore L. Trophic action of Acetyl-L-Carnitine in neuronal cultures. Acta Neurol (Napoli). 1992; 14: 15-21.
53. Forloni G, Angeretti N, Smiroldo S. Neuroprotective activity of Acetyl-L-Carnitine: studies in vitro. J Neurosci Res. 1994; 37: 92-96.
54. Imperato A, Ramacci MT, Angelucci L. Acetyl-L-Carnitine enhances acetylcholine release in the striatum and hippocampus of awake freely moving rats. Neurosci Lett. 1989; 107: 251-255.
55. De Simone R, Ramacci MT, Aloe L. Effect of Acetyl-L-Carnitine on forebrain cholinergic neurons of developing rats. Int J Dev Neurosci. 1991; 9: 39-46.
56. Taglialatela G, Navarra D, Cruciani R, Ramacci MT, Alema GS, Angelucci L. Acetyl-L-Carnitine treatment increases nerve growth factor levels and choline acetyltransferase activity in the central cervous system of aged rats. Exp Gerontol. 1994;. 29: 55-66.
57. Bigini P, Larini S, Pasquali C, Muzio V, Mennini T. Acetyl-L-Carnitine shows neuroprotective and neurotrophic activity in primary culture of rat embryo moto neurons. Neurosci Lett. 2002; 329: 334-338.
58. Formenti A, Arrigoni E, Sansone V, Arrigoni Martelli E, Mancia M. Effects of Acetyl-L-Carnitine on the survival of adult rat sensory neurons in primary cultures. Int J Dev Neurosci. 1992;10: 207-214.
59. Ishii T, Shimpo Y, Matsuoka Y, Kinoshita K. Anti-Apoptotic effect of Acetyl-L-Carnitine and I-Carnitine in primary cultured neurons. Jpn J Pharmacol. 2000; 83: 119-124.
60. Okamoto T, Tani R, Yabumoto M, Sakamoto A, Takada K, Sato GH, Sato JD. Effects of insulin and transferrin on the generation of lymphokine-activated killer cells in serum-free medium. J Immunol Methods. 1996; 195: 7-14.
61. Inui K, Oreffo RO, Triffitt JT. Effects of β-Mercaptoethanol on the proliferation and differentiation of human osteoprogenitor cells. Cell Biol Int. 1997;. 21: 419-425.
62. Ishii K, Katayama M, Hori K, Yodoi J, Nakanishi T. Effects of 2-Mercaptoethanol on survival and differentiation of fetal mouse brain neurons cultured in vitro. Neurosci Lett. 1993; 163:159-162.
63. Grill RJ Jr, Pixley SK. 2-Mercaptoethanol is a survival factor for olfactory, cortical and hippocampal neurons in short-term dissociated cell culture. Brain Res. 1993; 613:168-172.
64. Katayama M, Ishii K. 2-Mercaptoethanol-Independent survival of fetal mouse brain neurons cultured in a medium of human serum. Brain Res. 1994; 656:409-412.
65. Burdo JR, Antonetti DA, Wolpert EB, Connor JR. Mechanisms and regulation of transferrin and iron transport in a model blood-brain barrier system. Euroscience. 2003; 121: 883-90.
66. Ferrer Viant D, Jorge Fonseca C, Cutiño Clavel I, García Rodríguez RE, Arce Gómez DL. Radicales libres y su papel en la homeostasia neuronal. MEDISAN 1999; 3: 5-11.
67. Leimberg JM, Konijn AM, Fibach E. Developing Human Erythroid Cells Grown In Transferrin-Free Medium Utilize Iron Originating From Extracellular Ferritin. Am J Hematol. 2003; 73: 211-222.
68. Lok C.N., T.T. Loh Regulation of transferrin function and expression: Review and update. Biol Sgnals and Recept. 1998;7: 157-178
69. Guennoun R, Schumacher M, Robert F, Delespierre B, Gouezou M, Eychenne B, Akwa Y, Robel P, Baulieu EE. Neurosteroids: expression of functional 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase by rat sensory neurons and Schwann cells. Eur J Neurosci. 1997; 9: 2236-2247.
70. Savaskan NE, Bräuer AU., Kühbacher M, Eyüpoglu IY, Kyriakopoulos

A,. Ninnemann O, Behne D,. Nitsch R. Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate induced excitotoxicity. FASEB J. 2002. 17: 112-114.

71. Ponce MT, Guinazu ME, Tizio R. Improved in vitro embryo development of stenospermic grape by putrescine. Biocell. 2002; 26: 263-266.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El cerebelo y sus funciones

The cerebellum and its functions

Rolando García, Elizabeth Hernández, Adriana Concha, Cesar A. Pérez, Luis I. García, Ma. Elena Hernández, Jorge Manzo.

Recibido: 12/12/2008 - Acepatado: 10/06/2009

RESUMEN

El cerebelo forma parte del Sistema Nervioso Central (SNC) en todos los vertebrados. Está relacionado con la coordinación, ajuste y control del movimiento, al modular la información proveniente de la médula espinal y del tallo cerebral. Además, el aprendizaje motor se debe a mecanismos de neuroplasticidad sináptica en la corteza y núcleos profundos del cerebelo. Otras investigaciones han mostrado que el cerebelo se activa durante eventos que no implican el control del movimiento. Por ello, el propósito de esta revisión es reseñar las propuestas actuales de la manera en que el cerebelo participa en el control del movimiento voluntario, el aprendizaje motor, así como en aspectos cognitivos y emocionales de la conducta.

Palabras clave: cerebelo, movimiento, aprendizaje motor.

ABSTRACT

The cerebellum is part of the Central Nervous System in all vertebrates. It is related to the co-ordination, adjustment and control of movement, to the modulation of information originated in the spinal cord and brainstem. In addition, motor learning is due to synaptic neuroplasticity mechanisms in the cerebellar cortex and deep nuclei. Other research have shown that the cerebellum is active during events that do not involve the control of movement. Thus, the purpose of this review is to show current proposals on how the cerebellum participates in controlling voluntary movement, motor learning as well as cognitive and emotional aspect of behavior.

Key words: cerebelum, movement, motor learning

Cuerpo Académico de Neurociencias, Instituto de Neuroetología
Universidad Veracruzana.

Correspondencia:
M en C Rolando García Martínez
Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana
Tel. (228) 8 41 89 00 Ext. 13609; Fax Ext. 13611
Correo electrónico: rolgarcia2@hotmail.com
Correo alterno: rolgarcia3@gmail.com
Estudiante de Doctorado, Matrícula: S05013737

INTRODUCCIÓN

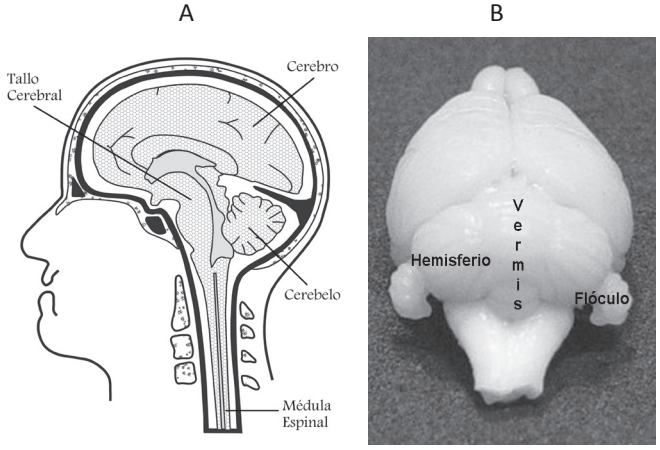
Desde que despertamos, estamos dando órdenes a nuestros músculos para que nos pongan en marcha. Bañarse, peinarse, vestirse, cepillarse los dientes o atarse las agujetas, son actividades que hacemos de manera rutinaria y hasta de forma automatizada, las cuales requirieron previamente de un periodo de aprendizaje. Así, cuando iniciamos día a día alguna de estas actividades, los movimientos para llevarlas a cabo se realizan de forma relativamente estereotipada. Pues bien, estos movimientos aunque parezcan sencillos, requieren de gran coordinación y precisión, que se va adquiriendo con la práctica. De igual forma, cuando nos iniciamos en alguna actividad como aprender a manejar una bicicleta, conducir un auto, tocar un instrumento musical o practicar un deporte, y lo realizamos de manera repetida, al cabo de un tiempo decimos que hemos aprendido, que somos expertos en dicha actividad.

Explicar en que parte del sistema nervioso sucede esto no es sencillo, ya que en realidad están involucradas muchas estructuras encefálicas. Por ejemplo, la corteza prefrontal es responsable de la planificación del movimiento, en tanto que la corteza premotora es necesaria para su programación. Por su parte, la corteza motora envía los comandos a centros motores del tallo cerebral y de la médula espinal; ésta contiene a las motoneuronas que activan los músculos agonistas e interneuronas que inhiben a otras motoneuronas que inervan los músculos antagonistas. Esta sinergia muscular dada por la actividad neuronal constituye la vía final común del movimiento. Asimismo, las áreas de asociación sensorial y temporal-parietal también pueden estar involucradas, mejorando la capacidad perceptiva requerida en el movimiento[1]. A nivel subcortical, los ganglios basales y el cerebelo son dos estructuras involucradas en el movimiento y en el aprendizaje motor. El aprendizaje motor puede definirse como un cambio en la ejecución motora con la práctica[2], y es mediante este proceso que el encéfalo adquiere nuevos repertorios de movimientos mediante la ejecución repetida, lo cual involucra mecanismos de neuroplasticidad. La plasticidad cerebral se refiere a la capacidad del sistema nervioso para cambiar su estructura y su función como respuesta a las exigencias del entorno; la experiencia es el gran estimulador de la neuroplasticidad y este mecanismo es el que nos permite aprender[3]. De esta forma, podemos identificar cambios neurales asociados con la experiencia como incremento del tamaño del tejido nervioso, tamaño de las neuronas, ramificación y densidad de espinas dendríticas, número de células gliales y capilares sanguíneos, cantidad de sinapsis por neurona, etc[3]. La sinapsis es el sitio de comunicación entre dos neuronas y ésta puede modificarse de varias maneras; la más investigada ha sido la eficacia o fuerza de la sinapsis, la cual consiste en la estabilidad de la comunicación química-eléctrica entre dos neuronas. Su alteración puede llevar a una forma de potenciación o depresión a largo plazo (LTP y LTD, por sus siglas en inglés, respectivamente) de las sinapsis mediadas por glutamato (neurotransmisor excitador)[4]. La LTP y la LTD son dos de los mecanismos de neuroplasticidad involucrados en el aprendizaje y la memoria de diferentes estructuras encefálicas como el hipocampo, corteza prefrontal, ganglios basales, cerebelo, etc[5].

Una de las estructuras que ha recibido mayor atención en las últimas décadas con respecto al aprendizaje motor es el cerebelo, y actualmente los científicos coinciden en que esta estructura es fundamental en el control del movimiento, el equilibrio y el aprendizaje motor. Sin embargo, las discusiones comienzan cuando se intenta explicar de qué manera el circuito cerebelar lleva a cabo estas funciones. Por lo tanto, es conveniente partir del conocimiento de la neuroanatomía del cerebelo para posteriormente reseñar las ideas más actuales acerca de sus funciones.

