

# Artículos originales

(<http://www.siiisalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## 1 - Modelo Molecular Unificado de Estrés Oxidativo en las Enfermedades de Alzheimer y Parkinson



Marlene Jiménez del Río

Columnista Experta  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Profesora Asistente e Investigadora Científica, especialidad Neurobiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

**Otro trabajo de su autoría:** Jiménez del Río M, Moreno S, García-Ospina G, Buritica O, Uribe CS, Lopera F, Vélez-Pardo C. Autosomal recessive juvenile parkinsonism Cys212Tyr mutation in parkin renders lymphocytes susceptible to dopamine and iron-mediated apoptosis. *Movement Disorders* DOI10.1002/mds.10670 2003.

Página del autor: [www.siiisalud.com/dato/dat038/04601011a.htm](http://www.siiisalud.com/dato/dat038/04601011a.htm)

(\*) Artículo breve escrito por el autor para *Trabajos Distinguidos edición en papel*.



El artículo amplio escrito por el autor para *SIIC En Internet*.  
se edita en: [www.siiisalud.com/dato/dat038/04601011.htm](http://www.siiisalud.com/dato/dat038/04601011.htm)

### Abstract

*Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD) are the most frequent progressive neurodegenerative diseases affecting millions of people in the world. Due to the fact that a significant percentage of patients share common clinical and pathological features from both entities, this may indicate the existence of a common pathological mechanism. Based on in vitro and in situ data, authors proposed an unified molecular oxidative stress model induced by dopamine (DA), 6-hydroxydopamine (6-OHDA); 5,6 & 5,7-dihydroxytryptamine (5,6 & 5,7 DHT); amyloid beta 25-35 (Aβ25-35), and metals [e. g. iron (Fe<sup>2+</sup>), copper (Cu<sup>2+</sup>), zinc (Zn<sup>2+</sup>), manganese (Mn<sup>2+</sup>)], as a possible explanation of neural loss in AD/PD overlapping cases. This hypothesis might contribute to a better understanding of the pathophysiology cascades of both disorders, and also support the notion that oxidative stress generated by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> represents an essential molecule of intracellular signalization leading to cell death. Taken together, these findings might allow a better rational approach to therapeutic design that rescue, delay or retard cell death in patients suffering from those deteriorating disorders.*

### Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) son los trastornos neurodegenerativos progresivos que afectan con mayor frecuencia a millones de personas en el mundo. Dado que un porcentaje significativo de pacientes comparten características clínicas y patológicas de ambas entidades, esto podría indicar la existencia de un mecanismo patológico común. Con base en estudios *in vitro* e *in situ*, los autores proponen un modelo molecular unificado de estrés oxidativo en EA y EP, inducido por los estímulos tóxicos, la dopamina (DA), la 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA), la 5,6-dihidroxitriptamina (5,6-DHT), la 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT), el beta-amiloide 25-35 (Aβ25-35) y los metales (v. gr. hierro [Fe<sup>2+</sup>], cobre [Cu<sup>2+</sup>], cinc [Zn<sup>2+</sup>], manganeso [Mn<sup>2+</sup>]) como posible explicación a la pérdida neuronal en algunos casos mixtos con EA/EP. Esta hipótesis podría contribuir a una mejor comprensión de las cascadas fisiopatológicas en ambos trastornos y valida la idea de que el estrés oxidativo generado por el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) representa una molécula fundamental de señalización de muerte celular. En conjunto, estas investigaciones permitirían un mejor acercamiento racional en los diseños terapéuticos que rescaten, detengan o retrasen los procesos de deterioro neuronal en los pacientes que padecen estas devastadoras enfermedades.

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) son dos entidades neurodegenerativas progresivas que afectan a millones de personas en el mundo y ocupan un lugar preeminente en la investigación científica mundial. Clínicamente, la EA se diferencia de la EP por presentar un deterioro intelectual progresivo que involucra no solamente la pérdida de las funciones de memoria, orientación y lenguaje sino que también trastorna otros componentes funcionales más complejos, como la personalidad, el juicio, la solución de problemas, la capacidad de cálculo, la habilidad para las construcciones visoespaciales y un estado absoluto de dependencia mental y física,<sup>1</sup> mientras que la EP se caracteriza por la manifestación de movimientos lentos del cuerpo, rigidez muscular, temblor y pérdida del equilibrio en la postura.<sup>2</sup> Patológicamente, la EA se caracteriza

por la presencia de una atrofia cerebral grave y por la presencia de cinco marcadores típicos: marcada reactividad de la glía, significativo despoblamiento neuronal, gran cantidad de depósitos de hierro, de placas neuríticas (PN) y de ovillos neurofibrilares (ONF).<sup>3,4</sup> Notoriamente, el mayor componente de las PN es un fragmento proteínico denominado beta-amiloide (Aβ). Este péptido se genera por un proceso de digestión proteolítica por las secretasas α, β y γ a partir de su proteína precursora de amiloide (PPA).

Así, el fragmento Aβ que mayoritariamente se produce en condiciones normales, contiene 40 aminoácidos (Aβ[1-40]), por la acción enzimática regulada de las secretasas β y γ. Sin embargo, un fragmento ligeramente largo de 42 aminoácidos (Aβ[1-42]) se genera por la acción enzimática anormal de la γ-secretasa.<sup>5</sup> Justamente, mutaciones en los genes de la presenilina 1 (PS1), la presenilina 2 (PS2), y la PPA incrementan la producción exagerada del Aβ[1-42] en la EA de origen familiar (EAF). Es interesante destacar que, hasta el momento, el grupo familiar más numeroso del mundo con una mutación puntual en

Recepción: 8/3/2004 - Aprobación: 5/11/2004

Participó en la investigación: Carlos Vélez-Pardo, Doctor en Ciencias (Neurobiología). Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

el gen de la presenilina 1 ha sido descrito en Colombia.<sup>6</sup> Esta mutación, denominada PS1-E280A, es el resultado de la sustitución del aminoácido ácido glutámico por el aminoácido alanina en el codón 280 de PS1. Efectivamente, se demostró que esta mutación induce un incremento exagerado en la generación y acúmulo del Aβ[1-42] presentando una patología cerebral grave que conlleva finalmente a un inicio temprano o precoz (< 60 años) de la enfermedad.<sup>7</sup> Como resultado de esta patología genética, se prevé un aumento alarmante de nuevos casos con EA familiar en los próximos años, no sólo en el departamento de Antioquia sino en todo el país.