Anatomía del cerebelo

El cerebelo (del latín *cerebellum* o "pequeño cerebro") forma parte del SNC de todos los vertebrados y está constituido por una gran cantidad de neuronas (cerca de 100 mil millones en el humano), que supera el total de la corteza cerebral. Se encuentra alojado en la fosa posterior del cráneo, situado en la línea media de la región dorsal del tallo cerebral y por encima del techo del cuarto ventrículo (Figura 1A). Consta de una región central llamada *vermis* (significa gusano en latín y es la forma que asemeja), dos hemisferios cerebelosos, uno a cada lado del *vermis*, y dos pequeños flóculos colocados de forma bilateral (Figura 1B). Dos profundas fisuras transversales dividen al cerebelo en tres regiones principales (Figura 1C). La fisura primaria separa a la región anterior (lóbulos I al V) de la región posterior (lóbulos VI al IX). La fisura posterolateral (Figura 1C) separa la región posterior del lóbulo floculonodular; este último constituido por los flóculos y el lóbulo X[6].



C

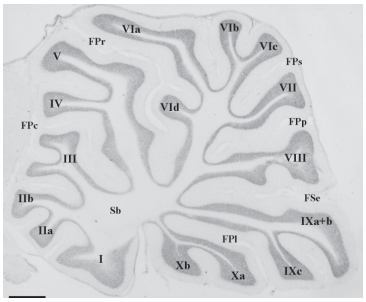
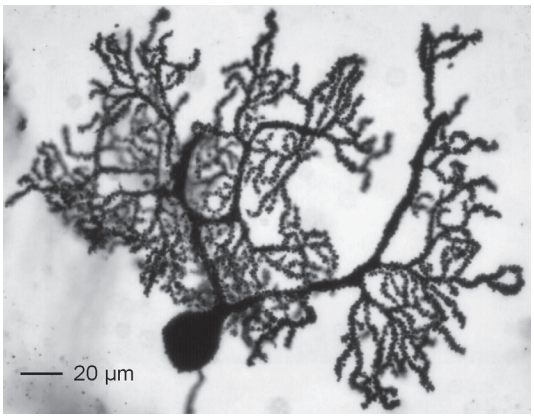


Figura 1. A, dibujo de un corte sagital de la cabeza humana, donde se muestra la ubicación del cerebelo. B, imagen del encéfalo de la rata, en la que se observa la anatomía gruesa del cerebelo. C, corte sagital a través del vermis de la rata, en el que se señalan las fisuras y lóbulos. FPc, fisura preculminar; FPr, fisura primaria; FPs, fisura posterior; FPp, fisura prepiramidal; FSe, fisura secundaria; FPl, fisura posterolateral. Barra 1 mm.

Del SNC, la citoarquitectura de la corteza cerebelar es la que se conoce en detalle. Esta organización neural fue descrita inicialmente por el histólogo español Santiago Ramón y Cajal en 1888, quien utilizó una técnica de tinción desarrollada en 1873 por el anatomista italiano Camilo Golgi. Posteriormente, con técnicas de microscopia más avanzadas, se hicieron evidentes otros detalles no observados con anterioridad. Así, se sabe que el cerebelo está formado por una corteza de materia gris, compuesta de tres capas: la más externa, la capa molecular, contiene en su mayoría axones de las células granulares (fibras paralelas), las dendritas de las células de Purkinje y unas pocas células denominadas estrelladas y en canasta. En la capa intermedia se encuentran los cuerpos neuronales de las células de Purkinje, y la capa más interna, la de la granulosa, contiene principalmente células granulares (Figura 2). En menor proporción se encuentran células de Golgi, células de Lugaro y células en forma de brocha[7].

A



B

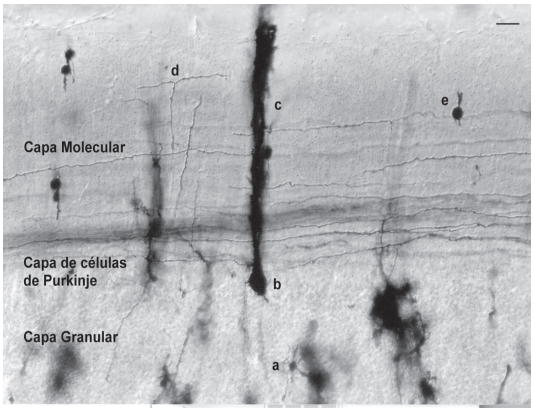


Figura 2. A, fotomicrografía en contraste de fases de un corte transversal de la corteza del cerebelo, teñida con la técnica de Golgi-Cox. a, célula granular; b y c, soma y árbol dendrítico de la célula de Purkinje, respectivamente; d, fibra paralela; e, célula estrellada. Objetivo 10x, Barra 20 µm. B, célula de Purkinje teñida con la técnica de Golgi-Cox. Las flechas indican la extensión de su árbol dendrítico. Objetivo 40x.

Por debajo de la corteza se encuentra una capa de sustancia blanca, dentro de la que se encuentran embebidos tres núcleos cerebelares profundos: el fastigiado o medial, el interpósito o intermedio (dividido en anterior y posterior), y el dentado o lateral[6]. El núcleo fastigiado recibe información del vermis y proyecta hacia los núcleos vestibulares y formación reticular, ejerciendo influencia sobre las neuronas motoras de la médula espinal (vía el tracto vestibuloespinal y reticuloespinal, respectivamente). Es probable que a través de estas conexiones el cerebelo participe en la regulación del tono muscular, la postura y los reflejos medulares. El núcleo interpósito recibe aferencias de la zona intermedia (localizada entre el vermis y el hemisferio lateral), y proyecta hacia el núcleo rojo contralateral, ejerciendo influencia sobre las motoneuronas flexoras de la médula espinal (vía el tracto rubroespinal). Esta vía está implicada en la organización de los movimientos finos[8]. Por último, el núcleo dentado recibe información de los hemisferios laterales y proyecta a la corteza motora y premotora, vía el núcleo ventrolateral del tálamo del lado opuesto. Además de influir sobre neuronas talámicas, también es posible que el cerebelo sea capaz de activar los comandos motores de la corteza cerebral[5].

La corteza del cerebelo recibe información principalmente de dos vías aferentes: las fibras musgosas (que hacen relevo en las células granulares), y las fibras trepadoras. Las fibras musgosas provienen principalmente de los núcleos pontinos, espinales, trigéminos y vestibulares, así como de áreas visuales y auditivas. Transmiten potenciales de acción a alta frecuencia y producen en las células de Purkinje (a través de las fibras paralelas) una frecuencia de disparo de 50-100 Hz (en forma de espigas simples). Proveen información acerca de la dirección,

velocidad y fuerza del movimiento. Las fibras trepadoras provienen de la oliva inferior, una estructura contenida en la región caudal del bulbo raquídeo, justo anterior a la decusación de las pirámides y por encima del tracto piramidal (Figura 3). Estas fibras se enredan en el árbol dendrítico de las células de Purkinje y transmiten potenciales de acción a baja frecuencia (1 Hz). Pero un solo disparo de las fibras trepadoras produce en las células de Purkinje una ráfaga de potenciales de acción (en forma de espigas complejas)[6]. Una célula de Purkinje recibe aproximadamente de 80,000 a 175,000 contactos sinápticos de las fibras paralelas, y unos 300 contactos de una sola fibra trepadora. Asimismo, las células de Purkinje son inhibitorias de los núcleos cerebelares profundos y vestibulares, y constituyen la única vía de salida de información desde la corteza cerebelar[9].

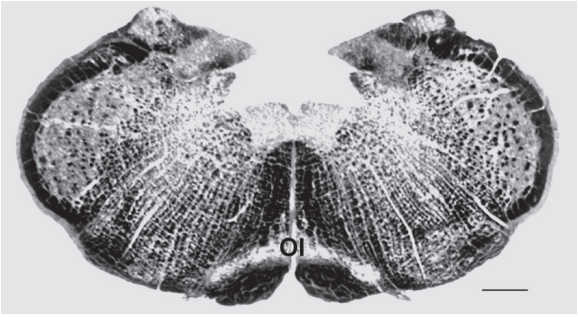


Figura 3. Corte transversal del tallo cerebral de la rata, donde se observa la oliva inferior (OI) que origina a las fibras trepadoras. Objetivo 1.25x. Barra 500 µm.

Organización modular del cerebelo

La corteza cerebelar está dividida en bandas sagitales, típicamente de 0.3-2 mm y corre a través de los lóbulos en dirección rostro-caudal. Cada banda está dividida en microzonas, las cuales están relacionadas con un pequeño grupo de células del núcleo profundo y del núcleo vestibular, así como con neuronas de la oliva inferior. Esta red neural formada por microzonas y estructuras subcorticales relacionadas constituye el microcomplejo, considerado como el módulo funcional del cerebelo[1].

Estudios de mapeo electrofisiológico han mostrado múltiples representaciones de un mismo campo receptivo en diferentes zonas de la corteza cerebelar, a lo que se le ha denominado somatotopía fracturada o en mosaico[7]. Es decir, la respuesta evocada en las neuronas de la corteza del cerebelo ante un estímulo puede estar representada en diferentes áreas del vermis o de los hemisferios cerebelares, lo que sugiere la participación de más de un microcomplejo en la respuesta. Esto añade mayor complejidad al circuito y a las interpretaciones funcionales. Dada la superficie total del cerebelo, que en el humano es de 50,000 mm cuadrados, puede llegar a contener de 5,000 a 15,000 microcomplejos[1].

Función del cerebelo en el movimiento

Desde principios del siglo XIX y gracias a las observaciones del médico italiano Luigi Rolando, se mostró que las lesiones del cerebelo producían aberraciones en el movimiento, en tanto que el fisiólogo francés Marie-Jean Pierre Flourens, hacia 1825, concluía de sus experimentos con animales, que la extirpación del cerebelo producía impedimentos en la coordinación muscular.

Ahora sabemos por los estudios de lesión, que el cerebelo regula el movimiento y la postura, al menos indirectamente, ajustando las salidas de los principales sistemas motores descendentes encefálicos. Pero, ¿cómo realiza estos ajustes? Estos mecanismos han tratado de explicarse mediante la elaboración de modelos teóricos[2]. Así por ejemplo, el modelo de representación interna intenta explicar el control del movimiento voluntario de la siguiente manera: la corteza motora primaria envía una proyección eferente que lleva un comando motor (vía el tracto cortico-ponto-cerebelar) hacia uno o varios módulos de la corteza cerebelar. A su vez, el cerebelo recibe información excitatoria desde la médula espinal (vía los tractos espinocerebelosos) sobre el estado sensorial de las extremidades y el tronco. De esta manera, el cerebelo se convierte en una estructura muy importante para la integración de la información sensorio-motora. Éste puede influir en áreas corticales cerebrales vía el tálamo ventrolateral, de modo que los movimientos siguientes se ajusten a su comando motor inicial. El cerebelo también ejerce influencia sobre los sistemas descendentes mediales (tracto reticuloespinal, vestibuloespinal y tectoespinal) y laterales (como el tracto rubroespinal), involucrados en mecanismos que regulan el tono muscular, la postura, los reflejos medulares, el equilibrio y la ejecución de movimientos finos[8]. Por su parte, la oliva inferior puede actuar como un comparador, esto es, recibe impulsos excitatorios de las extremidades y el tronco desde la médula espinal (posiblemente vía el tracto espinoolivar), e impulsos inhibitorios desde los núcleos cerebelares profundos. A través de estas conexiones, la oliva inferior envía señales de error hacia la corteza cerebelar de manera que los movimientos subsecuentes se ajustan a su objetivo con menos errores[2]. Los estudios de lesión más recientes proponen que el cerebelo podría modificar los programas motores encefálicos y lograr movimientos de precisión de la musculatura esquelética. Así, la actividad de las redes neurales del cerebelo podría cambiar con la experiencia y jugar un papel importante en el aprendizaje de tareas motoras.