Por otra parte, la EP se caracteriza, patológicamente, por una degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la región *pars compacta* de la sustancia negra, depósitos de hierro y la aparición de inclusiones eosinofílicas neurofilamentosas compuestas principalmente de la proteína α-sinucleína, denominadas cuerpos de Lewis.<sup>8,9</sup> Debido a que un porcentaje significativo de pacientes manifiestan características clínicas y patológicas de Alzheimer y Parkinson,<sup>10-13</sup> es razonable pensar en la existencia de un mecanismo patogénico común entre las dos enfermedades. Sin embargo, hasta el presente, no se establecieron claramente cuáles son los eventos de señalización (moleculares, patológicos o de ambos tipos) que desencadenan la pérdida neuronal *in vivo* con manifestación propia a cada entidad neurológica, o con manifestación clínica-patológica mixta de ambas enfermedades.

Durante los últimos años se propusieron varias hipótesis para tratar de explicar las causas de la pérdida y neurodegeneración de la región del hipocampo y de la sustancia negra en los pacientes con Alzheimer y Parkinson. No obstante, la hipótesis de mayor impacto y aceptación postula que estas enfermedades neurodegenerativas resultan de un proceso de estrés oxidativo ([EO] definido como un desequilibrio entre la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno [ERO] tales como el ion superóxido [O<sub>2</sub><sup>-</sup>], peróxido de hidrógeno [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>], radicales hidroxilo [OH] y la disminución o ausencia de los sistemas de respuesta antioxidante –enzimáticos o no enzimáticos– celulares). Este proceso de EO es generado por el péptido de Aβ[1-42] en la EA,<sup>14</sup> o por toxinas endógenas o exógenas en la EP,<sup>15,16</sup> respectivamente.

Es de notar que hasta el presente, los mecanismos moleculares exactos que inducen muerte neuronal en los sistemas hipocámpico, catecolaminérgico y serotoninérgico no han sido completamente establecidos. En este sentido, nuestro grupo de investigación se interesó por dilucidar los mecanismos de señalización celular que expliquen la pérdida neuronal en estos trastornos neurodegenerativos, y con base en la hipótesis que propone que en la EA y la EP intervienen cascadas de eventos moleculares y patológicos comunes, seleccionamos linfocitos de sangre periférica (LSP) humana como modelo celular de estudio; como estímulos tóxicos elegimos el fragmento de Aβ[25-35], el cual es el dominio tóxico del péptido Aβ[1-42]; la 6-hidroxidopamina (6-OHDA), la 5,6-dihidroxitriptamina (5,6-DHT) y la 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT), las cuales son neurotoxinas selectivas de destrucción de los circuitos dopaminérgicos y serotoninérgicos, respectivamente. Adicionalmente, utilizamos dopamina (DA) y algunos metales de transición (hierro, cobre, cinc y manganeso) como generadores de estrés oxidativo.

En un trabajo previo Walkinshaw y Waters<sup>17</sup> demostraron que la 6-OHDA induce apoptosis (muerte celular programada, caracterizada morfológicamente por la reducción del volumen celular, condensación y fragmentación nuclear y formación de estructuras vesiculares o cuerpos apoptóticos<sup>18</sup>) en la línea neuronal PC-12.

Este artículo, y una búsqueda cuidadosa en la literatura científica, nos indicó que eran inexistentes los informes que estudiaban los efectos tóxicos de la 6-OHDA, 5,6-DHT y 5,7-DHT en un modelo único celular. Por lo tanto, con el objetivo de ampliar el conocimiento con estos estímulos tóxicos *in vitro*, y aprovechando la posibilidad técnica de evaluar directamente la morfología celular normal y apoptótica con la tinción de viabilidad naranja de acridina/bromuro de etidio (NA/BE),

inicialmente logramos determinar que concentraciones crecientes (50, 150, 250 μM) de las toxinas dopaminérgicas y serotoninérgicas inducían apoptosis (v. gr. 10%, 50% y 78%, respectivamente, con 6-OHDA) en LSP.<sup>19</sup> Este resultado nos condujo a determinar si el efecto apoptótico tenía lugar por un mecanismo específico intracelular y si este efecto era dependiente de los productos de oxidación (quinonas y ERO) de dichas toxinas. Efectivamente, al emplear el inhibidor específico de transporte de monoaminas, la desipramina, y antioxidantes como ácido ascórbico, N-acetilcisteína, 17β-estradiol, observamos una reducción de su efecto tóxico comparable al observado con LSP sin ningún tratamiento (< 1% índice apoptótico). Estos resultados claramente mostraron que la acción nociva de estos estímulos tenía lugar en el interior de la célula y que requería un proceso de oxidación.

Posteriormente nos interesamos en investigar cuál era específicamente la especie reactiva de oxígeno generada durante el proceso de oxidación de estas neurotoxinas. De hecho, no fue una sorpresa encontrar que el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es la especie que mayoritariamente se genera en este proceso de oxidación, pero lo más interesante fue determinar cuál era la conexión entre el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y la morfología apoptótica. Para dar respuesta a esta pregunta realizamos cuatro experimentos básicos: (1) determinamos la cinética de producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por las tres toxinas y simultáneamente evaluamos la morfología de apoptosis; (2) inhibimos la acción de la proteasa caspasa-3, principal molécula ejecutora de muerte neuronal por apoptosis, utilizando el bloqueador específico Ac-DEVD-cho; (3) también bloqueamos la síntesis de proteínas y del ARNm, utilizando los inhibidores actinomicina-D y cicloheximida, respectivamente; (4) finalmente, utilizando la técnica de reconocimiento por inmunohistoquímica, determinamos si los factores de transcripción como el factor nuclear kappa-B (NF-κB), p53 y c-Jun estaban implicados como moléculas activas en el proceso de muerte programada.

De acuerdo con este diseño experimental, logramos demostrar que la generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es concomitante con la morfología típica de apoptosis, y que ésta depende de la activación de la caspasa-3. Además, logramos demostrar que la inducción apoptótica por parte de las toxinas/(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dependía de la síntesis de ARNm y proteínas *de novo*. Detectamos la activación simultánea de los factores NF-κB, p53, c-Jun asociada a morfología apoptótica en linfocitos expuestos a las neurotoxinas. Tomados en conjunto, estos hallazgos nos permitieron concluir, primero, que la acción citotóxica, expresada en términos de porcentajes apoptóticos, de la 6-OHDA, la 5,6-DHT y la 5,7-DHT y por consiguiente la generación del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dependía de la concentración y velocidad de oxidación de las toxinas; segundo, que el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es una molécula que desencadena una cascada de eventos secuenciales conducentes a apoptosis, a saber: [6-OHDA, 5,6-DHT; 5,7-DHT] > quinonas + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> > MAP quinonas > c-Jun, NF-κB > p53 > caspasa-3 > fragmentación nuclear del ADN. Finalmente, la dilucidación de los eventos moleculares comunes involucrados en la inducción de apoptosis por estas neurotoxinas proporcionó nueva información en la comprensión de la muerte neuronal en la EP, y sugirió que el estrés oxidativo desempeña un papel predominante en la patología de la EP.

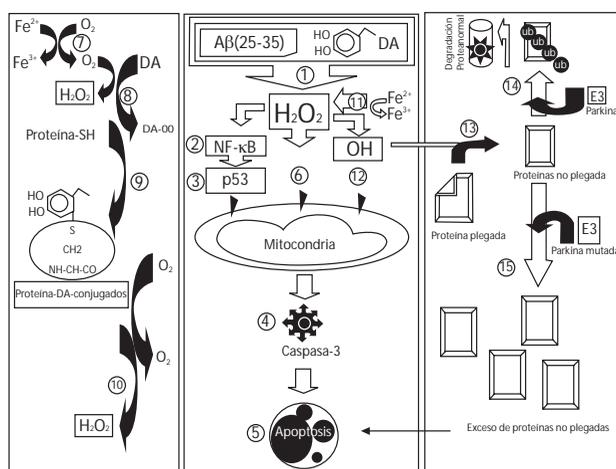
Los resultados anteriores y la observación de Behl y col.<sup>20</sup> acerca de que el Aβ producía H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nos incitaron a determinar si el Aβ[25-35] podría causar efectos similares a los observados con la 6-OHDA.<sup>19</sup> Mediante el empleo de técnicas de visualización de apoptosis, detección de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, bloqueo de síntesis *de novo* de ARNm y proteínas; inhibición específica de la caspasa-3; inhibición específica del NF-κB con el bloqueante PDTC, detección de la activación nuclear del NF-κB por las técnicas de reconocimiento inmunohistoquímicas y por el ensayo de cambio de movilidad electroforética (EMSA), detección con inmunohistoquímica de la activación de p53 y c-Jun, logramos demostrar efectivamente que el péptido (10 μM) Aβ[25-35] produce H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,<sup>21</sup> y que a su vez este compuesto induce una cascada específica de señalización de muerte celular análoga a la descrita con la 6-OHDA, es decir, Aβ[25-35] > H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> > MAP quinonas > c-Jun, NF-κB > p53 > caspasa-3 > fragmentación

nuclear = apoptosis. Es de hacer notar que algunas de estas moléculas o proteínas involucradas en esta señalización han sido corroboradas por las observaciones informadas por McLellan y col.,<sup>22</sup> en las cuales detectaron la producción de  $H_2O_2$  y radicales libres de oxígeno por las placas de  $A\beta$  *in vivo* en un modelo transgénico de Alzheimer y *ex vivo* a partir de tejido humano *post mortem* de Alzheimer; y por observaciones recientes en nuestro laboratorio que mostraron la activación de NF- $\kappa$ B, p53, c-Jun y Par-4 en tejido *post mortem* (*in situ*) de pacientes con Alzheimer.<sup>23</sup> Es más, en el trabajo mencionado,<sup>21</sup> mostramos que (25  $\mu$ M)  $Fe^{2+}$  incrementó el efecto tóxico del  $A\beta$  de 2 a 5 veces en un intervalo de tiempo de 24 a 48 horas. Este incremento apoptótico resultó de la propiedad química del  $Fe^{2+}$  de potenciar el  $A\beta$  para la generación de ERO y la producción de radicales libres de oxígeno.

Cabe destacar que el efecto nocivo del  $A\beta$  en presencia de  $Fe^{2+}$  fue independiente de la activación de NF- $\kappa$ B, p53 y c-Jun. Con estas observaciones logramos establecer un mecanismo operacional alternativo y modulado por el metal, en el cual,  $A\beta > H_2O_2 + Fe^{2+} > ERO > caspasa-3 > fragmentación nuclear = apoptosis$ . En conclusión, tomadas en conjunto estas investigaciones<sup>19,21</sup> brindan una explicación del efecto nocivo de las neurotoxinas y el programa de activación molecular de muerte que se desencadena a partir de la molécula de  $H_2O_2$ , en concordancia con las características típicas de apoptosis. Es de destacar que aunque la cascada de eventos moleculares inducidas por las neurotoxinas y el  $A\beta$  presentan características bioquímicas comunes, no se había establecido una relación directa entre estos eventos moleculares (estrés oxidativo) con los factores genéticos.

Gracias a un estudio previo realizado en Colombia por Pineda-Trujillo y col.,<sup>24</sup> en el cual se había descubierto una nueva mutación consistente en una sustitución de una cisteína por una tirosina en el codón 212 del gen de la parkina, en individuos provenientes de dos grupos familiares diagnosticados con la enfermedad de Parkinson juvenil autosómica recesiva (PJ-AR), nos interesamos en determinar la relación entre los factores genéticos y el impacto del estrés oxidativo en la PJ-AR. Con este propósito, y dado que los linfocitos expresan la isoforma 3 de la parkina,<sup>25</sup> una proteína comprometida en la regulación y degradación de las proteínas no plegadas resultantes de un proceso de estrés, seleccionamos 3 pacientes homocigotos recesivos (C212Y), un paciente heterocigoto (C212Y/C), y cuatro individuos normales (C212C). Efectivamente, logramos establecer que la mutación C212Y causa una sensibilidad aumentada en los linfocitos de los pacientes homocigotos recesivos al estrés oxidativo generado por los estímulos tóxicos de  $H_2O_2$ ,  $Fe^{2+}$ , DA comparados con linfocitos de pacientes heterocigotos o normales.<sup>26</sup> Adicionalmente, evidenciamos que la DA induce apoptosis por cuatro vías moleculares alternativas conducentes a la activación de la caspasa-3: (1) una vía dependiente del NF- $\kappa$ B; una vía dependiente de alteración mitocondrial (2) por exposición al  $H_2O_2$  o (3) por exposición a radicales de (OH); y (4) una vía por incremento de las proteínas no plegadas inducidas por estrés. Estos hallazgos muestran por primera vez que los factores genéticos, ambientales y el  $Fe^{2+}$  influyen de manera determinante en la enfermedad de PJ-AR.