Cerebelo y aprendizaje motor

Hasta ahora hemos descrito la organización de las conexiones neurales en el cerebelo y su relación con la ejecución del movimiento. Sin embargo, a finales de la década de los 60 y principios de los 70 del siglo XX, comenzó el interés de los

científicos por el papel del cerebelo en el aprendizaje de actividades motoras.

Uno de los estudios más relevantes que intentaba explicar la función cerebelar en el aprendizaje motor fue publicado por Gilbert y Thach en 1977. Su trabajo con monos se basó en condicionar a los animales a mover una barra de metal con la mano hacia una posición determinada. Al mismo tiempo se registraba la actividad bioeléctrica de las células de Purkinje directamente de la corteza cerebelar. Una vez que el mono aprendía la tarea, se incrementaba repentinamente el peso en la barra. Ahora los movimientos de la mano eran irregulares, pero después de varios ensayos estas irregularidades eran menos notorias y, finalmente, desaparecían. La adaptación al nuevo peso fue utilizada en este experimento como paradigma de aprendizaje motor. Los resultados mostraron un incremento en la frecuencia de espigas complejas durante el periodo correspondiente al cambio de peso en la barra, y una disminución en la frecuencia de espigas simples que persistió después de que la frecuencia de espigas complejas había decrecido hasta cerca del nivel basal. Estos resultados coinciden con propuestas teóricas que plantean que el aprendizaje motor tomaba lugar en el cerebelo a través de cambios en la fuerza de la transmisión sináptica entre las fibras paralelas y las células de Purkinje, causado por los impulsos de las fibras trepadoras[10].

Cinco años más tarde, investigadores japoneses encabezados por el doctor Masao Ito, descubrieron un tipo de plasticidad sináptica en el cerebelo como elemento de memoria, la ya mencionada depresión de largo plazo o LTD[11]. Ésta se caracteriza por una disminución de la actividad sináptica entre las fibras paralelas y las células de Purkinje. La LTD se identifica por la disminución en el índice de disparo de las células de Purkinje en el registro extracelular, el declive de los potenciales postsinápticos excitatorios[1] y la reducción del tamaño de la corriente postsináptica excitatoria (CPSE) en las células de Purkinje[12]. La condición óptima para inducir LTD en el cerebelo *in vivo* (en conejo anestesiado) ocurre por estimulación conjunta de las fibras paralelas y las fibras trepadoras con 100 pulsos eléctricos a 4 Hz, o en rebanadas de cerebelo con 300 pulsos a 1 Hz[1].

Por su parte, estudios *in vitro* han mostrado una disminución de la actividad sináptica entre fibras trepadoras, fibras paralelas y células de Purkinje, mecanismo que suprime la excitación presináptica por despolarización postsináptica. Al respecto, se han identificado varios mensajeros retrógrados, pero los candidatos más probables son los canabinoides endógenos, los cuales son liberados desde la célula de Purkinje y tienen sus receptores en las fibras paralelas y en las fibras trepadoras[13]. Sin embargo, la manera en que la activación de receptores a canabinoides pueda estar ligada a la inducción de LTD es poco clara todavía. Asimismo, las investigaciones acerca de los mecanismos moleculares que promueven la inducción de LTD han mostrado que la interferencia en la cadena de reacciones químicas intracelulares por fármacos (inhibidores de proteínas cinasa C y tirosina cinasa, proteína fibrilar de la glía, óxido nítrico, etc.), pueden bloquear la inducción de LTD y con ello, el aprendizaje motor [14,15,16,17]. A pesar del avance generado en el campo de la biología celular y molecular, poco se conoce si la LTD se presenta en el animal íntegro ejecutando tareas de aprendizaje motor. De ahí que se ha recurrido a modelos animales como un intento de corroborar los hallazgos obtenidos en los estudios *in vitro*.

Modelos de aprendizaje motor

Los modelos más sencillos que se han utilizado en el estudio del aprendizaje motor cerebelar en animales despiertos son la adaptación del reflejo vestíbulo-ocular y el condicionamiento pavloviano de parpadeo. El reflejo vestíbulo-ocular asegura que cuando la cabeza gira en una dirección, los ojos se muevan en dirección opuesta con exactamente la misma velocidad. Esto hace posible mantener la mirada fija en un objeto, evitando el deslizamiento de la imagen en la retina[6]. Las fibras trepadoras que llegan hasta el flóculo proveen información acerca del deslizamiento retinal y comunican al cerebelo si la velocidad del movimiento del ojo es incorrecta. Por su parte, la información acerca del movimiento de la cabeza desde el aparato vestibular es provista por las fibras musgosas, que también finalizan en la capa granular del flóculo. La adaptación del reflejo vestíbulo-ocular puede ser alterado experimentalmente a través de la aplicación de fármacos (inhibidores de la sintasa del óxido nítrico) o de la lesión del flóculo[18].

Por su parte, el condicionamiento pavloviano de parpadeo consiste en la presentación de un soplo en el ojo de un animal (en conejo despierto), lo que produce una respuesta incondicionada de parpadeo. Si el soplo ahora es precedido por un sonido (estímulo condicionado), el conejo eventualmente reaccionará con parpadeo cuando el sonido sea presentado primero[19]. La vía para la respuesta condicionada es mucho más compleja que para el reflejo incondicionado (por ejemplo, vías auditivas y áreas de la corteza cerebral están involucradas)[6]. Después de la lesión o la infusión de antagonistas GABAérgicos (sustancias que bloquean los receptores del ácido gamma aminobutírico) en ciertas áreas del cerebelo (núcleo interpósito), el reflejo ya no puede condicionarse, es decir, solamente la respuesta incondicionada ocurre y el animal ya no puede ser entrenado a reaccionar ante el sonido[20].

No obstante, los estudios durante el aprendizaje motor en animales en libre movimiento son escasos, por lo que nuevas aproximaciones experimentales son necesarias en el estudio de

la actividad cerebelar durante el aprendizaje motor.

Consideraciones finales

La técnica inmunohistoquímica de la proteína *fos* (producto del gen de expresión temprana c-fos) se ha utilizado para investigar la activación neural de diferentes estructuras encefálicas y bajo diversas condiciones experimentales. En un estudio realizado en nuestro laboratorio[21], se mostró una mayor expresión de esta proteína en la capa granular de los lóbulos I y VI al IX del cerebelo, de animales sexualmente expertos. También se observó una disminución significativa en el marcaje de *fos* en los cerebelos de animales que habían ejecutado series eyaculatorias consecutivas. Otro experimento con ratas macho sexualmente expertas que fueron expuestas a la estimulación sexual sin contacto (solo podían oler, ver u oír a la hembra receptiva a través de una malla), presentaron inmunoreactividad a *fos* en los lóbulos I y VI al IX del vermis, similar a la de los animales que habían ejecutado la conducta sexual. La explicación dada fue que el incremento en el número de células inmunoreactivas a *fos* podría reflejar un estado motivacional del sujeto, que a su vez activaría el sistema motor relacionado con el despliegue de la conducta sexual. Por su parte, el decremento en el número de células inmunoreactivas a *fos* después de eyaculaciones repetidas estaría relacionado con cambios en ese estado de motivación del sujeto, posiblemente el de dirigirse a la saciedad sexual. Estos resultados apoyan la idea de que el cerebelo no solo estaría participando en actividades motoras, sino también en aspectos motivacionales de la conducta.

Por otro lado, estudios en humanos empleando técnicas de imagen de resonancia magnética funcional y tomografía de emisión de positrones (fMRI y PET, por sus siglas en inglés, respectivamente) han mostrado áreas del cerebelo activadas por eventos que no implican movimiento del sujeto experimental, como en la memoria de trabajo, la masturbación asistida o durante la etapa de sueño paradójico o de movimientos oculares rápidos [22,23].

Asimismo, reportes de casos clínicos en humanos con lesión del cerebelo han mostrado cambios en el estado de ánimo y la personalidad de los pacientes, que incluyen una combinación de pasividad y brusquedad en la respuesta emocional, así como humor inapropiado e impertinente. Autopsias de personas cuya causa de muerte fue el suicidio y que presentaban cuadros depresivos severos, revelaron tener un cerebelo significativamente más pequeño que las personas fallecidas por accidentes automovilísticos. Esto sugiere que la integridad de las estructuras relacionadas con el control motor como el cerebelo es importante para una adecuada función cognitiva y emocional[24]. Personas que sufren de ataxia hereditaria, que es una enfermedad neurodegenerativa del cerebelo y que afecta gravemente el control del movimiento, presentan cuadros de demencia en estados avanzados de la enfermedad y deterioro de su capacidad cognitiva[25].

Por otra parte, cambios autonómicos que incluyen inhibición del reflejo respiratorio, bradicardia (descenso de la frecuencia cardiaca), hipotensión, midriasis (dilatación de la pupila), motilidad gastrointestinal alterada y piloerección, han sido inducidos por estimulación de la corteza del lóbulo anterior o del núcleo fastigial. Estos datos experimentales apoyan la idea de que el cerebelo ejerce influencia sobre las respuestas del sistema nervioso autónomo[24].

Todas las observaciones derivadas de reportes clínicos, estudios fisiológicos en pacientes y animales, junto con los trabajos de correlación lesión-conducta, constituyen una parte importante de la información acerca de la función cerebelar, que en muchos casos es inconsistente con las propuestas de control motor únicamente.

A partir de lo anterior, podemos decir que el cerebelo no sólo es una estructura fundamental en el control del movimiento y el equilibrio, sino que también está involucrado en procesos cognitivos, emocionales y en respuestas autonómicas, y aún cuando se conoce en detalle su anatomía y la citoarquitectura, queda mucho por descubrir acerca de sus funciones.

CONCLUSIONES

Los científicos están aprendiendo más acerca del control motor gracias a los padecimientos que afectan al movimiento, sean lesiones o enfermedades neurodegenerativas. En el caso del cerebelo, sabemos que es una estructura importante en el procesamiento de la información sensorio-motora; esto nos permite, por un lado, ejecutar movimientos suaves, precisos y coordinados, y por otro, aprender patrones de movimiento que pueden ser almacenados en la red neural, para ejecutarse, posteriormente, de forma automatizada. Por otra parte, los estudios de neuroimagen han mostrado que el cerebelo presenta actividad en regiones del vermis y los hemisferios cerebelares cuando el sujeto se encuentra en un estado de inmovilidad o de inconciencia, como por ejemplo, durante el sueño paradójico.

Otros estudios indican claramente que el cerebelo está involucrado en funciones autonómicas, así como en aspectos no relacionados al movimiento, posiblemente en procesos cognitivos y emocionales, de lo cual se sabe muy poco todavía.