Curiosamente, el acúmulo de  $Fe^{2+}$  en el cerebro es una característica neuropatológica notable en la enfermedad de PJ-AR<sup>27</sup> similar a la observada en la EA<sup>4</sup> y la EP<sup>9</sup>. Evidentemente, esta característica sugiere que el  $Fe^{2+}$  desempeña un papel central en la patogénesis de estas enfermedades. Sin embargo, no se ha dilucidado si el  $Fe^{2+}$  constituye una causa primaria o secundaria en el deterioro neuronal en estas enfermedades; si la toxicidad del  $Fe^{2+}$  se debe a alteraciones en su metabolismo o cuál es su mecanismo de toxicidad. Por lo tanto, nos interesamos en investigar el mecanismo citotóxico del  $Fe^{2+}$  en el modelo de LSP.<sup>28</sup> Adicionalmente, evaluamos otros metales como  $Cu^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  involucrados en otras neuropatologías. Con este propósito, LSP fueron expuestos a concentraciones crecientes (50, 100, 250, 500, 1 000  $\mu$ M) de estos metales. Usando el análisis morfológico con la tinción NAV/BE, logramos observar que 500  $\mu$ M de los metales provocan un porcentaje máximo de apoptosis (22% a



**Figura 1.** Modelo molecular unificado de estrés oxidativo en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.

(1) El beta amiloide ( $A\beta$ [25-35], 10  $\mu$ M) y la autooxidación de la dopamina (DA, 1 mM) producen peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Esta molécula puede indirectamente (2) activar el factor nuclear kappa-B (NF- $\kappa$ B), a través de la activación de la proteína p21-ras<sup>29</sup> y de las MAP quinasas,<sup>30</sup> el cual se traslada al núcleo y transcribe la proteína p53 (3), que a su vez, transcribe la proteína proapoptótica Bax, la cual induce la liberación del citocromo C y la subsiguiente activación de la caspasa-3 (4), fragmentación nuclear y apoptosis (5). Alternativamente, el  $H_2O_2$  puede directamente actuar sobre la membrana mitocondrial (6) permitiendo la liberación del citocromo C, activación de la caspasa-3 y apoptosis. Por otra parte, el  $H_2O_2$  puede generarse a partir de las reacciones catalizadas por (25  $\mu$ M) hierro ( $Fe^{2+}$ ) al reaccionar con el oxígeno molecular (7) y promover la oxidación de la dopamina en productos de oxidación, quinonas (8), las cuales forman conjugados con proteínas (9) con actividad de óxido-reducción cíclica (10); o puede generarse por (500  $\mu$ M) del metal *per se* (11). Una vez formado el  $H_2O_2$ , éste reacciona con el  $Fe^{2+}$  para originar radicales de hidroxilo (OH). Estos radicales causan un doble efecto: actúan directamente sobre la membrana mitocondrial permitiendo la liberación del citocromo C, e induciendo el proceso apoptótico (12); o pueden alterar la estructura terciaria del plegamiento de las proteínas (13), las cuales son degradadas normalmente por el sistema proteico proteosómico de ubiquitinización (14). Sin embargo, si el sistema de eliminación de las proteínas no plegadas por el sistema proteico proteosómico de ubiquitinización está deficiente o alterado por mutaciones (v. gr. mutaciones en la ligasa E3, parkina) (15), el exceso de proteínas no plegadas induce daño directo mitocondrial y apoptosis.

30%) y un porcentaje mínimo de necrosis (3% a 7%). Por otra parte, concentraciones menores de 500  $\mu$ M fueron inocuas, mientras que 1 000  $\mu$ M provocaron necrosis principalmente (> 40%).<sup>28</sup> Estos resultados nos permitieron seleccionar la concentración de 500  $\mu$ M para los siguientes experimentos. De hecho, esta concentración utilizada como estímulo deletéreo es comparable con los niveles de metales reportados *in situ* en las placas de los cerebros provenientes de pacientes con EA (v. gr. 1 mM  $Fe^{2+}$ ) y en la región de la sustancia negra de los cerebros con EP (v. gr. 13 a 15  $\mu$ g de  $Fe^{2+}$ /por peso de tejido seco). Con este procedimiento experimental mostramos por primera vez que los metales inducen apoptosis en LSP a través de la producción de  $H_2O_2$  y radicales hidroxilo (OH), los cuales causan despolarización mitocondrial, activación de la caspasa-3 y fragmentación nuclear independientemente de la activación de los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y p53. Estos datos sugieren efectivamente que los metales podrían constituir la causa primaria de los procesos neurodegenerativos en EA y EP, iniciada por una generación de  $H_2O_2$  *per se* por los estados activos de óxido-reducción de los metales y OH formados por la reacción de Fenton. Además, estos

hallazgos ilustran la importancia de LSP como modelo de búsqueda para las estrategias antioxidantes que remuevan  $H_2O_2/OH$  asociadas con las reacciones catalizadas por metales en las enfermedades neurodegenerativas.

En resumen, estas investigaciones<sup>19,21,23,28</sup> sugieren que las enfermedades de Alzheimer y Parkinson comparten un mecanismo común de señalización molecular de muerte neuronal y que el  $H_2O_2$  es una molécula cardinal desencadenante del proceso neurodegenerativo. Actualmente, nuestra hipótesis de trabajo, titulada "Mecanismo molecular unificado de estrés oxidativo en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson", describe un posible escenario que explica los eventos fundamentales que conllevan apoptosis neuronal en estas enfermedades (véase figura 1). Finalmente, dado que hasta el momento no existen terapias efectivas contra estos trastornos

neurólogos, en el presente investigamos sustancias o compuestos de origen vegetal con propiedades químicas antioxidantes utilizando el modelo propuesto. Consideramos que esta información permitirá una mejor aproximación racional en los diseños terapéuticos que detengan o retrasen las causas de deterioro neuronal en los pacientes que padecen estas devastadoras enfermedades.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
dirección de correspondencia y bibliografía completa.

## Bibliografía

1. Reisberg B, Franssen EH. Clinical stages of Alzheimer's disease. In: An atlas of Alzheimer's Disease, De Leon MJ (editor). New York, London: The Parthenon Publishing Group, 1999.
2. Perkin GD. An atlas of Parkinson's Disease and related disorders. New York, London: The Parthenon Publishing Group, 1997.
3. Esiri, MM. The neuropathology of Alzheimer's disease. In: Neurobiology of Alzheimer's disease, Dawbarn D, Allen SJ (editors). Oxford University Press, 2001. pp 33-53.
4. Smith MA, Harris PLR, Sayre LM, Perry G. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 9866-9868.
5. Wolfe MS, Kimberly WT, Das C, Esler WP, Selkoe DJ. G-secretase: inhibition, mechanism, and identification of an intermembrane protease. In: Alzheimer's disease and related disorders. Research advances, Iqbal K, Winblad B (Editors). Bucharest, Rumania: "Ana Aslan" International Academic of Aging, 2003. pp581-590.
6. Lopera F, Ardilla A, Martínez A, Madrigal L, Arango-Viana JC, Lemere CA, Arango-Lasprilla JC, Hincapie L, Arcos-Burgos M, Ossa JE, Behrens IM, Norton J, Lendon C, Goate AM, Ruiz-Linares A, Rosselli M, Kosik KS. Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. JAMA 1997;277(10):793-799.
7. Lemere CA, Lopera F, Kosik KS, Lendon CL, Ossa J, Saido TC, Yamaguchi H, Ruiz A, Martínez A, Madrigal L, Hincapie L, Arango JC, Anthony DC, Koo EH, Goate AM, Selkoe DJ, Arango JC. The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A beta 42 deposition and severe cerebellar pathology. Nat Med 1996; 2(10):1146-1150.
8. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1996; 55(3):259-72.
9. Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, Agid F, Agid Y, Jenner P, Marsden CD. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. J Neurochem 1989;52:1830-1836.

## 2 - Terapia de Reemplazo Hormonal y Riesgo de Demencia



Andrew J. Levine

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Postdoctoral Research Fellow. UCLA School of Medicine, Department of Psychiatry and Biobehavioral Science, Los Angeles, EE.UU.

**Otro trabajo de su autoría:** Levine A, Battista M. Estrogen replacement therapy: Effects on the cognitive functioning and clinical course of women with Alzheimer's disease. Archives of Clinical Neuropsychology 19:769-78, 2004.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat045/05921011a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat045/05921011a.htm)

(\*) Artículo breve escrito por el autor para Trabajos Distinguidos edición en papel.



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet se edita en: [www.siicsalud.com/dato/dat045/05921011.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat045/05921011.htm)

### Abstract

*Hormone replacement therapy (HRT) has received widespread support as a preventative measure for Alzheimer's disease (AD). However, recent studies have indicated that HRT may in fact raise the risk of AD and other neurodegenerative diseases in certain populations. In the current paper, we review these recent studies, discuss possible explanations and mechanisms for the observed increase in risk, and point out potential avenues for future research.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/dat045/05921011i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat045/05921011i.htm)

Durante las últimas dos décadas, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha recibido considerable atención como medida preventiva de numerosas afecciones en mujeres posmenopáusicas. Entre ellas se

### Resumen

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha recibido apoyo generalizado como medida preventiva para la enfermedad de Alzheimer (EA). Sin embargo, estudios recientes indican que la TRH en realidad puede aumentar el riesgo de EA y de otras enfermedades neurodegenerativas en determinadas poblaciones. En el presente informe, revisamos estudios recientes, discutimos explicaciones y mecanismos posibles del aumento del riesgo observado y señalamos vías potenciales para la investigación futura.

encuentra la enfermedad de Alzheimer (EA), un padecimiento neurodegenerativo de etiología desconocida caracterizado por demencia y pérdida gradual del desempeño independiente. El potencial de la TRH para disminuir el riesgo de EA en las mujeres es sustentado por estudios neurobiológicos, neurocognitivos y del metabolismo cerebral. Los estudios neurobiológicos muestran que el estrógeno tiene numerosos efectos neuroprotectores, que incluyen el aumento de la eficacia de las sinapsis y la potenciación a largo plazo, la modulación antiinflamatoria, el aumento de la neurotransmisión dopaminérgica y la regulación de las vías de la serotonina.<sup>1-5</sup>

Recepción: 6/12/2004 - Aprobación: 5/8/2005

**Participó en la investigación:** Karen Miller, PhD. UCLA School of Medicine, Department of Psychiatry and Biobehavioral Science.

**Patrocinio:** La beca de investigación del Dr. Levine (T-32 MH19535) es financiada por el NIMH. Un agradecimiento especial a Sarah Spina por su arduo trabajo.

La investigación neurocognitiva ha señalado un mejor funcionamiento de la memoria en las mujeres posmenopáusicas sanas que utilizan TRH.<sup>6-8</sup> Más aun, estudios recientes, entre los que se incluye el nuestro, indican que la TRH puede preservar el metabolismo cerebral regional y proteger de la declinación hormonal a las mujeres posmenopáusicas.<sup>9-11</sup> Por último, quizás el mayor apoyo del potencial de la TRH para reducir el riesgo de EA provenga de numerosos estudios observacionales que examinan la incidencia de EA en usuarias de hormonas. Hasta el momento, la mayoría han sido promisorios, con una disminución del riesgo de hasta 30% a 50% entre las usuarias de TRH.<sup>8,12-14</sup> Sin embargo, los resultados de un estudio prospectivo recientemente finalizado en EE.UU., así como nuestro estudio observacional, aportan evidencia de que la TRH podría no ejercer efectos beneficiosos en determinados grupos, y que en realidad puede aumentar el riesgo de EA y de otras enfermedades neurodegenerativas. Aquí presentamos una revisión acerca de la demencia y la TRH, proponemos posibles explicaciones para los hallazgos contradictorios, y evaluamos las vías actuales y futuras de investigación.

El *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) fue un estudio prospectivo grande dirigido a dilucidar los efectos de la TRH sobre el funcionamiento cognitivo en mujeres posmenopáusicas durante un período de 8 años y medio.