Seguramente, nuevas aproximaciones experimentales que acompañarán al advenimiento de las neurociencias modernas revelarán datos interesantes que nos acercarán, cada vez más, al entendimiento de la función cerebelar en los mecanismos de aprendizaje motor, así como en aspectos cognitivos y emocionales de la conducta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ito M. Mechanism of motor learning in the cerebellum. *Brain Res* 2000; 886: 237-245.
2. Manto M, Bastian A. Cerebellum and the deciphering of motor coding. *Cerebellum* 2006; 6: 3-6.
3. Kolb B, Whishaw I. Brain plasticity and behavior. *Ann Rev Psychol* 1998; 49: 43-64.
4. Steele P, Mauk M. Inhibitory control of LTP and LTD: stability of synapse strength. *J Neurophysiol* 1999; 81: 1559-1566.
5. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. *Principios de neurociencias*. 4a. ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana, 2001; 833-852.
6. Brodal P. *The Central Nervous System: structure and function*. New York, Oxford University Press, 1992; 80-85.
7. Voogd J, Glickstein M. The Anatomy of cerebellum. *Trends Neurosci* 1998; 21: 370-375.
8. López-Antúnez M. *Anatomía funcional del sistema nervioso*. México, Limusa, 2000; 437-465.
9. Ito M. Cerebellar long-term depression: characterization, signal, transduction, and functional role. *Physiol Rev* 2001; 81(3): 1143-1195.
10. Gilbert P, Thach W. Purkinje cell activity during motor learning. *Brain Res* 1977; 128: 309-328.
11. Ito M, Kano M. Long-lasting depression of parallel fiber-Purkinje cell transmission induced by conjuntive stimulation of parallel fiber and climbing fibers in the cerebellar cortex. *Neurosci Lett* 1982; 33(3): 253-258.
12. Daniel H, Lévénés C, Crépel F. Cellular mechanism of cerebellar LTD. *Trends Neurosci* 1998; 21: 401-407.
13. Kreitzer A, Regehr W. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cell. *Neuron* 2001; 29: 717-727.
14. De Zeeuw C, Hansel C, Bian F, Koekkoek S, van Alphen A, Linden D, Oberdick J. Expression of a protein kinase C inhibitor in Purkinje cell block cerebellar LTD and adaptation of the vestibulo-ocular reflex. *Neuron* 1998; 20: 495-508.
15. Boxall A, Lancaster B. Tyrosine kinase is required for long-term depression in the cerebellum. *Neuron* 1996; 805-813.
16. Shibuki K, Gomi H, Chen L, Bao S, Kim J, Wakatsuki H, Fujisaki T, Fujimoto K, Katoh A, Ikeda T, Chen C, Thomson R, Itohara S. Deficient cerebellar long-term depression, impaired eyeblink conditioning and normal motor coordination in GFAP mutant mice. *Neuron* 1996; 16: 587-599.
17. Hartell N. Receptors, second messengers and protein kinases required for heterosynaptic cerebellar long-term depression. *Neuropharmacology* 2001; 40: 148-161.
18. Li J, Smith S, McElligott J. Cerebellar nitric oxide is necessary for vestibule-ocular-reflex adaptation, a sensorimotor model of learning. *J Neurosci* 1995; 74(1): 489-494.
19. Mauk M. Roles of the cerebellar cortex and nuclei in motor learning: contradictions or clues? *Neuron* 1997; 18: 343-346.
20. Jiménez-Díaz L, Gruart A, Miñano J, Delgado-García J. An experimental study of posterior interpositus involvement in the genesis and control of conditioned eyelid responses. *Ann NY Acad Sci* 2002; 978: 106-118.
21. Manzo y col. Fos expression at the cerebellum following non-contact arousal and mating behavior in male rats. *Physiol Behav* 2008; 93(1-2): 357-363.
22. Middleton F, Strick P. Cerebellar output: motor and cognitive channel. *Trends Cog Sci* 1998; 2(9): 348-354.
23. Holstege G, Georgiadis J, Paans A, Meiners L, van der Graaf F, Reinders A. Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci* 2003; 23(27): 9185-9193.
24. Schmahmann J. The role of the cerebellum in the affect and psychosis. En Manto M. y Pandolfo M. (eds.). *The cerebellum and its disorders*. London, Cambridge University Press, 2002; 136-157.
25. Velazquez-Pérez L. *Ataxia espinocerebelosa tipo 2. Principales aspectos neurofisiológicos en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad.* La Habana, Holguín, 2006; 17-20.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Beneficio de la fibra dietética en enfermedades crónico-degenerativas

Benefit of diet fiber in chronic-degenerative disease

Gabriela Páez Huerta

Recibido: 17/05/2009 - Acepatado: 25/05/2009

RESUMEN

Los cambios en la alimentación de algunas poblaciones se debe a que han abandonado las dietas tradicionales ricas en cereales, leguminosas, frutas y verduras, por dietas en las que predominan alimentos de origen animal, comidas rápidas ricas en hidratos de carbono simples, sodio, grasas saturadas y libres de fibra. El consumo de 20 a 40 g. diarios de fibra dietética se ha relacionado con la prevención y desarrollo de algunas enfermedades crónico-degenerativas, como enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes, así como con la regulación de la función gastrointestinal.

Palabras clave: dieta, fibra dietética, enfermedades crónico-degenerativas.

ABSTRACT

The changes in the feeding habits of some populations are due to the abandonment of traditional diets rich in cereals, legumes, fruits and vegetables for diets in which predominate food of animal origin, fast food rich in simple carbohydrates, sodium, saturated fat and free of fiber. The daily intake of 20 to 40 gr of diet fiber has been linked to the prevention and development of some chronic degenerative disease, such as cardiovascular disease, cancer and diabetes as well as the regulation of the gastrointestinal function.

Key words: diet, diet fiber, chronic-degenerative diseases.

Facultad de Nutrición - Xalapa
Universidad Veracruzana

Correspondencia:
MASS. Gabriela Páez Huerta
Facultad de Nutrición - Xalapa, Universidad Veracruzana
lgmf02@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La fibra dietética (FD) o alimentaria se puede definir como una sustancia de origen vegetal que no puede ser digerida por las enzimas del tracto digestivo humano. Son polisacáridos estructurales de las plantas, que incluyen la celulosa, hemicelulosa, betaglucanos, pectinas, mucílagos, gomas y lignina; este último no tiene estructura de polisacárido porque es polímero de fenilpropano. Las diferencias estructurales de cada uno de ellos determinan propiedades físico químicas diferentes y como consecuencia, comportamientos fisiológicos diversos.

La interacción genoma-medio ambiente opera mediante la selección natural en la capacidad de adaptación del individuo. Si los cambios en el entorno permanecen por largo tiempo, la presión selectiva puede provocar transformaciones en el genoma que conducen a la aparición de enfermedades, con un aumento en la morbilidad y en la mortalidad.[3] Por ejemplo, la existencia de patrones alimentarios incorrectos durante largos períodos puede ocasionar un aumento en la incidencia de enfermedades crónicas, como la obesidad, las enfermedades cardiovasculares (ECV), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia, aterosclerosis, osteoporosis y cáncer. Un reflejo de lo anterior lo encontramos en Cuba. Desde 1960 hasta 1989 hubo un incremento en el consumo de alimentos energéticos ricos en grasas saturadas y carbohidratos refinados, pero pobres en el contenido de FD, lo cual se asoció a un incremento de las enfermedades crónicas y degenerativas. Al iniciarse la década de los 90, el problema se agudizó debido a la crisis económica y a una severa reducción de los productos importados. Estos acontecimientos cambiaron de forma súbita la calidad de la dieta, lo cual trajo como resultado un incremento de la HTA y de la DM.[4] Este trabajo tiene como objetivo revisar los avances recientes acerca de los beneficios de la utilización de la fibra dietética para la prevención de algunas enfermedades crónicas.

Fibra dietética y cáncer

Dentro de su clasificación hay dos tipos de fibra dietaria: soluble e insoluble. La fibra soluble retiene el agua y se vuelve gel durante la digestión e igualmente retarda la digestión y la absorción de nutrientes desde el estómago y el intestino. Este tipo de fibra se encuentra en alimentos tales como el salvado de avena, la cebada, las nueces, las semillas, los frijoles, las lentejas, los guisantes y algunas frutas y hortalizas. Entre tanto, la fibra insoluble parece acelerar el paso de los alimentos a través del estómago y los intestinos y le agrega volumen a las heces. Este tipo de fibra se encuentra en alimentos tales como el salvado de trigo, las hortalizas y los granos enteros. Los efectos exactos de la fibra en la dieta dependen del tipo y cantidad ingerida; la mayor parte de sus acciones afectan al intestino grueso. Los efectos mecánicos sobre el bolo fecal y el tránsito intestinal están dados por la fibra insoluble, la cual incrementa el tamaño del bolo fecal, por atrapamiento de agua y bacterias, a lo largo del tracto intestinal. El salvado es capaz de absorber hasta tres veces su peso en agua; este efecto produce un bolo fecal más suave y de mayor volumen. Como consecuencia, este tipo de fibra facilita la evacuación, previene y ayuda a eliminar el estreñimiento. Se ha demostrado que dietas con bajo contenido de fibra causan estasis fecal. Esto lleva a aumentar el tiempo de exposición de varias sustancias como son los ácidos biliares con las bacterias colónicas que a su vez pueden producir carcinógenas. La fibra posee además ciertos efectos metabólicos. El efecto sobre el metabolismo de los lípidos está dado por las pectinas, la goma guar y la avena integral, las cuales ejercen un efecto hipocolesterolémico. El mecanismo de acción se debe a la propiedad que tiene la fibra de ligar los ácidos biliares y disminuir la absorción del colesterol, incrementando la desviación del mismo hacia la síntesis de ácidos biliares. La dieta puede estar asociada con la presencia de sustancias en la luz intestinal que pueden tener la capacidad de producir neoplasias, debido a una ingesta creciente de proteínas animales. Se ha sugerido que estos carcinógenos potenciales son producidos por las bacterias colónicas que fermentan los productos nutritivos que quedan en el colon.

Las bacterias colónicas actúan sobre el material nitrogenado de desecho y las sales biliares para producir carcinógenos tales como las nitrosaminas y los fenoles. La fibra de la dieta es degradada en ácidos grasos volátiles, hidrógeno, dióxido de carbono y metano. Aunque la ingestión de la fibra no parece alterar la flora bacteriana, los derivados desfavorables del metabolismo bacteriano son diluidos por las propiedades de retención de líquidos de la fibra de la dieta intacta restante; esto puede disminuir el período de exposición de la mucosa del colon a los supuestos carcinógenos.[1, 2]

En 1996, el Centro Harvard para la prevención del cáncer reportó que el 50% de todos los tipos de cáncer se pueden prevenir mediante cambios significativos en nuestros estilos de vida y en nuestras dietas. Una dieta alta en frutas, verduras y cereales ha sido asociada con un menor riesgo de padecer varios tipos de cáncer, particularmente aquellos relacionados con el tracto gastrointestinal. Mas aún, las dietas con alto contenido en frutas y verduras, aunadas al consumo de cereales, y bajas en grasa y carnes rojas, pueden ser factores importantes para disminuir los riesgos de padecer cáncer.[5] Estudios epidemiológicos encontraron que los granos enteros como el arroz integral, la soya y otras leguminosas como frijoles, lentejas, habas y chícharos, tienen un efecto protector contra el cáncer, especialmente los gastrointestinales (gástrico y colon), y

también en los cánceres dependientes de hormonas, como el de mama y el de próstata.