El WHIMS incluyó 7 479 mujeres posmenopáusicas que fueron divididas en dos ramas: estrógeno solo ( $n = 2\ 947$ ) y estrógeno y progestina concurrentes ( $n = 4\ 532$ ). Sin embargo, ambos brazos fueron interrumpidos tempranamente debido a un aumento inesperado de trastornos médicos entre las usuarias de hormonas. El brazo del WHI que utilizó estrógeno más progestina fue discontinuado específicamente debido a un leve aumento del riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y cáncer de mama (por cada 10 000 personas/año hubo 7 casos más de enfermedad coronaria, 8 de accidente cerebrovascular, 8 de embolia pulmonar y 8 de cáncer de mama invasor).<sup>15</sup> El brazo que sólo recibió estrógeno también fue interrumpido debido a riesgo excesivo de accidente cerebrovascular (por cada 10 000 personas/año hubo 12 casos adicionales).<sup>16</sup> Los datos recolectados indicaron que, al contrario de lo que se esperaba, las mujeres de 65 años o más que recibieron TRH tuvieron riesgo aumentado de declinación cognitiva en comparación con las que recibieron placebo.<sup>17</sup> Poco después, dos informes del grupo WHIMS describieron resultados similares respecto del estrógeno solo. Específicamente, Espeland y col.<sup>18</sup> encontraron menos mejoría en una evaluación del estado mental en las mujeres que recibieron estrógeno solo o estrógeno y progesterona combinados en relación con los controles, y aquellas que sólo tomaron estrógeno tuvieron mayor riesgo de grandes disminuciones ( $> 2$  DE) en los puntajes del examen del estado mental. Mientras tanto, Shumaker y col.<sup>19</sup> informaron que en la misma muestra, el estrógeno solo aumentó la incidencia de demencia y deterioro cognitivo leve (DCL) en comparación con los controles placebo. En ambos estudios, los datos agrupados (estrógeno y estrógeno más progestina) dieron como resultado un aumento del riesgo de demencia en comparación con el grupo placebo (47 vs. 28 para el estudio con estrógeno solo [ $n = 2\ 947$ ]; 45 vs. 22 para estrógeno más progestina [ $n = 4\ 532$ ]). Lo mismo fue cierto para el riesgo aumentado de DCL en los grupos de tratamiento con estrógeno al compararlos con el grupo placebo (76 vs. 58 para el ensayo con estrógeno solo, [ $n = 2\ 947$ ]; 93 vs. 69 para estrógeno más progestina [ $n = 4\ 532$ ]).

Es importante notar que en sus análisis, los investigadores del WHIMS redujeron todas las demencias a una única categoría que incluyó EA, demencia vascular (DV), demencia de Parkinson y demencia del lóbulo frontal, entre otras. Mientras que la discrepancia entre el grupo experimental y el de control fue más notable para las más comunes EA y DV, Shumaker y col.<sup>19</sup> demostraron una mayor manifestación de demencia del "lóbulo frontal" y del "tipo mixto" en el grupo experimental. La etiología de la demencia en una cohorte tan extensa, desafortunadamente no siempre fue fácil de determinar. En realidad, el equipo de investigación del WHIMS señaló que el mayor riesgo de demencia en los grupos de tratamiento puede haber estado relacionado con efectos adversos de la enfermedad vascular en el cerebro.<sup>19</sup> Además,

es importante destacar que no se recolectó información acerca del antecedente familiar de demencia o el genotipo del gen APOE-4, que constituyen los mayores factores de riesgo para desarrollar demencia, aparte de la edad por sí misma. En consecuencia, es posible que las mujeres de los grupos de tratamiento activo ya estuvieran predispuestas al riesgo de desarrollar demencia, con la utilización de TRH o sin ella.

Mientras estas preguntas permanecen sin respuesta a través de una investigación más profunda, nos interesan las mayores tasas de demencias distintas de la EA y la DV, entre las mujeres que utilizan TRH. Si bien son reconocidamente pequeñas, esas observaciones coinciden con los hallazgos de otros estudios recientes que sugieren que el empleo de TRH puede en realidad estar asociado a un riesgo aumentado de enfermedades neurodegenerativas distintas de la EA.<sup>20,21</sup>

La EA comparte características neuropatológicas con otras condiciones neurodegenerativas y, en consecuencia, es concebible que los efectos neuroprotectores del estrógeno puedan disminuir el riesgo de dichas enfermedades. Sin embargo, es menos claro si la TRH protege a las mujeres de otras enfermedades neurodegenerativas. Además de la EA, la enfermedad de Parkinson (EP) puede ser la más comúnmente estudiada respecto del riesgo y la TRH, y los resultados han sido confusos. Por ejemplo, Popat y col.<sup>21</sup> hallaron que la terapia de reemplazo estrogénica (TRE) se encuentra asociada con riesgo aumentado de EP, mientras que más recientemente Currie y col.<sup>22</sup> encontraron disminución del riesgo. También se descubrió que la TRH disminuye los síntomas motores en quienes padecen EP, y que reduce el riesgo de demencia por Parkinson (para revisión véase Shulman<sup>23</sup>). Otra enfermedad neurodegenerativa relativamente común que comparte algunas características neuropatológicas y clínicas con la EA es la degeneración frontotemporal. Esta es una enfermedad neuropatológicamente multifacética con varios síndromes clínicos resultantes, de los que el más común es la demencia frontotemporal (DFT).<sup>24</sup> En cuanto a la neuropatología, la proteína tau aparece involucrada tanto en la EA como en la degeneración frontotemporal. Además, las similitudes clínicas entre ambas durante las etapas tempranas de la sintomatología frecuentemente son difíciles de diferenciar, lo que recientemente impulsó a *Medicare* y *Medicaid* a permitir el reintegro del costo de la tomografía por emisión de positrones (PET) como método de diagnóstico diferencial. Hasta donde sabemos, sólo un informe publicado<sup>20</sup> examinó específicamente el riesgo de DFT en usuarias de TRH. En él comunicamos un aumento en la incidencia de DFT en mujeres añosas (edad promedio = 70 años) que estaban tomando TRH al momento de evaluar su ingesta en el *UCSF-Alzheimer's Disease Center* en Fresno, California (70% en comparación con una estimación del 24% basada en la población). Si bien el informe original calificó las participantes como usuarias de estrógeno solo, la revisión de nuestros registros señaló que una extensa proporción de nuestra muestra recibía progestina concurrentemente, lo que hizo que la designación de TRH fuera más exacta. Asimismo, hubo algunas limitaciones en el estudio, como la falta de información acerca de la extensión del tratamiento, del antecedente familiar de demencia y de la información genética, además del empleo de criterios diagnósticos más anticuados que pueden no ser tan válidos como los esquemas más recientes (por ej.: *The Lund and Manchester Groups*<sup>25</sup> vs. *Consensus Criteria*<sup>24</sup>). No obstante, los resultados indicaron firmemente mayor incidencia de DFT en nuestra muestra de mujeres añosas.

Si estas observaciones realmente señalan riesgo aumentado de ciertos tipos de demencia en aquellas que utilizan TRH, se cuestiona cuáles pueden ser las causas potenciales. En nuestro informe previo, una de las posibles explicaciones que discutimos fue la acumulación de tau en el cerebro. En los años recientes, tau se convirtió en la primera sospechosa en la patogénesis de algunas formas de degeneración frontotemporal. Tau es un compuesto de proteínas de microtúbulo asociadas (PMA), expresadas a partir de un único gen en el cromosoma 17. Algunos han propuesto que diferentes mutaciones pueden producir varios de los síndromes clínicos observados entre los miembros de una familia, identificados como demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma

17 (DFTP-17).<sup>26</sup> En apoyo de esta idea se identificaron diferencias en las secuelas neuropatológicas de distintas mutaciones.<sup>27</sup> Sin embargo, aun entre casos familiares de degeneración frontotemporal, menos del 50% muestran mutaciones en tau. Además, mientras que la mayoría de los individuos con degeneración frontotemporal presentan depósitos de tau al examen neuropatológico, la mayoría no comprende una forma mutada.

El hallazgo de que las mutaciones identificadas hasta ahora den razón de una pequeña proporción de casos de degeneración frontotemporal, sugiere que la tau mutada posiblemente no sea la causa primaria de estas afecciones. Una explicación alternativa propuesta es que una excesiva formación de tau en el parénquima, debida a mutaciones o a sobreproducción, subsiguientemente conduce a la interrupción de la función celular.<sup>28</sup> Una posible relación con la TRH proviene de estudios *in vitro*, en los que se observó que el 17 beta-estradiol, estrógeno común en la TRH, incrementa la producción de tau hasta tres veces.<sup>29,30</sup> Se debe recordar que la tau es un componente principal en las lesiones neuropatológicas de degeneración frontotemporal y de la enfermedad de Alzheimer, como los cuerpos de Picks y los nudos neurofibrilares. Por lo tanto, es posible que mediante el empleo de estrógeno exógeno las mujeres en realidad estén aumentando sus niveles de tau y potencialmente estén elevando su riesgo de DFT, particularmente aquellas con riesgo genético o antecedente familiar de la enfermedad.

Como resultado de los hallazgos del estudio WHIMS, la FDA ahora exige a los fabricantes de hormonas colocar una advertencia del riesgo aumentado de demencia en sus productos. Sin embargo, investigadores de larga data en esta área se expresan en defensa de la TRH. Por ejemplo, Brinton<sup>31</sup> intentó conciliar la discrepancia entre los hallazgos previos y los del WHIMS, al señalar que, al menos con respecto a la EA, el inicio de la TRH en los años de la menopausia temprana podría reducir el riesgo, mientras que no sería útil para aquellas posmenopáusicas de larga data cuyas neuronas han pasado un umbral determinado con respecto al daño celular, o cuya respuesta al estrógeno ha disminuido significativamente. Además, las variaciones en la definición de TRH a través de los estudios, así como el empleo de diferentes tipos de progestina o estrógeno, pueden conducir a diferentes resultados clínicos. Por ejemplo, se halló que la progesterona y la 19 nor-progesterona son neuroprotectoras, mientras que la medroxiprogesterona (utilizada en el estudio WHIMS) en realidad antagoniza los efectos beneficiosos del estrógeno.<sup>32</sup> Sin embargo, las explicaciones de Brinton sólo fueron dirigidas a los hallazgos contradictorios de la rama estrógeno más progestina. Su predicción de que la rama estrógeno solo mostraría más efectos beneficiosos respecto de la memoria y el funcionamiento cognitivo, así como riesgo reducido, no fue

verificada, lo que sugiere que es necesaria una investigación más amplia de la relación entre estrógeno y demencia.

Estos puntos destacan la importancia de futuras líneas de investigación. En particular, debería estudiarse el papel de la TRH en las etapas tempranas de la menopausia ("ventana crítica") en comparación con los efectos acumulativos de su empleo a largo plazo durante la posmenopausia, además de su impacto sobre la neurocognición, el estado de ánimo, el metabolismo cerebral, y el riesgo de varias demencias. Con el fin de comprender mejor el impacto de la TRH sobre el desarrollo de demencia, es necesaria la conducción de cuidadosos estudios longitudinales que examinen el funcionamiento cognitivo preclínico de una persona, sus antecedentes médicos (incluyendo el curso perimenopáusic y posmenopáusic), antecedentes familiares de demencia y riesgo genético de diferentes demencias. Tanto el tipo del estrógeno como de la progestina también necesita ser considerado, dado que ambos existen en varias formas que pueden tener efectos drásticamente diferentes en el cerebro. Además, es necesario examinar la acumulación de amiloide y tau mediante el diagnóstico por imágenes del cerebro en relación con la TRH.

Este último punto es de interés particular, dado que el potencial de las imágenes en la investigación de la TRH está avanzando con la capacidad para detectar amiloide y tau mediante PET. Mediante el trazador F-18 FDDNP, que se une al beta-amiloide y a los nudos, nuestros colegas lograron marcar estas lesiones neuropatológicas en pacientes con DCL que evoluciona a demencia.<sup>33</sup> Este tipo de imágenes de PET puede ofrecer finalmente el discernimiento para comprender cómo la TRH tiene efectos potencialmente diferentes sobre el desarrollo de varias demencias, posiblemente al influir sobre la tau y el amiloide. Por último, las interacciones entre estos factores posiblemente sean notorias (por ej.: ¿existe variación genética en respuesta al estrógeno?, ¿algunas de las mutaciones de tau responden de manera diferente al estrógeno?) y deberían ser estudiadas.

En conjunto, las futuras líneas de investigación pueden ser capaces de aportar información decisiva acerca de si existe o no un momento ideal para comenzar la TRH (quizá la perimenopausia), la variante y la dosis hormonal más efectivas y una adecuada duración de su empleo con respecto a la prevención de la demencia.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
dirección de correspondencia y bibliografía completa.