Existen cuatro mecanismos potenciales para proteger contra el cáncer. Se llaman granos enteros a los cereales que conservan todos sus elementos. Los cereales se componen de tres capas: salvado (cáscara), germen (semilla) y endospermo (tejido que nutre al embrión de la planta), mismas que, en conjunto, garantizan la cantidad adecuada de nutrientes. "Sin embargo, la mayoría de los cereales que se consumen en la actualidad están refinados, lo que significa que les han retirado las capas de salvado y germen, perdiéndose con ellas aproximadamente el 80% de su valor alimenticio".[6] Los granos enteros son fuentes concentradas de fibra dietética, almidón resistente y oligosacáridos; se piensa que los carbohidratos fermentables tienen esta acción protectora contra el cáncer. Estos granos enteros son ricos en antioxidantes minerales traza y compuestos fenólicos, importantes en la prevención del cáncer. También son fuentes de fitoestrógenos que tienen efectos hormonales relacionados con la protección contra el cáncer principalmente de próstata y mama. Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos derivados de las plantas que poseen una débil actividad estrogénica. Comprenden 4 grupos químicos: lignanos, isoflavonas, cumestanos y lactonas del ácido resorcílico. Estos compuestos se encuentran en una gran variedad de plantas, especialmente cereales, legumbres y hortalizas, sin embargo, los granos de soya y los granos enteros parecen ser las fuentes más abundantes. En el caso de los lignanos, se encuentran preferentemente en los granos enteros, las isoflavonas en la soya, los cumestanos en la alfalfa y las coles, y las lactonas del ácido resorcílico son producidas por algunos hongos (moho) que contaminan los cereales; por lo tanto, se considera que estos últimos compuestos deben ser agrupados dentro del término micoestrógenos. El grupo más estudiado es el de las isoflavonas, principalmente las derivadas de la soya, como la genisteina y la daidzeina. Éstas intervienen en la respuesta a la glucosa, la cual también se ha propuesto como protector contra el cáncer de colon y de mama. Entre los mecanismos responsables del efecto protector de la FD se postula el aumento del aporte de butirato para el metabolismo del colonocito, la disminución del pH en el colon que lleva a un aumento de la biodisponibilidad de los minerales y la dilución de los ácidos biliares. Sin embargo, no se ha probado que la FD provoque disminución de los niveles de amoniaco fecal, de los fenoles y de los compuestos nitrosos que dañan la mucosa del colon. Estos mecanismos y las diferentes propiedades físico-químicas de los distintos tipos de fibra pueden explicar los resultados contradictorios en cuanto al aporte de efectos benéficos.[1]

La lesión precursora del cáncer colonorectal es el pólipo adenomatoso, el cual forma un campo hiperproliferado de células epiteliales y displasia. La progresión de esta lesión precursora hacia un cáncer colonorectal es un proceso que lleva muchos pasos, acompañado de alteraciones en varios genes supresores que resultan en anormalidades de la regulación celular, y tiene una historia natural de 10 a 15 años. Los factores ambientales y la susceptibilidad del individuo juegan un papel muy importante en el desarrollo de la lesión. El cáncer de colon, en particular, está directamente relacionado con el tipo de alimentos que se consumen en la dieta. La evidencia demuestra que una dieta baja en grasas y rica en cereales con alto contenido en fibra puede ayudar a reducir el riesgo de padecer cáncer de colon mediante la rápida eliminación y disolución de compuestos dañinos fuera del organismo, lo cual permite proteger las células del intestino de cambios cancerígenos.[7]

Fibra y enfermedades cardiovasculares

Los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares son el consumo de cigarro, la edad, el sexo, la raza, la hipercolesterolemia, la inactividad física, la diabetes mellitus y la obesidad. Las fibras solubles dietéticas (particularmente pectinas y gomas) reducen el colesterol sérico, pero no cambian los triglicéridos y colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad). Los fitosteroles son esteroles de las plantas que tienen la capacidad de inhibir la absorción de colesterol endógeno y exógeno. Se ha establecido su efecto en la reducción del colesterol con dosis moderada. Los alimentos con altas concentraciones de esteroles incluyen: almendras, cacahuates, ajonjolí, semilla de girasol, trigo integral, maíz, soya y muchos aceites vegetales. Los tocotrienoles están relacionados químicamente al tocoferol. En animales y humanos esas sustancias han mostrado inhibir la actividad de la 3-hidroxi-3metil-glutaaril coenzima A reductasa, y disminuirían así el colesterol sérico. Los tocotrienoles se encuentran particularmente en semillas de cereal y aceite de palma. [8]

Los estudios epidemiológicos realizados durante varios años a grandes muestras de población sana muestran un efecto protector de la fibra dietética contenida en frutas, vegetales, granos integrales y cereales contra las enfermedades cardiovasculares (ECV), tanto en incidencia como en mortalidad.[9-10] El efecto beneficioso se ha observado independientemente de la raza o la edad de los individuos estudiados.[10,11] Algunos autores han postulado que el efecto beneficioso de la FD puede deberse a que provoca una disminución de la concentración del suero de la proteína C reactiva, la cual es un factor importante a considerar en la ECV.[12] Los fructooligosacáridos (FOS) son un tipo de fibra soluble compuesta de unidades de fructosa. Como ocurre con otros tipos de fibra, nuestro cuerpo no es capaz de digerirlos ni de asimilarlos. No obstante, una porción de esta fibra es fermentada

por bacterias, en especial por las bífido bacterias que colonizan el intestino grueso. Esta es la particularidad de la que derivan los efectos positivos de los fructooligosacáridos sobre la salud. Los FOS se encuentran en gran variedad de alimentos vegetales como la achicoria, la alcachofa, el espárrago, el ajo, la cebolla, el puerro, el tomate o el plátano, entre otros, pero en cantidades más bien pequeñas. Por esta razón se considera adecuado introducir en la dieta, además de los citados alimentos, aquellos que presenten fructooligosacáridos como ingredientes añadidos. Éste es el caso de algunos preparados lácteos, bebidas, alimentos infantiles, productos de repostería y complementos dietéticos. La inulina es el término que designa a una familia de glúcidos complejos (polisacáridos), compuestos de cadenas moleculares de fructosa. Es, por lo tanto, un fructosano o fructano, que se encuentra generalmente en las raíces, tubérculos y rizomas de ciertas plantas fanerógamas (achicoria, diente de león, yacón, etc.) como sustancia de reserva. Forma parte de la fibra alimentaria.[1] Su nombre procede de la primera planta que se aisló en 1804, el helenio (inula helenium). Se considera que la dieta occidental aporta de 1 a10 g. diarios de inulina. Una vez ingerida, la inulina libera fructosa durante la digestión, aunque en pequeña proporción, ya que el organismo humano carece de enzimas específicas para hidrolizarla. Además, la inulina es una sustancia útil para evaluar la función del glomérulo renal, ya que se excreta sin ser reabsorbida a nivel tubular.[14]

Fibra dietética y diabetes mellitus

Actualmente se recomienda una dieta baja en azúcares a base de polisacáridos complejos de cereales, vegetales, leguminosas y frutas, y ejercicio físico diario para prevenir el desarrollo de diabetes mellitus.[15] La FD soluble contribuye a disminuir la concentración de glucosa e insulina en el suero pospandrial tanto en los individuos sanos como en los que padecen de DM.[16] Entre los mecanismos que explican el efecto benéfico se encuentran: 1) el aumento de la viscosidad del contenido de nutrientes en el intestino delgado, lo cual retarda la difusión de la glucosa hacia el borde ciliado de la mucosa intestinal; 2) la unión de la glucosa a la FD y disminución de su disponibilidad para la absorción; y 3) inhibición de la acción de la amilasa sobre el almidón.[17] Todos los efectos anteriores provocan un retardo del vaciamiento gástrico que aumenta la saciedad en el individuo.

De Leeuw y colaboradores demuestran en cerdos alimentados con FD fermentable un efecto benéfico sobre la saciedad a partir del estudio de cambios de postura, determinación de glicemia e insulinemia durante un tiempo.[31] Burton y otros adjudican este efecto de la FD a cambios en los niveles de colecistoquinina en respuesta al aumento del ingreso de FD.[2] Recientemente, Venn y Mann plantean el importante papel que tienen las leguminosas y cereales en la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. Entre los factores que contribuyen al efecto protector de estos alimentos se encuentra el aporte de FD y de magnesio, por su bajo índice glicémico. Aunque se conoce que la presencia de FD y de ácido fítico, presentes en los nutrientes de origen vegetal, interfieren con la absorción de minerales, se ha demostrado que la fibra soluble y fermentable favorece la absorción de magnesio.[20]

Recientemente se ha prestado gran atención a una fracción de los carbohidratos presente en los alimentos, conocida como almidón resistente, la cual no es digerida en el intestino delgado, sino que fermenta en el intestino grueso y provoca un aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta, lo cual se ha asociado con una disminución de la concentración de ácidos grasos libres (AGL) en la circulación sanguínea. Esto constituye un factor de interés porque el aumento de estos AGL disminuye la sensibilidad a la insulina y por ello interfiere la captación de la glucosa y la síntesis de glucógeno.[18] Los almidones resistentes tienen un alto contenido de α amilosa y durante la cocción generan una estructura cristalina más resistente a la digestión que las fracciones de amilopectina.[21]

La incorporación de la FD a un alimento mejora la tolerancia a la glucosa al diluir los hidratos de carbono digeribles (azúcares simples y almidones). El aumento de volumen del alimento puede reducir la cantidad de hidrato de carbono digerible en una ración. Como la glucosa y la fructosa se absorben en el intestino delgado, la adición de fibra viscosa a los alimentos puede retardar el vaciado gástrico alterando la digestión del alimento. La incorporación de fibras viscosas a los alimentos disminuye el aumento de la concentración de glucosa en sangre comparado con la ingestión de un alimento control, bien sea goma de avena o *psyllium*; del mismo modo, el uso de genotipos de cebada enriquecidos con betaglucano, una fibra soluble en agua que aumenta la viscosidad, reduce las concentraciones postprandiales de glucosa e insulina.[22]

CONCLUSIONES

Actualmente hay evidencia de que las diferentes fracciones presentes en la FD influyen de una manera positiva en la prevención y el tratamiento de algunas enfermedades crónicas como las afecciones cardiovasculares, la diabetes mellitus, el cáncer y la hipertensión arterial, entre las más estudiadas. El aumento de fibra en la dieta debe realizarse en forma paulatina para evitar efectos adversos como diarrea o distensión abdominal. Por lo tanto, se sugiere aplicar estas recomendaciones con prudencia y, ante la duda, consultar al nutricionista.

La fibra dietética es un componente de ciertos alimentos de origen vegetal que posee la propiedad de transitar por el

tracto digestivo humano sin ser absorbido. Esta particularidad la hace desempeñar importantes funciones en el organismo. Entre ellas está la de ayudar al pasaje de los demás alimentos a través del intestino y hacer más fácil la evacuación de los materiales no aprovechables en forma de defecaciones más húmedas y abundantes y, por lo tanto, más fáciles de eliminar. Esto sucede porque los alimentos ricos en fibra retienen mejor los líquidos, ayudando a controlar el estreñimiento, y si bien no hay datos concluyentes en la prevención de cáncer colorectal, una dieta rica en fibra que incluya 30 g. en la alimentación diaria, sí reduce el riesgo.

A pesar del cúmulo de investigaciones que demuestran el efecto beneficioso de la FD, aún no hay una conclusión definitiva. Esto se debe en parte a las propiedades físico-químicas diferentes de las distintas fracciones de FD, al desconocimiento de los mecanismos por los cuales operan y a la existencia de un posible sinergismo entre diferentes constituyentes de los alimentos. Sin embargo, está bien establecido que una dieta abundante en cereales, leguminosas, vegetales y frutas, así como el ejercicio físico, son favorables en la prevención y el tratamiento de las enfermedades crónicas analizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meyer PD. Nondigestible oligosaccharides as dietary fiber. *J AOAC Int*. 2004; 87(3): 718-26.
2. Burton-Freeman B. Dietary fiber and energy regulation. *J Nutr*. 2000; 130: 272S-5.
3. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21 st century. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 341-54.
4. Rodríguez Ojea-Menéndez A. La transición nutricional y las enfermedades cardiovasculares en la década de los noventa. *Acta Med*. 2001;11(1): 26-37.
5. Harvard Report Cancer Prevention. *Cancer Causes Control* 1996 Nov; 7 Suppl 1: S3-59, volume 1: *Causes of human cancer*.
6. Slavin J. D.. Mechanisms for the impac of whole grain foods on cancer risk. *JAm Coll Nutr*. 2000; 19 (3): 3005-3085.
7. Bonithon-Kopp C, Kronborg O. Giacosa A, y col. Calcium and fiber suplementation in prevention of colorrectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. *The Lancet* 2000; 356: 1300-1306.
8. Alvarez Pérez, Jacqueline. Conferencia Kellogg´s "Paradigmas nutricionales en la prevención y control de la cardiopatía isquémica" durante el VII Congreso de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México. Noviembre 1998.
9. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Rxrode KM, Hu FB, Rimm EB, et al. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women. *JAMA* 2000; 284:1534-40.
10. Steffer LM, Jacobs DR , Stevens J, Shahar E, Carithers T, Folsom AR. Associations of whole grain, refined grain and fruit and vegetable consumption with risks of all cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC9 study). *Am J Clin Nutr.* 2003; 78: 383-90.
11. Mozaffarian D, Kumanyika SK , Lemaitre RN, Olson JL, Burke GL, Siscovick DS. Cereal, fruit and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals. JAMA 2003; 289: 1659-66.
12. Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Dietary fiber and C-Reactive Protein: findings from National Health and Nutrition examination Survey data. *J Nutr*. 2004; 134: 1181-5.
13. Wu H, Dwyer KM, Fan Z, Shircore A, Fan J, Dwyer JH. Dietary fiber and progression of atherosclerosis: the Angeles atherosclerosis study. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: 1085-91.
14. Jenkins DJA, Dendall CWC, Marchie A, Faulkner DA, Wong JMW, de Spiza R, et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 380-7.
15. Bresalski HK. Diabetes preventive components in the mediterranean diet. *Eur J Med*. 2004; 43(suppl 1): 26-30.
16. Lu ZX, Walker KZ, Muir JG, Mascara T, O ' Dea K. Arabinoxylan fiber a byprodcut of wheat flour processing reduces the postprandial glucose response in normoglycemic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 1123-8.
17. Higgins JA. Resistant stach metabolic effects and potential health benefits. *J AOAC Int*. 2004; 87(3): 761-8.
18. de Leeuw JA, Jongblood AW, Verstegen MWA. Dietary fiber stabilizes blood glucose and insulin levels and reduces physical activity in sows. *J Nutr*. 2004; 134: 1481-6.
19. Venn BJ, Mann JI. Cereal grains, legumes and diabetes. *Eur J of Clin Nutr*. 2004; 58: 1443-61.
20. Mckeown NM . Whole grain intake and insulin sensitivity: evidence from observational studies. *Nutr Rev*. 2004; 62(7 Pt1): 286-91.
21. Coundray C, Demigné C, Rayssiguier Y. Effects of dietary fiber on magnesium absorption in animals and humans. *J Nutr*. 2003; 133:1-4.
22. Lu ZX, Walker KZ, Muir JG, Mascara T, O´Dea K.. Arabinoxylan fiber, a byproduct of wheat flour processing, reduces the glucose response in normoglycemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 11.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Prolactina: mecanismos intracelulares involucrados en la función prostática

Prolactin: Intracellular mechanisms involved in prostatic function

Luz Irene Pacual Mathey,[1] Jorge Manzo Denes,[1] Vincent Goffin,[2] Karima Kessal,[2] Gonzálo Emiliano Aranda-Abreu,[1] César Antonio Estudillo,[1] María Hernández Aguilar.[1]

Recibido: 30/04/2009 - Acepatado: 25/06/2009

RESUMEN

Prolactina (PRL) es una hormona proteica que ha sido relacionada con más de 300 funciones fisiológicas diferentes, sin embargo, se conoce mejor su participación en la síntesis de leche por la glándula mamaria. Su función la realiza a través de la unión a receptores de membrana específicos, los PRL (RPRL), y se reporta la existencia de tres isoformas diferentes llamadas larga, intermedia y corta. Su densidad y tipo varía dependiendo del estado hormonal y fisiológico del sujeto, lo que sugiere que la abundancia variable de estas isoformas está involucrada con funciones específicas dentro de cada uno de los tejidos.

La unión prolactina-receptor produce la activación de diferentes vías de señalización intracelular, dentro de las que se encuentran las STAT (Proteínas Transductoras de Señal y Activadoras de la Transcripción) y las MAP kinasas (Proteínas Kinasas Activadas por Mitógenos), que están involucradas en procesos de diferenciación y proliferación celular. En la próstata, se sabe que PRL interviene en la síntesis de Catepsina D, andrógenos y citrato, así como en el aumento en la cantidad del semen en respuesta a un estímulo sexual. También se ha observado que tiene cierta participación en la generación de patologías (Hiperplasia Prostática). A pesar de que PRL activa diferentes vías de señalización y de que está involucrada en funciones normales y patológicas, la relación entre éstas aún no es del todo clara. Por ello, esta revisión pretende mostrar la relación entre las vías intracelulares utilizadas por PRL y las funciones en las que participa dicha hormona.

Palabras clave: prolactina, receptores a prolactina, vías de señalización, funciones prostáticas.

ABSTRACT

Prolactin (PRL) is a proteinic hormone that has been related to over 300 different physiological functions, nonetheless, its involvement in the synthesis of milk by the mammary gland is best known. Its function is carried out throw the binding to specific membrane receptors, the PRL (RPRL), and it reported the existence of 3 different isoforms called long, intermediate and short. Their density and type vary depending on the hormonal and physiological state of the subject, which suggests that the variable abundance of these isoforms is involved with specific functions within each of the tissues.

The binding prolactin-receptor produces the activation of different intracellular signaling forms, among which are found the STAT (Signal transducers and Transcription Activators) and MAP kynase (kynase proteins activated by mitogens), that are involved in the differentiation and cellular proliferation process. In the prostate, it is known that PRL intervenes in the synthesis of Catepsin-D, androgen and citrate as well as in the increase in the quantity of semen in response to sexual stimuli. It has also been observed that it has some part in the ethiology of pathologies (Prostatic Hyperplasia). Even though PRL activates different signaling pathways and that it is involved in normal and pathological functions, the relation among these is still not clear. Therefore, this review intends to clarify the relation between the intracellular pathways used by PRL and the functions in which this hormone takes part.

Key words: prolactin, prolactin receptors, signaling pathways, prostatic functions.

[1] Programa de Neurobiología, Universidad Veracruzana
[2] Inserm Unit 845, Research Center Growth and Signaling,
University Paris Descartes, Faculty of Medicine, Necker site, Paris, France, 75015

Correspondencia:
M. en C. Luz Irene Pascual Mathey
Laboratorio de Neuroendocrinología del Instituto de Neuroetología,
Universidad Veracruzana
Av. Dr. Luis Caztelazo Ayala s/n, Col. Industrial Ánimas, C.P. 91190, Xalapa, Veracruz,
México. Tel: 01(228) 8418900 ext. 13616
Correo: luzmathey@yahoo.com.mx

Prolactina: función y modo de acción

La prolactina (PRL) es una hormona proteica sintetizada principalmente en la adenohipófisis y cuya regulación se lleva a cabo por la inhibición tópica de dopamina.[1] Se sintetiza en una gran variedad de tejidos, dentro de los que se encuentran la glándula mamaria, el ovario, los testículos, glándulas seminales y la próstata, entre otros. La PRL participa en una gran variedad de procesos fisiológicos dentro de los que se encuentran la regulación del metabolismo, el crecimiento, diferenciación y proliferación celular, la conducta y la reproducción. [2] El mecanismo por el cual PRL realiza sus efectos es mediante la unión a un receptor de membrana específico, el Receptor a Prolactina (RPRL), el cual pertenece a la familia de receptores a citoquinas clase I, y comparte homología con el receptor a Hormona del Crecimiento (GHR) y al receptor a Hormona Liberadora de Tirotropinas (TRHR).[3] Existen diferentes isoformas del RPRL en las diferentes especies, las cuales son resultado del empalme alternativo y están formadas por un dominio extracelular, uno transmembranal y uno citoplasmático. [3] En el humano se han reportado tres isoformas del RPRL, una larga y dos cortas (S1a y S1b); en la rata se han reportado tres isoformas, una larga, una intermedia y una corta, mientras que en el ratón se han reportado 4 isoformas, una larga y tres cortas (S1, S2 y S3) (Fig. 1), las cuales son iguales en sus dominios extracelular y transmembranal, difiriendo entre si únicamente en la longitud de su dominio intracelular. [4]

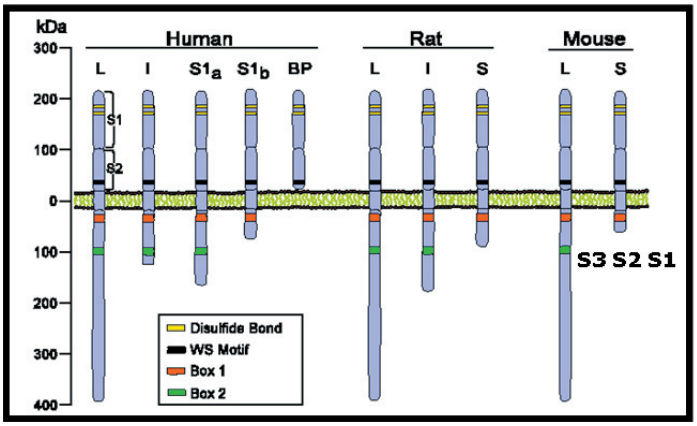


Figura 1. Isoformas del RPRL en diferentes especies (modificado de Ben-Jonathan, 2008)

Se ha demostrado que PRL es capaz de unirse con similar afinidad a sus RPRL, y que en los diferentes tejidos existen cantidades variables de éstos, ya que por ejemplo, en tejidos como la glándula mamaria y el ovario la forma predominante es la larga, mientras que en el hígado, la forma corta es la que más se expresa.[5] Así mismo, se ha reportado que en el riñón hay cantidades similares de ambas isoformas, mientras que la isoforma mediana sólo se expresa en células de linfoma de rata NB2; estos datos sugieren que la expresión de diferentes isoformas del RPRL varía con respecto al tejido en el que se exprese, y que esta variación está relacionada con funciones específicas en los diferentes tejidos. [5]

Así mismo, se ha demostrado que la expresión de los RPRL puede variar dependiendo del estado hormonal del animal (embarazo, lactancia, ciclo del estro, etc.); por ejemplo, en el ratón se ha demostrado que ambas isoformas larga y corta(S3) incrementan significativamente a la mitad del embarazo en el ovario; sin embargo, la forma corta disminuye incrementándose nuevamente hasta el inicio de la lactancia, mientras que la isoforma larga permanece constante hasta el final del embarazo y durante la lactancia. Por otro lado, en el cuerpo lúteo ambas isoformas están expresadas durante todo el embarazo y en los folículos su expresión incrementa al final del embarazo y durante la lactancia. Estos datos dan una idea clara de que las variaciones en la expresión de los RPRL se deben a la participación de esta hormona en eventos clave durante cada una de estas etapas y que la regulación de la expresión de los RPRL depende tanto del tejido como del estado fisiológico y hormonal del sujeto.[6]

La existencia de múltiples isoformas del RPRL en las diferentes especies y las variaciones en la expresión de los mismos en los tejidos han sugerido que cada isoforma está involucrada en funciones específicas. Al respecto, se ha reportado que la isoforma larga está relacionada con procesos de proliferación, supervivencia y expresión de genes asociados con fenotipos diferenciados como la β-caseina. Así mismo, la isoforma mediana ha sido relacionada con procesos proliferativos, pero sólo en concentraciones farmacológicas de PRL, ya que a condiciones fisiológicas no induce proliferación. Por otro lado, aunque la isoforma corta ha reportado tener poca afinidad por el ligando, se ha relacionado con procesos de proliferación celular en varios modelos celulares. [7] Con respecto a las funciones específicas de cada isoforma, se ha demostrado que en glándula mamaria PRL realiza sus efectos mediante la unión a la forma larga de su receptor, a través de la cual interviene en los procesos de síntesis de leche, diferenciación y crecimiento alveolar. [8] Por otro lado, en los hepatocitos, donde la forma predominante es la corta, PRL participa en la regulación de la función del hígado y en la proliferación de los ductos biliares.[9,10] A pesar de que se conocen algunas funciones del complejo PRL-receptor, a la fecha las funciones específicas de cada isoforma en los diferentes tejidos donde se expresa el RPRL aún no ha sido bien establecidas. Sin embargo, a ha fecha numerosos estudios se están llevando a cabo con el fin de analizar las diferentes vías de señalización intracelular que éstos son capaces de activar para tratar de entender el mecanismo por el cual actúan en los diferentes tejidos.

Vías intracelulares activadas por el complejo prolactina-receptor

Una vez que PRL se une a su receptor y, mediante un proceso de fosforilación, se produce la activación del receptor y, posteriormente, se activa una gran variedad de proteínas intracelulares, que son las que finalmente traslocan al núcleo y realizan los efectos de PRL. Entre las vías de señalización intracelular que se sabe son activadas por PRL, hay tres que son preferentemente usadas por esta hormona, y que están relacionadas con procesos de diferenciación, proliferación y supervivencia en los diferentes tejidos (Fig. 2). Una de estas vías es la STAT (Señales Transductoras y Activadoras de Transcripción), la cual es la principal vía de señalización utilizada por PRL para mediar la mayoría de sus efectos en los diferentes tejidos. Se han reportado 6 miembros para esta vía que se conocen como STAT 1, 3, 5 con dos isoformas (a y b) y la 6. De todas ellas, la STAT 1, 3 y 5 (isoformas a y b) son las más usadas por PRL para realizar las funciones de esta hormona en diferentes tejidos. Exclusivamente en glándula mamaria, se ha demostrado que las STAT5 controlan la proliferación y la diferenciación del epitelio alveolar mamario.[11] Otra vía de señalización que es activada por PRL es la vía de las MAP kinasas (Proteínas Kinasas Activadas por Mitógenos); existen tres grupos principales de MAP Kinasas en mamíferos, las ERK 1/2, SAPK y p38, de las cuales, las ERK1/2 responden a los mecanismos de proliferación celular en diversos tejidos [12]. En el hígado, por ejemplo, se sabe que PRL mediante la activación de las ERK1/2, lleva a cabo el proceso de proliferación de los ductos biliares[9]. Por otro lado, la activación de la vía de las AKT (Proteínas serina/treonina kinasas) por PRL se ha demostrado en células Nb2, donde PRL tiene un efecto anti-apoptótico, promoviendo la supervivencia celular. [13]

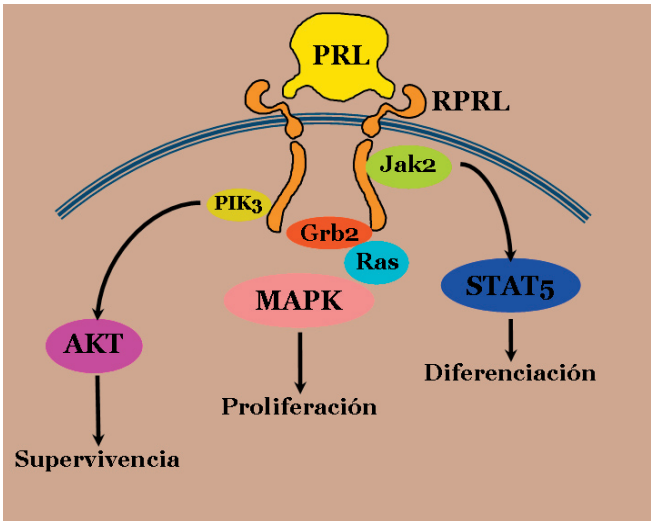


Figura 2. Vías de señalización intracelular activadas por el complejo PRL-RPRL

Diversos estudios han sugerido que cada isoforma del RPRL es capaz de activar una vía de señalización diferente. Así, mientras que el RPRL largo y mediano activan las vías de las JAK/STAT y AKT, interviniendo en procesos de diferenciación, supervivencia y metabolismo celular, el RPRL corto solo es capaz de activar la vía de las MAP kinasas [9] y participar en procesos de proliferación celular. Otros estudios han propuesto que la isoforma corta funciona como dominante negativo del RPRL largo, ya que cuando ambas isoformas se co-expresan, se produce una inhibición de la síntesis de leche debido a la formación de heterodímeros que estereoquímicamente son inactivos. Sin embargo, actualmente se ha demostrado que ambas isoformas (larga y corta), pueden producir la activación de las ERK1/2 interviniendo en procesos de proliferación celular [14], y que el RPRL corto no sólo está involucrado en procesos de proliferación celular, sino que también es capaz de actuar en procesos de diferenciación celular, ya que en ratones hembra, los cuales fueron modificados genéticamente para no expresar la forma larga del RPRL, y cuyo desarrollo alveolar y funcional estaba deteriorado, la isoforma corta fue capaz de reestablecer la mamopoyesis, evento que fue llevado a cabo mediante la activación de la cascada de las ERK1/2 y de las JAK/STAT. [15] Así, estos datos sugieren que en ausencia de alguna de las isoformas del RPRL, la otra actúa realizando los efectos de la isoforma faltante y que, dependiendo del tejido y del estado fisiológico y/o patológico del sujeto, los RPRL tienen la capacidad de activar vías de señalización específicas para llevar a cabo su función.

Vías intracelulares activadas por PRL en la próstata

Otro de los tejidos donde PRL ejerce efectos biológicos importantes es la próstata, donde se ha visto que está involucrada no sólo en procesos fisiológicos, sino también en procesos patológicos como la hipertrofia e hiperplasia prostática benigna. En esta glándula se ha reportado la existencia de ambas isoformas (corta y larga) en las células epiteliales que forman los alvéolos prostáticos; no obstante, la isoforma predominante es la larga, tanto en rata, como en humano.[16] Estos datos coinciden con los resultados que hemos obtenido en el laboratorio, donde se ha encontrado que la isoforma larga del RPRL es la forma predominante en los diferentes lóbulos de la próstata de ratón, hallándose muy poca expresión de la forma corta (isoformas S3>S2), lo cual sugiere que PRL, a través de la isoforma larga, lleva a cabo la mayoría de los efectos realizados por esta hormona en esta glándula (datos aún por publicar). Por otro lado, también se ha demostrado que PRL puede llevar a cabo efectos diferenciales sobre cada uno de los lóbulos de la próstata de animales sexualmente expertos. Al respecto, en estudios realizados en el laboratorio se ha encontrado que la inducción de una hiperprolactinemia

moderada (40ng/ml) promueve aumento en la altura epitelial de los lóbulos ventral (PV) y dorsal (PDL), un incremento del área alveolar en la PDL y una caída en el área alveolar en la PV. Así mismo, mientras que en la PV produce una marcada hipertrofia, en la PDL produce hiperplasia, demostrando que PRL puede producir efectos lóbulo-específicos en la próstata, ya que mientras en la PV es capaz de producir efectos hipertróficos, en la PDL produjo una marcada hiperplasia, lo que deja claro que en el mismo tejido PRL es capaz de producir efectos diferenciales y da idea de la multifuncionalidad de esta hormona.[17]

Al analizar las vías de señalización que son activadas por PRL en la próstata, se encontró que aunque ambas isoformas (STAT5 a y b) son activadas por esta hormona, la STAT5a se ha identificado como una de las principales mediadoras de la respuesta de PRL, mientras que la STAT5b está activa constitutivamente en la próstata, lo que indica que PRL, a través de la activación de la STAT5a, mantiene la viabilidad de las células epiteliales. [18] En otros estudios que estamos llevando a cabo, hemos encontrado que en ratones la adición de PRL (50µg) produce una activación de las STAT5 desde 15 minutos de estimulación con la hormona en todos los lóbulos de la próstata y responde mejor el lóbulo dorsolateral. Dado que el lóbulo dorsolateral es la parte homóloga de la próstata humana, estos resultados sugieren que PRL, a través de la activación de esta vía, juega un papel importante en la regulación de la próstata que pudiera estar relacionada con las patologías prostáticas reportadas en humanos (datos aún por publicar).

Con respecto a la activación de las ERK1/2, la mayoría de los estudios realizados han evaluado la participación de estas proteínas en la progresión del cáncer de próstata, demostrando que esta vía por un lado inhibe la apoptosis, mientras que por el otro induce proliferación celular, participando en la progresión del proceso metastático; la activación de esta vía se relaciona con un bajo pronóstico de recuperación. [19] En estudios que estamos llevando a cabo en el ratón se ha encontrado que independientemente del estímulo de PRL, esta vía de señalización está constitutivamente activa en los tres lóbulos de la próstata en condiciones normales. Esto sugiere que aunque en estas condiciones las ERK1/2 no se activan en respuesta al estímulo de PRL, sí tienen un papel fundamental en las funciones fisiológicas de la próstata que no se relacionan con eventos agudos (datos por publicar).

Por otro lado, al analizar la activación de ambas vías de señalización (STAT5 y ERK1/2) en ratones transgénicos, los cuales sobre-expresan altos niveles de PRL y por esa característica presentan Hiperplasia Prostática (HP), hemos encontrado que la activación de ambas vías de señalización está incrementada, lo que sugiere que bajo estas condiciones PRL induce el desarrollo de la hiperplasia mediante la activación de ambas vías de señalización. Estos datos hacen pensar que PRL no sólo interviene en funciones fisiológicas, sino que también podría estar involucrada en el desarrollo de patologías. Al respecto, se sabe que en procesos avanzados de cáncer prostático y mamario ambas vías de señalización están activas, interviniendo en el crecimiento, mantenimiento y supervivencia de las células cancerosas. [12, 20] Así, es evidente que PRL es una hormona fundamental que interviene en la función normal de la próstata, así como en el desarrollo de patologías mediante la unión a RPRL diferenciales y a la activación de vías de señalización específicas, dependiendo del tejido y del estado fisiológico y/o patológico en el que se encuentre el sujeto.

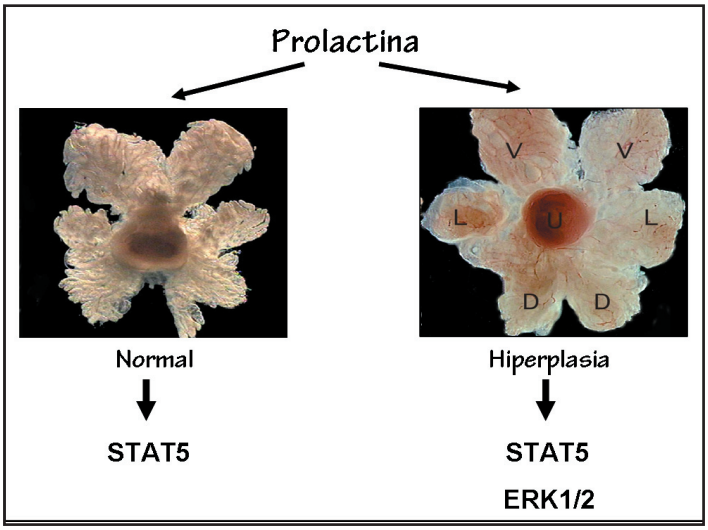


Figura 3. Activación de las vías de señalización intracelular en condiciones normales y patológicas (modificado de Kindblom et al, 2003)

CONCLUSIONES

Los datos presentados muestran que PRL, al unirse a su RPRL de manera tejido-específica, promueve la diferenciación y proliferación celular a través de la activación de las STAT5, como indican los estudios realizados por Miyoshi y cols., los cuales mostraron que PRL mediante la activación de esta vía de señalización controla los procesos de diferenciación y proliferación celular en la glándula mamaria. [11] Más aún, en la próstata se ha demostrado que esta vía de señalización es activada continuamente en la próstata en respuesta a PRL, lo cual sugiere que es un mecanismo de señalización específico que interviene en la regulación de la función prostática. [18] Con respecto a la activación de las ERK1/2, aunque no parecen responder a aumentos agudos de PRL, se encuentran activas en la próstata, lo que hace pensar que juegan un papel clave en el desarrollo normal de la próstata, mediado probablemente por la acción conjunta entre PRL y otros factores como podrían ser el factor de crecimiento u otras citoquinas. [12] Así mismo, los datos

indican que cuando una patología está presente, como en el caso de la hiperplasia e incluso el cáncer de próstata, PRL es capaz de producir la activación de ambas vías de señalización para llevar a cabo no sólo el desarrollo, sino también el mantenimiento y establecimiento de la patología, como ya se ha demostrado previamente en estudios en los cuales la activación de ambas vías de señalización son importantes para el desarrollo y para la supervivencia de las células cancerosas [12, 20]. Así, estos datos dan una idea clara de la participación que PRL podría estar teniendo en el desarrollo normal y patológico de la próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelly J, Nagy G. Prolactin: secretion and its control. *The Physiology of Reproduction.*, 2a. ed. New York, New York, 1994: 1833-60.
2. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998; 19**:** 225-68.
3. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80**:** 1523-631.
4. Ben Jonathan N, LaPensee CR, Lapensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev* 2008; 29**:** 1-41.
5. Makoto Nagano, Paul A.Kelly. Tissue Distribution and Regulation of Rat Prolactin Receptor Gene Expression. *The Journal of Bological Chemistry* 1994; 269**:** 13337-45.
6. Clarke DL, Linzer DI. Changes in prolactin receptor expression during pregnancy in the mouse ovary. *Endocrinology* 1993; 133**:** 224-32.
7. Clevenger CV, Kline JB. Prolactin receptor signal transduction. *Lupus* 2001; 10**:** 706-18.
8. Oakes SR, Rogers RL, Naylor MJ, Ormandy CJ. Prolactin regulation of mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008; 13**:** 13-28.
9. Bogorad RL, Ostroukhova TY, Orlova AN, Rubtsov PM, Smirnova OV. Long isoform of prolactin receptor predominates in rat intrahepatic bile ducts and further increases under obstructive cholestasis. *J Endocrinol* 2006; 188**:** 345-54.
10. Sakaguchi K, Ohkubo T, Sugiyama T, Tanaka M, Ushiro H, Nakashima K. Differential regulation of prolactin receptor mRNA expression in rat liver and kidney by testosterone and oestradiol. *J Endocrinol* 1994; 143**:** 383-92.
11. Miyoshi K, Shillingford JM, Smith GH, Grimm SL, Wagner KU, Oka T, Rosen JM, Robinson GW, Hennighausen L. Signal transducer and activator of transcription (Stat) 5 controls the proliferation and differentiation of mammary alveolar epithelium. *J Cell Biol* 2001; 155**:** 531-42.
12. Maroni P, Koul S, Meacham R, Koul H. Mitogen Activated Protein Kinase signal transduction pathways in the prostate. *Cell Communication and Signaling* 2004; 2**:** 1-13.
13. Domínguez-Cáceres MA, García-Martínez JM, Calcabrini A, González L, Porque PG, León J, Martín-Pérez J. Prolactin induces c-Myc expression and cell survival through activation of Src/Akt pathway in lymphoid cells. *Oncogene* 2004; 23**:** 7378-90.
14. Das R, Vonderhaar BK. Transduction of prolactin's (PRL) growth signal through both long and short forms of the PRL receptor. *Mol Endocrinol* 1995; 9**:** 1750-9.
15. Nadine Binart, Prune Imbert-Bolloré, Nathalie Baran, Céline Viglietta, Paul A.Kelly. A Short Form of the Prolactin (PRL) Receptor Is Able to Rescue Mammopoiesis in Heterozygous PRL Receptor Mice. *Molecular Endocrinology* 2003; 17**:** 1066-74.
16. Ouhtit A, Morel G, Kelly PA. Visualization of gene expression of short and long forms of prolactin receptor in the rat. *Endocrinology* 1993; 133**:** 135-44.
17. Hernández M, Soto-Cid A, Rojas F, Pascual LI, Aranda-Abreu G, Toledo R, García L, Quintanar-Stephano A, Manzo J. Prostate response to prolactin in sexually active male rats. *Reproductive Biology and Encocrinology.* En prensa, 2006.
18. Ahonen TJ, Harkonen PL, Rui H, Nevalainen MT. PRL signal transduction in the epithelial compartment of rat prostate maintained as long-term organ cultures in vitro. *Endocrinology* 2002; 143**:** 228-38.
19. Reddy KB, Nabha SM, Atanaskova N. Role of MAP kinase in tumor progression and invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22**:** 395-403.
20. Tan SH, Nevalainen MT. Signal transducer and activator of transcription 5A/B in prostate and breast cancers. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15**:** 367-90.

COMUNICACIÓN CIENTÍFICA
Instrucciones para los autores

La Revista Médica de la Universidad Veracruzana es el órgano oficial del Instituto de Ciencias de la Salud, Hospital Escuela y Facultad de Medicina-Xalapa; es un foro abierto a científicos, médicos, investigadores, docentes, estudiantes y otros profesionales de la salud que deseen expresar y compartir experiencias en temas desarrollados por esta comunidad de científicos. Se edita semestralmente e incluye: editoriales, artículos originales, especiales, de revisión bibliográfica, comunicaciones breves, comentarios, cartas al editor, reportes de casos clínicos, reporte de artículos publicados, una sección de historia de la medicina, arte y medicina y un vocabulario ingles-español de términos médicos. Debido a lo multidisciplinario de estos temas, se cubre una amplia gama de actividades médicas, procedimientos de laboratorio y actividades desarrolladas en las facultades y hospitales. Los editoriales sólo se considerarán por invitación.

La aceptación de publicar un trabajo es decisión exclusiva del comité editorial. Los manuscritos deben acompañarse de una carta cediendo los derechos editoriales a la revista, mencionando que no han sido publicados en otras revistas y ninguna publicación parcial o total del material enviado puede ser publicada o empleada en otro sitio sin autorización expresa de la revista. Los artículos en inglés deben ser previamente revisados por un corrector de estilo que tenga experiencia en el campo médico y/o biológico; en caso necesario en la oficina de la Revista se pueden obtener nombre y dirección de algunos expertos.

Toda correspondencia o escrito debe dirigirse a:

Revista Médica de la Universidad Veracruzana
Instituto de Ciencias de la Salud
Av. Dr. Luis Castelazo Ayala s/n
Col. Industrial las Ánimas
C. P. 91190, Xalapa, Veracruz, México
Tel. (228)8418925, fax (228)8418926
Correos electrónicos: revista_medica@uv.mx
rev_meduv@hotmail.com

Todos los manuscritos deberán enviarse en original y dos copias, acompañados de un disquete o CD que contenga la versión original en Microsoft Word, con letra Times New Roman 11, a doble espacio, en papel blanco tamaño carta por una sola cara, y las figuras en archivos JPG.

Cada sección o componente del manuscrito debe iniciar en una nueva página siguiendo la siguiente secuencia: (1) página del título, (2) resumen y palabras clave, (3) texto, (4) agradecimientos, (5) referencias, (6) cuadros (cada uno en una página con su título y pies por separado en otra hoja) y (7) pies de figuras. Todas las páginas deben ir numeradas, incluyendo la página del título, cuadros, figuras y referencias. Deben incluirse los permisos para reproducir material publicado previamente o para ilustraciones que puedan identificarse a alguna persona.

Página del título

El título deberá escribirse en español e inglés. En esta sección debe incluirse los nombres completos de los autores, grados académicos sin abreviaturas, la institución a la que pertenecen y fuentes de apoyo recibido. En la parte inferior debe señalarse nombre, dirección, apartado postal y teléfono, así como correo electrónico del autor responsable, a quien se le enviará cualquier notificación, pruebas de galeras y solicitud de sobretiros.

Resumen y palabras clave

Artículos originales: El resumen y el abstract deben ser menores de 250 palabras y deberán estructurarse con los subtítulos: introducción, objetivos, material y métodos, resultados y conclusiones. Al final debe incluirse una lista de tres a cinco palabras consideradas como clave para la publicación.

Artículo de revisión: El resumen y el abstract deben ser menores de 250 palabras. Al final debe incluirse una lista de tres a cinco palabras consideradas como clave para la publicación.

Texto

Cada parte debe iniciar en una página por separado manteniendo el siguiente orden: introducción, materiales y métodos, ética, resultados, discusión y, cuando sea necesario, conclusiones y recomendaciones. Hacemos un llamado para evitar la jerga exagerada de la especialidad, así como el abuso de las iniciales. Las instrucciones se presentan de acuerdo con el International Commitee of Medical Journal Editors que se publicó en el Ann Intern Med. 1982; 96 766-71 y en el Br Med J. 1877-70, 1982; 284. Los nombres de equipo y fármacos deben hacer referencia a la compañía con su nombre completo. En caso de medicamentos, los nombres genéricos deben ir seguidos del nombre comercial entre paréntesis.

Bibliografía

Las referencias bibliográficas deben numerarse en el orden que fueron citadas en el texto y usar para su identificación números arábigos como superíndices. La lista de referencias también debe ir a doble espacio. Cuando haya más de 4 autores, se escribirá sólo el nombre del primero seguido por: y col. Apegarse a las normas del Index Medicus http://www.encolombia.com/medicina/infectologia/infectologia4100sup-requisitos3.htm como es el caso de las abreviaturas de revistas. Las comunicaciones personales y los resultados no publicados deben incorporarse al texto y no como referencias.

Cuadros

Deben contener los resultados más importantes. Sus títulos y pies deben ir en página aparte.

Figuras

Las figuras e ilustraciones deben ir en papel ilustración, papel albanene o equivalente. Las fotografías deben ser impresas en alto contraste, en blanco y negro y ser de tamaño postal (127 x 173 mm). Todas las figuras y fotos deben ir debidamente identificadas en su parte posterior con una etiqueta adherible, no escribir directamente sobre las figuras o fotografías. Toda figura debe ir acompañada de su texto o pie en hoja aparte.

Los artículos aceptados serán sometidos a una revisión editorial que puede incluir, en caso necesario, la condensación del texto, la corrección del estilo y la supresión o adición de cuadros, ilustraciones y anexos, sin modificarse el sentido del artículo.

La aceptación de los artículos será comunicada por escrito a los autores en un periodo no mayor a un mes desde la fecha de recepción. Para ello, deberán indicar claramente la dirección, teléfono, fax, correo electrónico y domicilio donde laboren los autores principales.