## Bibliografía

- Brinton, RD, Tran, J, Proffitt, P et al. 17 Beta-estradiol increases the growth and survival of cultured cortical neurons. *Neurochem Res* 1997; 22:1339-1351.
- Gould, E, Woolley, CS, Frankfurt, M et al. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci* 1999; 10(4):1286-1291.
- Luine, VN. Estradiol increases acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of the female rat brain. *Exp Neurol* 1985; 89:484-490.
- Rabbani, O, Panickar, KS, Rajakumar, G et al. 17 Beta-estradiol attenuates fimbrial lesion-induced decline of ChAT-immunoreactive neurons in the rat medial septum. *Exp Neurol* 1997; 146, 179-186.
- Small, GW. Estrogen effects on the brain. *J Gend Specif Med* 1998; 1:23-27.
- LeBlanc, ES, Janowsky, J, Chan, BKS et al. Hormone replacement therapy and cognition: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001; 285:1489-1499.
- Miller, KJ, Conney, JC, Rasgon, NL et al. Mood symptoms and cognitive performance in women estrogen users, non-users, and men. *JAGS* 2002; 50(11): 1826-1830.
- Yaffe, K, Sawaya, G, Lieberburg, I et al. Estrogen therapy in postmenopausal women: Effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688-695.
- Maki, PM, Resnick, SM. Longitudinal effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and cognition. *Neurobiology of Aging* 2000; 21(2): 373-383.
- Rasgon, NL, Silverman, D, Siddarth, P et al. Estrogen use and brain metabolic change in postmenopausal women. *Neurobiology of Aging*, 2004.
- Rasgon, NL, Small, GW, Siddarth, P et al. Estrogen use and brain metabolic change in older adults. A preliminary report. *Psychiatric Research: Neuroimaging* 2001; 107:11-18.
- Brinton, RD, Yamazaki, RS. Advances and challenges in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Pharm Res* 1998; 15(3):386-398.
- Monk, D, Brodaty, H. Use of estrogens for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Dementia and the Geriatric Cognitive Disorders* 2000; 11:1-10.
- Nelson, HD, Humphrey, LL, Nygren, P et al. Postmenopausal hormone replacement: Scientific review. *JAMA* 2002; 288:872-881.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:321-333.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291:1701-1712.
- Rapp, SR, Espeland, MA, Schumaker, SA et al. Effects of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289(20):2663-2672.
- Epseland, MA, Rapp, SR, Schumaker SA et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291(24): 2959-2968.
- Schumaker, SA, Legault, C, Kuller, L et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291(24):2947-2958.

## Papelnet SIIC

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de abril de 2006 en las páginas de [www.siic.info](http://www.siic.info) que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

### a- Diferencias de sexo en la esquizofrenia



Judith Usall i Rodié, Columnista Experta de SIIC

Institución: Centro de Salud Mental "El prat de Llobregat". Sant Joan de Déu-Serveis de Salut Mental, Barcelona, España

La esquizofrenia es una enfermedad psicótica crónica que tiene una considerable heterogeneidad en su presentación clínica y pronóstico. El estudio de las diferencias de sexo en la esquizofrenia adquirió relevancia en estas dos últimas décadas. Estudios recientes cuestionaron la idea clásica de que la incidencia y la prevalencia de la esquizofrenia no mostraban diferencias entre hombres y mujeres. Respecto del inicio de la enfermedad, la mayoría de los estudios encuentran que es más temprano en los hombres. Además, la mayoría de los trabajos sugieren que las mujeres presentan un mejor funcionamiento premórbido y, especialmente en seguimientos a corto plazo, un curso más favorable. Aunque los estudios sobre diferencias clínicas de sexo muestran resultados heterogéneos, la diferencia más replicada es la existencia de una mayor gravedad de los síntomas negativos en los hombres. Los trabajos sobre la respuesta al tratamiento, tanto farmacológico como psicosocial, también indican diferencias entre mujeres y hombres. Mientras que los estudios neuropsicológicos no son concluyentes al respecto, los de neuroimágenes parecen apuntar a la existencia de diferencias tanto de morfología como de función cerebral. La mayoría de los estudios que examinaron la relación entre riesgo familiar de la enfermedad y sexo encontraron un mayor riesgo en familiares de mujeres que de hombres con esquizofrenia. La relación entre sexo e incidencia de complicaciones obstétricas, así como entre sexo y exposición al virus influenza durante el segundo trimestre de gestación son temas controvertidos. En un trabajo realizado por nuestro equipo en Barcelona, estudiamos las diferencias de sexo clínicas y de funcionamiento social en una muestra de 239 pacientes ambulatorios con esquizofrenia, y hallamos que las mujeres tenían un mejor funcionamiento social a pesar de no existir diferencias sintomatológicas significativas entre los dos sexos. El estudio de las diferencias de sexo tiene un interés tanto teórico (ayudar a profundizar en la comprensión de la enfermedad) como práctico (mejorar los abordajes terapéuticos).

Artículo completo: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/saludmental/93/116.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/saludmental/93/116.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

### b- Medición de salud en pacientes con accidente cerebrovascular e impacto de la depresión posterior al evento



Hayden Bosworth, Columnista Experto de SIIC

Institución: Center for Health Services, Durham Veterans Affairs Medical Center, Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.

La revisión se centra en las controversias discutidas en una publicación previa. Se brinda una puesta al día sobre la utilidad de las mediciones del estado de salud y de la depresión posterior al accidente cerebrovascular (ACV). La depresión posACV es una consecuencia frecuente e importante del ACV, la cual se entrelaza con el estado de salud de los enfermos. Las mediciones

son importantes desde el punto de vista financiero y de distribución de los recursos. Asimismo, se discute la importancia de las valoraciones del estado de salud y de los problemas que se asocian con la medición, incluso la necesidad de contemplar la depresión posACV y el medio social adecuado. Posteriormente se analiza el papel de estas determinaciones en la rehabilitación que sigue al ACV. La revisión finaliza con una discusión acerca de los problemas existentes en la valoración de la depresión, como los episodios previos de depresión, utilización de medicación antidepressiva y las complicaciones particulares que surgen cuando se desea analizar estos puntos en pacientes incapaces de comunicarse.



Artículo completo: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/saludmental/93/117.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/saludmental/93/117.htm)  
Extensión aproximada: 5 páginas



### c- Interacción de las exigencias de trabajo en la generación de sufrimiento mental



Mariano Noriega Elió, Columnista Experto de SIIC

Institución: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, México DF, México

Las actuales condiciones de trabajo y las nuevas formas de organización laboral ejercen diversos efectos en la salud de los trabajadores, lo que obliga a explicarlos con teorías y metodologías más complejas que las tradicionales. Se analizan algunos elementos del proceso de trabajo y la interacción de exigencias laborales como determinantes de trastornos mentales, psicosomáticos y fatiga (TMPF) en trabajadores de una industria mexicana (n = 830). Los TMPF representan la tercera parte del total de la patología de estos trabajadores. Se encontró asociación con el tipo de actividad y el área de trabajo. Las exigencias derivadas del trabajo y de la organización laboral, tales como demasiado trabajo, supervisión estricta, trabajo peligroso, posiciones forzadas y esfuerzo físico intenso muestran también estrecha relación con estos padecimientos y, en menor medida, la rotación de turnos y el doble turno. El problema encontrado como más relevante fue la combinación de múltiples exigencias a las que se someten los trabajadores en las condiciones en que laboran. Estas combinaciones se manifestaron en forma de interacción sinérgica o aditiva; la primera potencia el riesgo de que suceda un efecto mórbido, mientras que la segunda lo suma.



Artículo completo: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/saludmental/93/118.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/saludmental/93/118.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas