

ZARAGOZA
29 Y 30 JUNIO
1 Y 2 JULIO
2006



*XVII JORNADAS
DE LA ASOCIACIÓN
ESPAÑOLA DE MÉDICOS
DE BALONCESTO*

(A C T A S)

CUADERNOS
TÉCNICOS
DEL
DEPORTE
42

**XVII JORNADAS
DE LA ASOCIACIÓN
ESPAÑOLA DE MÉDICOS
DE BALONCESTO**

ZARAGOZA, 29 Y 30 DE JUNIO, 1 Y 2 DE JULIO DE 2006

Comité Organizador de estas Jornadas:

Presidente: Dr. Francisco José Sarasa Oliván

Vicepresidente: Dr. Félix Gómez Gayán

Secretario: Dra. Rosario Ureña Durán

Tesorero: Dr. Francisco José Tolosa Gallego

Vocal: Dr. Ignacio Alvarez Vigil-Escalera

Vocal: Dr. Gaudencio Zoppetti de la Pardina

La presente edición ha sido revisada por D. Francisco José Sarasa Oliván y D. Alfonso Muniesa Ferrero.

© Diputación General de Aragón

Edita: Diputación General de Aragón
Departamento de Educación, Cultura y Deporte

Imprime: INO Reproducciones, S.A.

I.S.B.N.: 978-84-7753-617-8

Depósito Legal: Z-2351-2007

ÍNDICE

PRESENTACIÓN.....	7
 INTERVENCIONES	
Cirugía asistida por ordenador y simuladores quirúrgicos. Estado actual y tendencias futuras <i>Dr. José Antonio Toledo Arenas</i>	9
Biopsia muscular como apoyo al rendimiento deportivo <i>Dr. José Antonio Casajús Mallén</i> <i>Dr. Ignacio Ara Royo.....</i>	13
Respuesta a la reacción de estrés en la médula ósea del deportista <i>Dra. Mercedes Roca Espiau</i>	25
“Células madre” en la biorreparación de la patología condral. Una necesidad científica y técnica <i>Dr. Delfín Galiano Orea</i>	37
Estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el control y seguimiento del deportista <i>Dr. Gil Rodas Font</i>	53
Usos de la toxina botulínica en la patología por sobrecarga en el deporte <i>Dr. José Luis Avila Lafuente</i>	85
Bases de aplicación de homeopatía en medicina deportiva <i>Dr. Eduardo Armijo Villacampa</i>	91
Bases anatomofisiológicas de la acupuntura en traumatología <i>Dr. José Antonio Vecino Ferrer</i>	97
Actividades en el agua para el tratamiento de lesiones deportivas <i>D. Rafael Aguelo Binaburo.....</i>	107
Cronobiología, algo a tener en cuenta <i>Dr. Antoni Díez Noguera</i>	111
Genética y deporte. Estado actual <i>Dr. José Luis Terreros Blanco</i>	133
 COLECCIÓN CUADERNOS TÉCNICOS DEL DEPORTE	 159

PRESENTACIÓN

La ciudad de Zaragoza tiene una íntima vinculación con el deporte del baloncesto, que se remonta ya a muchos años atrás, y que no queda limitada a la participación de sus equipos en diferentes ligas, o a la celebración de campeonatos de máximo nivel; también abarca la organización de eventos formativos de los responsables directos e indirectos de este deporte, como es el caso de las “XVII Jornadas de la Asociación Española de Médicos de Baloncesto” que se celebraron entre el 29 de junio y el 2 de julio de 2006.

A estas jornadas de carácter nacional asistieron un nutrido grupo de interesados en los temas que se trataron, y un cualificado panel de ponentes que formaron, informaron y presentaron su trabajo a los primeros.

A lo largo de las mismas se habló de cirugía asistida por ordenador, biopsias aplicadas a la mejora del rendimiento deportivo, control del entrenamiento mediante la frecuencia cardíaca, farmacología, acupuntura, homeopatía, cronobiología, hidroterapia, genética, etc, aplicadas al deporte, y más concretamente al baloncesto. Este libro recoge el contenido de las intervenciones de los ponentes, a los efectos que los asistentes o interesados en esta información, tengan un documento que les permita recordar o conocer lo que en estas Jornadas se trató que es, sin duda, de interés para la mejora del deporte aragonés.

EVA ALMUNIA BADÍA

Consejera de Educación, Cultura y Deporte

**CIRUGÍA ASISTIDA POR ORDENADOR
Y SIMULADORES QUIRÚRGICOS.
ESTADO ACTUAL Y TENDENCIAS FUTURAS**

**PONENTE:
DR. JOSÉ ANTONIO TOLEDO ARENAS**

La cirugía asistida por ordenador (CAO) permite complementar la cirugía convencional aportando grandes beneficios tanto al paciente como al personal sanitario. Su uso se ha generalizado y está ampliamente establecida.

Aunque la Neurocirugía fue la primera especialidad quirúrgica que fue asistida por ordenador, las aplicaciones a distintas especialidades quirúrgicas se han generalizado. La cirugía ortopédica ha ido aumentando sus aplicaciones a cadera, rodilla y raquis. Otras aplicaciones son: ORL, maxilofacial, cirugía de ojos, cirugía cardíaca, laparoscopia, RM abierta, estomatología y radioterapia. Desde sus inicios en la década de los 80, la evolución tecnológica ha permitido grandes avances. En la actualidad, la realidad aumentada y los sistemas robotizados son productos estándar.

En general estos sistemas están formados por un subsistema de planificación y un subsistema de uso intraoperatorio. De acuerdo con las especificaciones de la planificación las herramientas son guiadas durante la cirugía.

La cirugía asistida por ordenador hace posible llevar a cabo cirugías más precisas y menos invasivas, resultando en unos mejores resultados clínicos.

Existe una demanda creciente de nuevos métodos menos invasivos y más precisos que está conduciendo a la búsqueda de nuevos modos de utilizar las tecnologías para enlazar la información preoperatoria y las herramientas utilizadas por los cirujanos.

**BIOPSIA MUSCULAR COMO APOYO
AL RENDIMIENTO DEPORTIVO**

PONENTE:

DR. JOSÉ ANTONIO CASAJÚS MALLÉN

DR. IGNACIO ARA ROYO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD Y DEL DEPORTE. HUESCA

La biopsia es un método mediante el cual se obtiene una porción del tejido a estudiar. La biopsia muscular es utilizada en el diagnóstico de numerosas patologías hereditarias, así como en miopatías inflamatorias y tóxicas (Lacomis, 2004). En el ámbito deportivo es una técnica tremendamente útil ya que permite el estudio de numerosos factores de rendimiento:

- Tipaje de fibras musculares
- Número de capilares
- Depósito de glucógeno, grasas, PC, etc.
- Respiración mitocondrial
- Actividad enzimática
- Citrato sintetasa
- ATPasa
- Estructura fibrilar
- ROS
- Síntesis protéica
- Respuesta metabólica
- Etc.

La biopsia muscular abierta es un procedimiento médico complejo que requiere habitualmente quirófano, participación de un cirujano y si se trata de niños anestesia general. El paciente, el deportista y los familiares lo consideran como una verdadera intervención quirúrgica y por lo tanto poco repetible (Salinero and Esteban 2003).

Por este motivo se viene buscando desde Duchenne (siglo XIX) un método menos cruento, repetible y que permita obtener un tamaño de muestra suficiente. Precisamente el escaso tamaño obtenido mediante las agujas de biopsias ha sido uno de los principales inconvenientes. No obstante el avance alcanzado con los métodos de evaluación histoquímicos y la optimización de la técnica de extracción han convertido a las biopsias musculares mediante aguja en una técnica frecuente en numerosos centros de evaluación deportiva e investigación sanitaria.

Por lo tanto y ante la ventaja de obtener un tamaño de muestra mayor en las biopsias musculares abiertas, las biopsias con aguja son más rápidas, menos invasivas y más baratas, obteniéndose una calidad de muestra equiparable a la biopsia quirúrgica.

Duchenne introdujo la técnica de biopsia muscular mediante aguja en 1861 para el estudio de diferentes patologías musculares, pero no es hasta 1962 cuando se utilizan habitualmente gracias al nuevo diseño de las agujas propuesto por Bergström y que llevan su nombre.

Agujas de biopsia muscular (Bergström 1962)

14 g peso
10 cm longitud
4-6 mm de circunferencia externa • Trocar terminado en punta • Tubo hueco (guillotina) • Guía limpieza • Aspiración

En la siguiente fotografía de pueden observar sus componentes



Figura 1. Aguja de Bergström con guía de limpieza (superior), guillotina (intermedia) y aguja con ventana lateral (inferior).

Para mejorar su eficacia y obtener una muestra mayor se aplica aspiración mediante una jeringa conectada a la aguja como se puede observar en la siguiente fotografía.

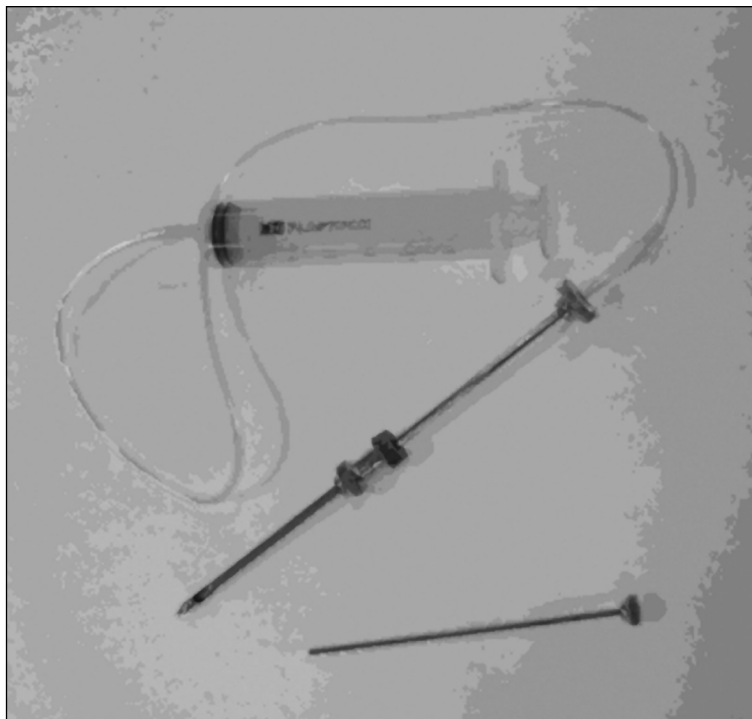


Figura 2. Aguja de Bergström con aspiración.

Al tratarse de una técnica ciega (no podemos ver por donde atraviesa la aguja) se eligen zonas anatómicas donde se localicen grupos musculares grandes sin compromisos vasculares ni nerviosos. Las zonas más comunes son el vasto lateral externo del muslo, el deltoides o el gastronecmio. Nuestro grupo se ha decantado con el vasto lateral externo.



Figura 3. Biopsia con aguja en vasto lateral externo

TÉCNICA

Como se ha comentado se utilizan las agujas de Bergström que consisten en una aguja con ventana lateral próxima a la punta; en la parte central de la aguja se inserta un émbolo hueco de borde afilado que en su extremo proximal lleva un orificio para poder aspirar insertando un tubo a una jeringuilla de 50 cc. Esta aspiración es básica para la obtención de muestras de buen tamaño.

Para obtener la biopsia se rasura la zona y se esteriliza con Betadine™; se anestesia localmente con 3-5 ml de xilocaína al 2% sin adrenalina y se hace una pequeña incisión de 5 mm con un bisturí triangular pequeño. A continuación se inserta la aguja hasta alcanzar la masa muscular, rebasando fascia; se extrae el émbolo central unos 5 cm y se aspira.

Esa aspiración succiona masa muscular hacia la ventana lateral y al deslizar bruscamente el émbolo central se secciona el tejido muscular que queda en el interior de la aguja. Este procedimiento se repite 2-3 veces para obtener tejido suficiente. Una vez obtenida la muestra se aplica una sutura tipo Steri-Strip™ y un vendaje compresivo durante 24 horas. Se realiza una segunda cura revisando la herida, advirtiéndole que no debe practicar natación o actividades similares en los próximos cinco días. El resto de actividades deportivas no están contraindicadas.

Nuestra experiencia con sujetos varones de 20-25 años ha sido muy buena en todos los casos, incluidos aquellos en los que se realizaron varias biopsias.

No ha habido complicaciones postbiópsicas relevantes no produciéndose hematomas, pérdidas de sensibilidad o infecciones en ningún caso.

Highsread et al. llevan a cabo una revisión de las complicaciones derivadas de las intervenciones con agujas de Bergström en 1301 casos. Los resultados se muestran en tabla 1.

Tabla 1. Complicaciones en biopsias musculares (adaptado de Highsread et al.)

N = 1301	Nº INCIDENCIAS	% TOTAL	18-59 AÑOS	%	60-75 AÑOS	%
Equimosis o hematoma	18	1.4	12	1.1	6	3.6
Hemorragias	2	0.2	2	0.2		
Infección	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Dolor o eritema > 3 días postestudio	4	0.3	3	0.3	1	0.6

Las muestras biológicas son inmediatamente procesadas en el laboratorio para el análisis histológico y bioquímico.

ANALISIS HISTO-QUÍMICO DE FIBRAS MUSCULARES ESQUELÉTICAS PROCEDENTES DE BIOPSIAS MUSCULARES EN SERES HUMANOS

En la actualidad el músculo esquelético humano se sabe con certeza que contiene diferentes tipos de fibras, caracterizadas por un lado por unas específicas isoformas de la cabeza pesada de la miosina (MHC) y por otro por algunos tipos de fibras con una composición híbrida de sus MHC (Schiaffino and Reggiani 1996). No obstante, no fue hasta el año 1997 (Andersen and Schiaffino 1997), cuando de forma más precisa se supo que el músculo esquelético humano contenía tres tipos principales de fibras musculares, las 1, 2A y 2X, las cuales muestran diferente sensibilidad a los cambios de pH como reacción a la miosina ATPasa (Brown, Salmons et al. 1983). Esta clasificación difiere de la tradicionalmente utilizada hasta ese momento (1, 2A, 2B) y se empezó a utilizar cuando en ese año Andersen y Schiaffino (1997) demostraron la existencia de MHC específicas de las fibras 2X en humanos, puesto que hasta ese momento se pensaba existían únicamente en animales (principalmente en roedores). (Para más información ver artículo original (Andersen and Schiaffino 1997)). Además de los tipos de fibras puros, el músculo esquelético humano contiene una proporción importante de fibras con una composición híbrida de la miosina (i.e. fibras que co-expresan dos isoformas de la cabeza pesada de la miosina-MHC) pudiéndose afirmar que algunas de ellas son fibras transicionales que dependerán del uso que se le de y que por tanto están en continuo cambio. El reposo, la inactividad o los distintos tipos de actividad que el sujeto realice pueden por tanto modificar el fenotipo de las fibras musculares.

La evaluación de las fibras musculares se puede llevar a cabo mediante la utilización de diversas técnicas. A lo largo de este capítulo únicamente se detallará aquella técnica basada en la reacción de los diferentes tipos de fibras a la miosina ATPasa. Esta técnica junto con la determinación de la proporción de MHC a través de geles de electroforesis son las técnicas más comúnmente utilizadas en la mayor parte de los laboratorios que se dedican al análisis de fibras musculares. La información y la descripción de todos los procesos, equipamiento, software y métodos utilizados a lo largo de este capítulo tienen su origen en el Laboratory of Molecular Muscle Biology perteneciente al prestigioso Copenhagen Muscle Research Center (CMRC) de Copenhagen, el cual es dirigido desde su creación por D. Jesper Ludwig Andersen, uno de los más prestigiosos y reconocidos investigadores sobre la materia. Dicho laboratorio, es considerado hoy en día como uno de los laboratorios de referencia a nivel mundial en el análisis de fibras musculares y ha sido parte constituyente en el diseño y mejora de los protocolos que en la actualidad se utilizan con este fin.

A continuación comenzaremos a detallar las diferentes partes del proceso:

1. Congelación de las muestras

Una vez se obtiene el tejido muscular del deportista (aproximadamente 100-150 mg) mediante la técnica anteriormente descrita, la biopsia muscular es cuidadosamente extraída de la aguja (figura 4), recubierta con Tissue Teck (Miles Laboratorie, IL, USA) y congelada con Isopentano enfriado hasta su punto de congelación con la ayuda de nitrógeno líquido. Posteriormente la muestra congelada es guardada en un congelador a -80° C hasta que se proceda a su análisis.

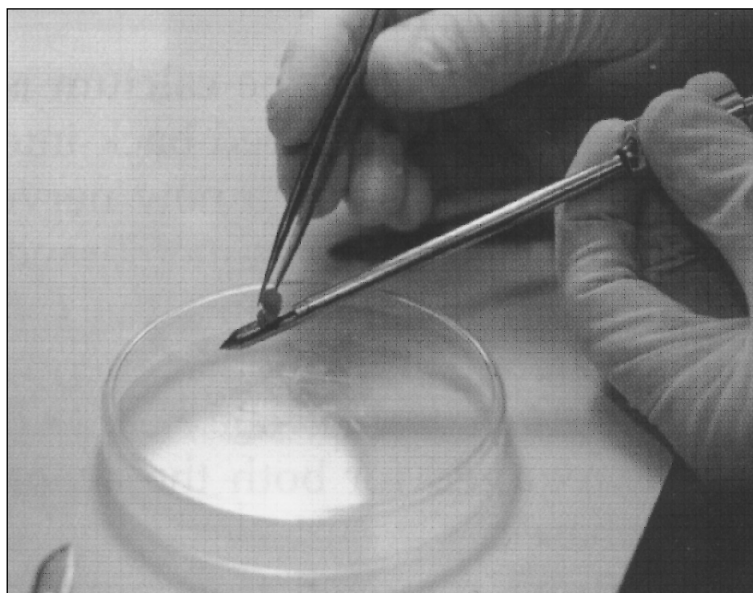


Figura 4. Extracción de la muestra de la aguja de biopsia.

2. Sección de las muestras

Una vez se comienza el tratamiento de las muestras, éstas son cortadas en secciones consecutivas, utilizando para ello un criostato (Leica, Nussloch Germany) (Figura 5) cuyo interior se encuentra a una temperatura de aproximadamente -20°C . Los cortes que se realizan son de aprox. $10\ \mu\text{m}$ de grosor, y siempre se elige aquella parte de la biopsia con un diámetro mayor y por tanto con un número de fibras superior. Para su correcta determinación es importante que las fibras estén siempre cortadas de forma transversal.



Figura 5.

Los cortes realizados en el criostato son colocados en cristales o “portas” que permitirán la posterior tinción e identificación del tipo de fibras que se encuentran en las muestras empleadas para el análisis.

3. Proceso de tinción histoquímica

La tinción de las miofibrillas de las diferentes muestras se realiza mediante el protocolo “ATPase” que permitirá identificar los distintos tipos de fibras, por cuanto la intensidad de la tinción se relaciona con la capacidad oxidativa de las fibras (Davies and Gunn 1972). La utilización de diferentes pH provoca cambios en la tonalidad de las fibras y la combinación de estos cambios permitirá en última instancia determinar el tipo de fibras. Al finalizar el protocolo de tinción tendremos las muestras teñidas a cuatro diferentes pH: 4.37, 4.55, 4.57 y 10.3.

Así mismo, y con el fin de poder delimitar la superficie que rodea cada una de las fibras musculares así como su número de capilares un segundo protocolo de tinción se llevará a cabo (Figura 6).

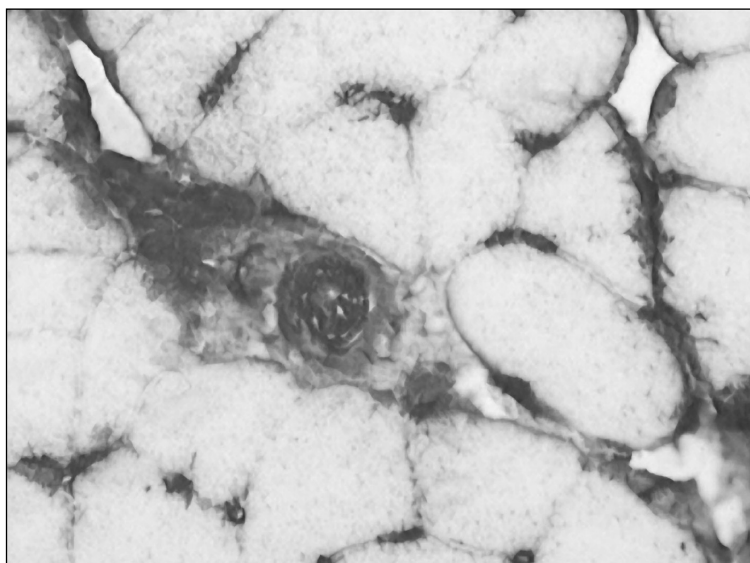


Figura 6.

4. Proceso de evaluación informática

Una vez han sido realizadas las secciones, colocadas en los portas y teñidas mediante los dos protocolos, se procederá al análisis y determinación de las variables que se pretenden obtener con este tipo de análisis y que más adelante se enumerarán.

Para proceder al análisis y evaluación de las fibras musculares será necesario:

- Un microscopio (Olympus Optical, Tokyo, Japan)
- Una cámara digital (Sanyo High Resolution)
- Un equipo informático
- Software para el análisis de imagen (TEMA, Scanbeam a/s, Hadsund, Denmark)

Las secciones son visualizadas y analizadas con la ayuda del equipo anteriormente descrito. Una vez descartadas las áreas-fibras que no se incluirán en el análisis (fibras limítrofes o fibras en mal estado) en primer lugar se dibujará el área (máscara) que rodea a cada una de las fibras del área que está siendo evaluada (Figura 7).

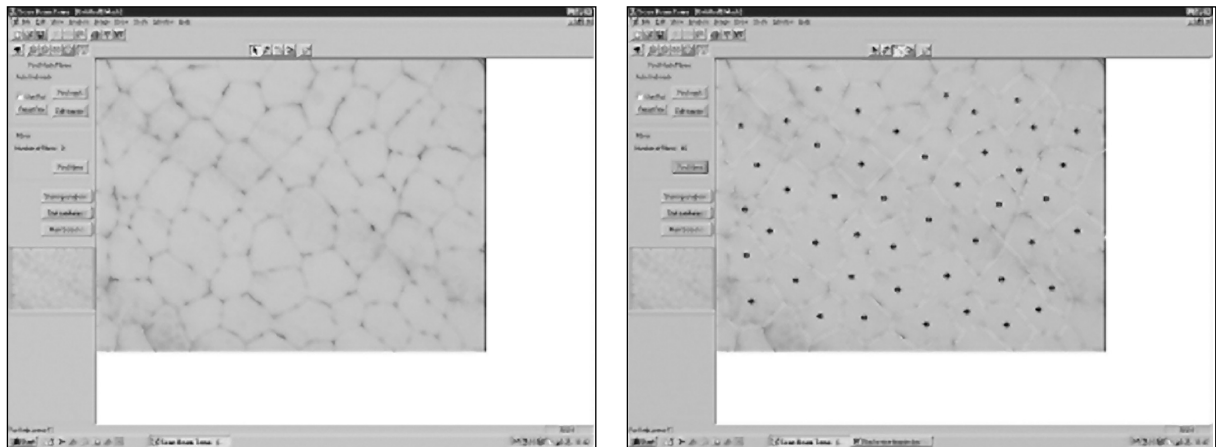


Figura 7.

A continuación, la mascara debe ser localizada en el resto de secciones con distintos pH de tal forma que la combinación de las diferentes imágenes permita reconocer exactamente la mascara creada que incluye las fibras evaluadas (Figura 8).

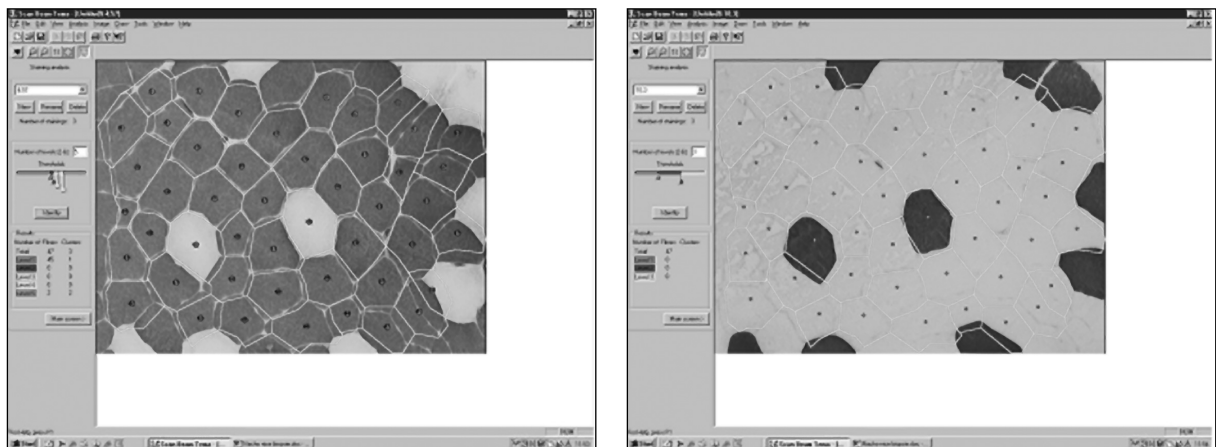


Figura 8.

En última instancia, se procede al recuento del número de capilares que deben ser punteados uno a uno (Figura 9).

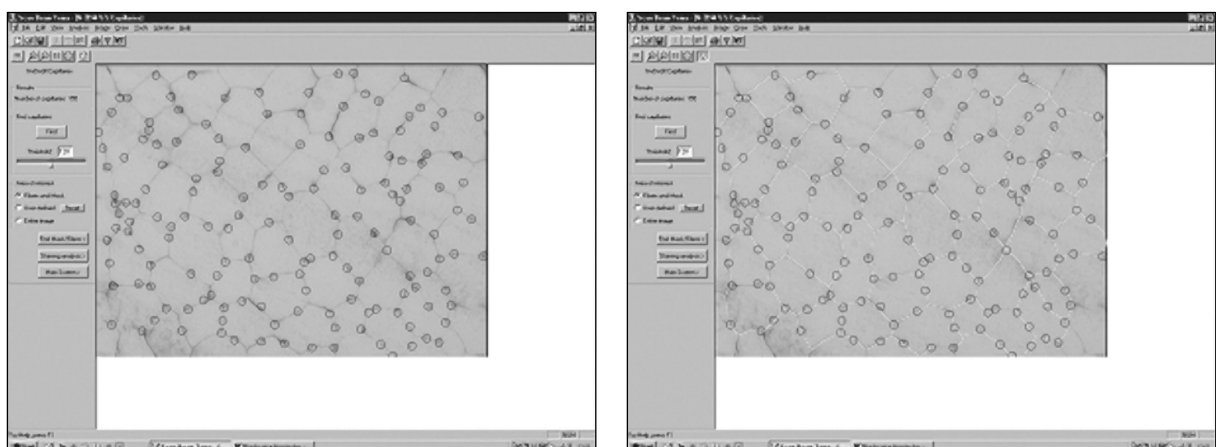


Figura 9.

- **Porcentaje del tipo de fibras.**
- **Área total que ocupa cada tipo de fibras.**
- **Porcentaje del área que ocupa cada tipo de fibras.**
- **Nº de capilares por cada tipo de fibra muscular.**
- **Nº de capilares/mm².**

Microsoft Excel - 2.00425.xls

File Edit View Insert Format Tools Data Window Help

100% 1

Alt F8

Alt F4

Alt F5

Alt F6

Alt F7

Alt F8

Alt F9

Alt F10

Alt F11

Alt F12

Alt F13

Alt F14

Alt F15

Alt F16

Alt F17

Alt F18

Alt F19

Alt F20

Alt F21

Alt F22

Alt F23

Alt F24

Alt F25

Alt F26

Alt F27

Alt F28

Alt F29

Alt F30

Alt F31

Alt F32

Alt F33

Alt F34

Alt F35

Alt F36

Alt F37

Alt F38

Alt F39

Alt F40

Alt F41

Alt F42

Alt F43

Alt F44

Alt F45

Alt F46

Alt F47

Alt F48

Alt F49

Alt F50

Alt F51

Alt F52

Alt F53

Alt F54

Alt F55

Alt F56

Alt F57

Alt F58

Alt F59

Alt F60

Alt F61

Alt F62

Alt F63

Alt F64

Alt F65

Alt F66

Alt F67

Alt F68

Alt F69

Alt F70

Alt F71

Alt F72

Alt F73

Alt F74

Alt F75

Alt F76

Alt F77

Alt F78

Alt F79

Alt F80

Alt F81

Alt F82

Alt F83

Alt F84

Alt F85

Alt F86

Alt F87

Alt F88

Alt F89

Alt F90

Alt F91

Alt F92

Alt F93

Alt F94

Alt F95

Alt F96

Alt F97

Alt F98

Alt F99

Alt F100

Alt F101

Alt F102

Alt F103

Alt F104

Alt F105

Alt F106

Alt F107

Alt F108

Alt F109

Alt F110

Alt F111

Alt F112

Alt F113

Alt F114

Alt F115

Alt F116

Alt F117

Alt F118

Alt F119

Alt F120

Alt F121

Alt F122

Alt F123

Alt F124

Alt F125

Alt F126

Alt F127

Alt F128

Alt F129

Alt F130

Alt F131

Alt F132

Alt F133

Alt F134

Alt F135

Alt F136

Alt F137

Alt F138

Alt F139

Alt F140

Alt F141

Alt F142

Alt F143

Alt F144

Alt F145

Alt F146

Alt F147

Alt F148

Alt F149

Alt F150

Alt F151

Alt F152

Alt F153

Alt F154

Alt F155

Alt F156

Alt F157

Alt F158

Alt F159

Alt F160

Alt F161

Alt F162

Alt F163

Alt F164

Alt F165

Alt F166

Alt F167

Alt F168

Alt F169

Alt F170

Alt F171

Alt F172

Alt F173

Alt F174

Alt F175

Alt F176

Alt F177

Alt F178

Alt F179

Alt F180

Alt F181

Alt F182

Alt F183

Alt F184

Alt F185

Alt F186

Alt F187

Alt F188

Alt F189

Alt F190

Alt F191

Alt F192

Alt F193

Alt F194

Alt F195

Alt F196

Alt F197

Alt F198

Alt F199

Alt F200

Alt F201

Alt F202

Alt F203

Alt F204

Alt F205

Alt F206

Alt F207

Alt F208

Alt F209

Alt F210

Alt F211

Alt F212

Alt F213

Alt F214

Alt F215

Alt F216

Alt F217

Alt F218

Alt F219

Alt F220

Alt F221

Alt F222

Alt F223

Alt F224

Alt F225

Alt F226

Alt F227

Alt F228

Alt F229

Alt F230

Alt F231

Alt F232

Alt F233

Alt F234

Alt F235

Alt F236

Alt F237

Alt F238

Alt F239

Alt F240

Alt F241

Alt F242

Alt F243

Alt F244

Alt F245

Alt F246

Alt F247

Alt F248

Alt F249

Alt F250

Alt F251

Alt F252

Alt F253

Alt F254

Alt F255

Alt F256

Alt F257

Alt F258

Alt F259

Alt F260

Alt F261

Alt F262

Alt F263

Alt F264

Alt F265

Alt F266

Alt F267

Alt F268

Alt F269

Alt F270

Alt F271

Alt F272

Alt F273

Alt F274

Alt F275

Alt F276

Alt F277

Alt F278

Alt F279

Alt F280

Alt F281

Alt F282

Alt F283

Alt F284

Alt F285

Alt F286

Alt F287

Alt F288

Alt F289

Alt F290

Alt F291

Alt F292

Alt F293

Alt F294

Alt F295

Alt F296

Alt F297

Alt F298

Alt F299

Alt F300

Alt F301

Alt F302

Alt F303

Alt F304

Alt F305

Alt F306

Alt F307

Alt F308

Alt F309

Alt F310

Alt F311

Alt F312

Alt F313

Alt F314

Alt F315

Alt F316

Alt F317

Alt F318

Alt F319

Alt F320

Alt F321

Alt F322

Alt F323

Alt F324

Alt F325

Alt F326

Alt F327

Alt F328

Alt F329

Alt F330

Alt F331

Alt F332

Alt F333

Alt F334

Alt F335

Alt F336

Alt F337

Alt F338

Alt F339

Alt F340

Alt F341

Alt F342

Alt F343

Alt F344

Alt F345

Alt F346

Alt F347

Alt F348

Alt F349

Alt F350

Alt F351

Alt F352

Alt F353

Alt F354

Alt F355

Alt F356

Alt F357

Alt F358

Alt F359

Alt F360

Alt F361

Alt F362

Alt F363

Alt F364

Alt F365

Alt F366

Alt F367

Alt F368

Alt F369

Alt F370

Alt F371

Alt F372

Alt F373

Alt F374

Alt F375

Alt F376

Alt F377

Alt F378

Alt F379

Alt F380

Alt F381

Alt F382

Alt F383

Alt F384

Alt F385

Alt F386

Alt F387

Alt F388

Alt F389

Alt F390

Alt F391

Alt F392

Alt F393

Alt F394

Alt F395

Alt F396

Alt F397

Alt F398

Alt F399

Alt F400

Alt F401

Alt F402

Alt F403

Alt F404

Alt F405

Alt F406

Alt F407

Alt F408

Alt F409

Alt F410

Alt F411

Alt F412

Alt F413

Alt F414

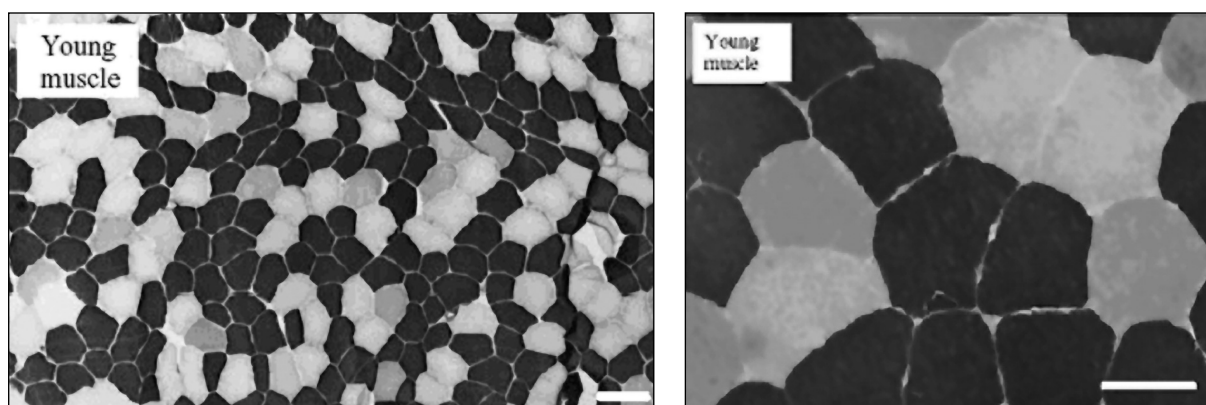
Alt F415

Alt F416

Alt F417

Alt F418</

A continuación se incluye un ejemplo gráfico publicado por Andersen 2003 (Andersen 2003)



De entre todas las áreas evaluadas en una muestra, el número de fibras mínimo que se consideran necesarias en este tipo de análisis ronda entre las 150-200 fibras/muestra. Existen diversos trabajos

que han demostrado que una vez alcanzada dicha cifra la inclusión de un número superior de fibras en el análisis no produce modificaciones significativas de los resultados. Por el contrario, la inclusión de un número menor de fibras en el análisis sí que podría inducir a un error importante.

Una vez obtenidos los resultados, éstos pueden ser expresados de la forma gráfica que se estime más conveniente (ver ejemplo en Figura 12) pudiendo ser útiles para, por ejemplo, comparar el efecto de diferentes tipos de actividades, programas de entrenamiento o intervenciones.

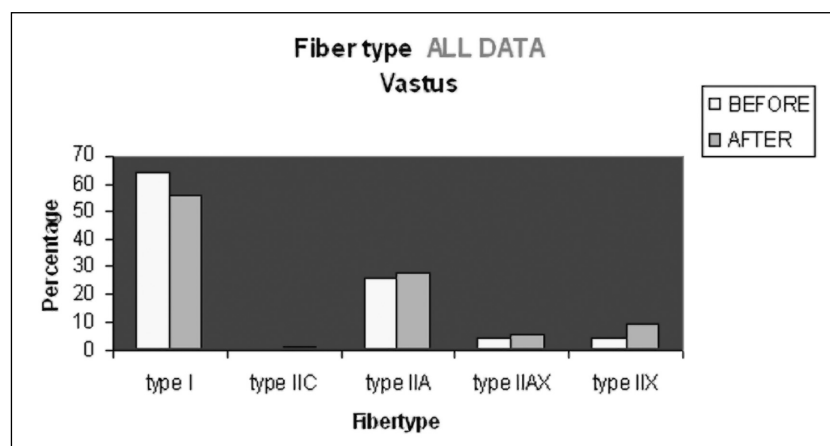


Figura 12.

Por último, y a pesar de que no es el objeto de este capítulo, la determinación de la composición de las isoformas de cabeza pesada de la miosina (MHC) a través de la separación y análisis mediante electroforesis (geles) (Figura 13) es otro de los métodos más utilizados para la valoración de los diferentes tipos de fibras musculares, siendo posible en la actualidad realizarlo en fibras musculares individuales (Andersen, Terzis et al. 1999).

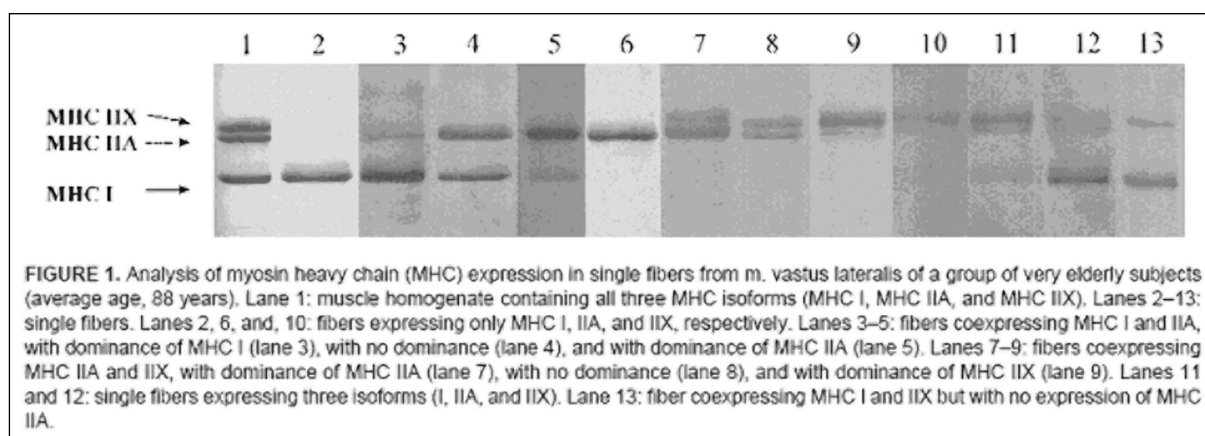


Figura 13.

AGRADECIMIENTOS

A todos los miembros del Laboratory of Molecular Muscle Biology (Copenhagen Muscule Research Center, University of Copenhagen), y en especial a Jesper Ludwig Andersen y a Peter Schjerling.

BIBLIOGRAFÍA

- ANDERSEN, J. L. (2003). "Muscle fibre type adaptation in the elderly human muscle." *Scand J Med Sci Sports* 13(1): 40-7.
- ANDERSEN, J. L. and S. SCHIAFFINO (1997). "Mismatch between myosin heavy chain mRNA and protein distribution in human skeletal muscle fibers." *Am J Physiol* 272(6 Pt 1): C1881-9.
- ANDERSEN, J. L., G. TERZIS, et al. (1999). "Increase in the degree of coexpression of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle fibers of the very old." *Muscle Nerve* 22(4): 449-54.
- BROWN, W. E., S. SALMONS, et al. (1983). "The sequential replacement of myosin subunit isoforms during muscle type transformation induced by long term electrical stimulation." *J Biol Chem* 258(23): 14686-92.
- DAVIES, A. S. and H. M. GUNN (1972). "Histochemical fibre types in the mammalian diaphragm." *J Anat* 112(Pt 1): 41-60.
- HIGHSREAD, G., TIPTON, K. et al. (2005). Incidence of associated events during the performance of invasive procedures in healthy human volunteers. *J Appl Physiol* 98:1202-1206.
- LACOMIS, D.(2004). The utility of muscle biopsy. *Nerve and Muscle* 4: 81-86.
- SALINERO, E. and ESTEBAN, A. (2003). Biopsia muscular percutánea con aspiración. Utilidades y ventajas sobre la biopsia quirúrgica. *Rev Esp Patol* 36 (3): 307-314.
- SCHIAFFINO, S. and C. REGGIANI (1996). "Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance." *Physiol Rev* 76(2): 371-423.

**RESPUESTA A LA REACCIÓN DEL ESTRÉS
EN LA MÉDULA ÓSEA DEL DEPORTISTA.
ESTUDIO MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA**

PONENTE:

DRA. MERCEDES ROCA ESPIAU

ESPECIALIDAD EN RADIODIAGNÓSTICO.
HOSPITAL MIGUEL SERVET DE ZARAGOZA

El hueso es un órgano dinámico con un componente mineralizado, cortical y trabecular y un tejido conectivo celular o médula ósea, especializada en la fabricación y distribución de células sanguíneas, oxigenación tisular, coagulación e inmunidad.

La médula ósea ocupa aproximadamente el 85% del hueso y representa el 5% del peso corporal con una distribución diferente de sus componentes en su porción hematopoyética (40% grasa, 40% agua y 20% proteínas) y su porción grasa o amarilla (80% grasa, 15% agua y 5% proteínas).

En el niño la distribución es diferente que en el adulto, existiendo un mayor contenido de tejido hematopoyético.

En el adulto, la mitad de la cavidad medular, especialmente en el esqueleto apendicular, está ocupada por médula grasa. La otra mitad de espacio medular, es médula hematopoyética, que ocupa el esqueleto axial y la porción proximal de extremidades.

Durante largo tiempo las técnicas diagnósticas que utilizan radiación ionizante, como radiografía simple, tomografía axial computarizada y gammagrafía ósea, han demostrado el comportamiento del hueso cortical y de las trabéculas óseas en los procesos de actividad osteoblástica y osteoclástica como expresión de lo que acontecía a nivel medular. La Resonancia Magnética (RM) es capaz de reflejar el balance entre el componente graso y hematopoyético medular, visualizando los cambios que se producen dentro de la cavidad ósea.

En la infancia la médula ósea ocupa la mayor parte de los huesos, y gradualmente ésta es sustituida por grasa de manera que en el adulto el 70% de la médula ósea se localiza en pelvis, vértebras y esternón.

El proceso de conversión medular del niño al adulto produce un desplazamiento de la médula hematopoyética al esqueleto axial y a la parte proximal del fémur, siendo un proceso fisiológico y dinámico.

La médula roja es progresivamente sustituida por médula grasa, aumentando la proporción de células adiposas en ella. Este proceso explica los cambios relacionados con la edad en la distribución de médula roja, y determina también la distribución de muchas lesiones en MO.

La conversión medular comienza en las falanges terminales antes del nacimiento y prosigue en dirección centripeta hacia la porción proximal. En cada hueso la conversión comienza alrededor de los vasos diafisarios.

En **los lactantes**, los huesos osificados tienen médula roja. Tan pronto como las epífisis comienzan a osificarse, aparece en ellos médula grasa.

De **1 a 10 años**, la médula grasa ocupa la mayor parte de las regiones diafisarias de extremidades superiores e inferiores y cráneo.

De **10 a 20 años**, la médula grasa predomina en las extremidades, quedando médula roja residual en metáfisis de fémur y húmero.

A los **25 años** se alcanza el patrón de médula adulta, observando médula roja en el esqueleto axial, esternón, costillas y fémur y húmero proximal.

LA MÉDULA ÓSEA EN RESONANCIA MAGNÉTICA

La médula va a experimentar variaciones en su composición grasa y hematopoyética como parte de un fenómeno fisiológico de transformación y en dependencia de requerimientos celulares, lo que producirá los diferentes patrones fisiológicos de señal RM.

TÉCNICAS DE IMAGEN RM PARA EL ESTUDIO DE LA MÉDULA ÓSEA

TIPOS DE SECUENCIAS UTILIZADAS:

Secuencias Spin Eco T1 y T2. Constituyen generalmente la base del examen. Los cortes sagitales y coronales muestran las relaciones entre partes blandas y el hueso, mientras los axiales permiten apreciar la relación entre masas musculares, hueso, vasos y nervios.

Secuencias en Eco de Gradiente. El inconveniente de estas secuencias es la magnificación de artefactos producidos por clips metálicos y material protésico, debido a la susceptibilidad magnética en relación a las secuencias spin-eco.

Secuencias de Supresión Grasa: Las secuencias Spin-Eco T2 con supresión grasa aumentan el contraste respecto del T2 convencional. En Eco de Gradiente T1 con supresión grasa se consigue una alta sensibilidad aunque baja especificidad.

La secuencia STIR suma un efecto de supresión grasa y una eliminación de artefacto por desplazamiento químico.

Secuencias Fast Spin Eco T2: Son secuencias rápidas a las que puede añadirse un efecto de supresión grasa, aunque son más sensibles a los artefactos de movimiento, de origen vascular y de inhomogeneidad de supresión grasa.

COMPORTAMIENTO DE LA MÉDULA NORMAL EN RM

Los componentes óseos que contribuyen en la señal medular de imagen RM son: grasa, agua y en menor participación la matriz ósea mineralizada.

En Spin-Eco T1 **la médula grasa** presenta una señal análoga a la grasa subcutánea. Su señal es intermedia en Spin Eco T2, y alta en Fast Spin Eco T2.

En eco de gradiente la señal varía en función de la cantidad de trabéculas óseas. Tras la administración de Gadolinio, la señal no varía

La **médula roja o médula hematopoyética** presenta señal intermedia en Spin Eco T1 más baja que la médula grasa, pero generalmente más alta que el músculo o los discos intervertebrales.

En Spin Eco T2 y Fast spin Eco presenta también una señal menor que la médula grasa, pero la diferencia entre médula grasa y hematopoyética es menos llamativa que en Spin Eco T1.

La médula grasa presenta señal alta en la mayoría de las secuencias, pudiendo anularse mediante secuencias de supresión grasa.

En supresión grasa, fast Spin Eco T2 y STIR, la señal de médula roja es superior a la médula grasa.

El proceso de conversión medular del niño al adulto produce un desplazamiento de la médula hematopoyética al esqueleto axial y a la parte proximal del fémur, siendo un proceso fisiológico y dinámico. La médula roja es progresivamente sustituida por médula grasa, aumentando la proporción de células adiposas en ella. Este proceso explica los cambios relacionados con la edad en la distribución de médula roja, y determina también la distribución de muchas lesiones en MO. La conversión medular comienza en las falanges terminales antes del nacimiento y prosigue en dirección centripeta hacia la porción proximal. En cada hueso la conversión comienza alrededor de los vasos diafisarios.

En los lactantes, los huesos osificados tienen una baja señal en T1 debido a la señal de médula roja. (Tan pronto como las epífisis comienzan a osificarse, aparece en ellos la señal de médula grasa.

De 1 a 10 años, la médula grasa ocupa la mayor parte de las regiones diafisarias de extremidades superiores e inferiores y cráneo. **De 10 a 20 años**, la señal de médula grasa predomina en las extremidades, quedando médula roja residual en metáfisis de fémur y húmero. **A los 25 años** se alcanza el patrón RM de médula adulta, observando señal de médula roja en el esqueleto axial, esternón, costillas y fémur y húmero proximal. Las epífisis están separadas de las diáfisis por una banda de baja señal en T1 correspondiente al cartílago de crecimiento, persistiendo una fina línea residual cuando éste se cierra.

En cada hueso individual, la médula roja predomina en metáfisis, parte superior e inferior de cuerpos vertebrales y periferia de huesos planos. En la pelvis, la médula roja predomina cerca de las articulaciones sacroilíacas y en las zonas yuxtacorticales de palas ilíacas. En el adulto, las epífisis contienen exclusivamente médula grasa, sin embargo en RM pueden verse en cabeza femoral y humeral, áreas de señal intermedia en T1, en localización subcondral, que corresponden a restos de médula roja.

Según los sexos, puede observarse persistencia de médula roja en el fémur proximal hasta los 55 años en mujeres, mientras que en el varón el desplazamiento y remplazamiento por médula grasa se termina sobre los 35 años.

Las técnicas de imagen RM cuantitativa (Quantitative MR Techniques) muestran también detalladamente las variaciones en la composición de médula ósea según el sexo. La fracción agua/grasa de la médula ósea lumbar decrece hacia los 25 años y después permanece estable. En la mujer, el declive se produce después de los 60 años. El hecho de que la mujer posea una mayor fracción agua/grasa y una mayor superficie de fémur proximal que contiene médula roja proporciona una mayor reserva hematopoyética en su vida adulta.

La distribución de la médula roja en huesos individuales es generalmente simétrica. En los cuerpos vertebrales el aspecto simétrico se confirma en los cortes coronales o con la comparación con las vértebras adyacentes.

Respecto a localizaciones anatómicas, la distribución de muchas lesiones medulares, discurre paralela a la de la médula hematopoyética, debido a que se originan en ella o bien a que la rica vascularización de la médula roja es más favorable para su desarrollo.

La columna vertebral tiene alta proporción de médula hematopoyética en adulto.

La pelvis contiene un tercio de la médula roja en adultos.

En alteraciones medulares de carácter crónico existe una sincronía entre los cambios en la composición medular vertebral y la distribución femoral, observando cuando decrece la proporción grasa vertebral, una expansión de médula no grasa en fémures.

En áreas de predominio de médula grasa las secuencias en T1 son suficientes para la detección de las lesiones.

En zonas de médula roja el contraste entre una lesión focal y médula adyacente es menor, por lo que en el esqueleto axial la secuencia STIR es superior a T1 y T2 en la detección de lesiones. Es también recomendable la utilización de T2, fast spin eco y STIR en niños o en adultos con tratamientos de inducción de médula roja donde la diferenciación lesional va a ser más difícil.

MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LA AFECTACIÓN MEDULAR

La médula ósea se comporta como un sistema en equilibrio con células grasas y no grasas, en el que las proporciones de médula grasa y hematopoyética aumentan y disminuyen como parte de un fenómeno fisiológico (reconversión grasa de la médula hematopoyética) o bajo la influencia de otros sistemas de control.

La médula ósea es un órgano dinámico, con un amplio espectro de apariencias, donde las secuencias en T1 muestran de una manera sencilla el balance grasa/no grasa. Comprender los cambios que se producen a nivel medular, es la mejor forma de interpretar su comportamiento en Resonancia Magnética.

Una clasificación de los cambios medulares según el mecanismo fisiopatológico incluye fenómenos de:

- Reconversión: Infiltración de la médula grasa por células normales hematopoyéticas.
- Edema de médula ósea: Aumento del agua intersticial en la médula grasa o hematopoyética
- Isquemia de médula ósea: Muerte celular, ósea y medular
- Infiltración medular de células inflamatorias o neoplásicas
- Depleción de células hematopoyéticas en la médula roja.
- Los dos últimos mecanismos no presentan relación con la patología que nos ocupa.

RECONVERSIÓN MEDULAR

La reconversión de médula grasa a hematopoyética, es inversa a la que se ve en el esqueleto fisiológicamente normal en maduración. Comienza en el esqueleto axial y continúa de proximal a distal, hacia el esqueleto apendicular.

El proceso de reconversión de médula grasa a médula hematopoyética responde a la demanda del organismo, de una mayor producción de células sanguíneas.

La extensión de la reconversión, depende de la duración y la causa de inicio.

La hiperplasia de médula hematopoyética representa una desviación del patrón medular adulto y se caracteriza por la visualización de áreas de baja señal o de señal intermedia en T1, localizadas en metafisis femorales distales a partir de los 25 años. En el esqueleto axial, la señal suele ser más alta que los discos vertebrales.

Esta variación se descubre habitualmente en estudios RM de rodilla y varía del 0.7 al 35% de la población sana, siendo más frecuente en las mujeres. Se asocia con obesidad, hábito fumador debido a probable hipoxia, y en corredores de larga distancia debido a hemólisis mecánica crónica.

En médula roja o hematopoyética, la heterogeneidad en T1 debido a la presencia de áreas hiperintensas, corresponde a áreas de involución grasa.

En la médula grasa, la heterogeneidad debida a áreas de baja señal correspondientes a focos hematopoyéticos muestran localización yuxtacortical y son generalmente simétricos

EDEMA

El edema medular consiste en un aumento del agua intersticial en la médula grasa o hematopoyética.

Situaciones de trauma, estrés o distrofia simpática refleja desembocan en esta situación, aunque los estímulos y factores de control no están establecidos en muchos casos.

El aspecto RM del edema es disminución de señal en T1 comparable al aumento de señal en T2. Las alteraciones suelen ser limitadas a una región, sin un patrón determinado, pero con aspecto homogéneo. Parece ser que el grado de alteración de señal está en dependencia del acúmulo de agua.

Cuando el **edema es postraumático**, se observan áreas de baja señal en T1 y de señal superior a la grasa en T2, de carácter irregular, localizadas en el sitio del traumatismo. Este patrón se acompaña de fracturas trabeculares óseas, incluso con radiografías y tomografías negativas. En las **fracturas de estrés**, el patrón RM es similar al del trauma.

Las fracturas de estrés son frecuentes en cadera y pelvis sin trauma evidente. En algunos pacientes la radiografía simple puede aparecer normal inicialmente. La RM muestra disminución de señal en T1 y aumento en T2 en la médula ósea debido a edema, ya durante las primeras 24 horas de inicio de los síntomas. También las fracturas ocultas de localización epifisaria son fácilmente detectables con esta técnica.

Los hallazgos RM en la **distrofia simpática refleja y osteoporosis transitoria** o migratoria, muestran baja señal en T1 alta en T2, de carácter difuso, con normalización de la señal con la resolución del síndrome.

Existe hiperemia asociada, “turnover” óseo incrementado y fenómenos inflamatorios. Como en los casos anteriores, parece ser que la cuantía del agua controla el grado de alteración de señal.

La presencia de edema medular no siempre resulta sintomático, y a veces puede ser un hallazgo accidental dentro de un contexto deportivo.

En un estudio pretemporada referido a jugadores de baloncesto de alto nivel, asintomáticos se detectó edema en 41% de los casos. Hallazgos en rodillas asintomáticas fueron derrame sinovial y lesiones focales inespecíficas.

También pueden observarse cambios mínimos en relación con el ejercicio, según estudios antes y después de una competición.

ISQUEMIA MEDULAR

La isquemia medular tiene predilección por las regiones donde predomina la médula grasa. La isquemia de médula desemboca en osteonecrosis subarticular o en infarto óseo metáfiso-diafisario.

Tras la isquemia inicial se produce un balance entre muerte celular y respuesta reparadora.

La médula grasa es más susceptible que la hematopoyética a los fenómenos isquémicos debido a sus diferencias en la anatomía vascular. En la médula roja, el compartimento vascular consta de pocas arterias y venas y una amplia red de sinusoides o senos tapizados por células endoteliales. En la médula grasa los capilares son escasos.

Los elementos más vulnerables a la isquemia son las células hematopoyéticas, que mueren en las primeras 6-12 horas. Osteocitos, osteoblastos y osteoclastos, mueren a las 48 horas. Las células grasas, son las más resistentes, sobreviviendo 2-5 días a la agresión.

La respuesta reparativa comienza en el tejido viable adyacente a la zona isquémica, con fenómenos de inflamación e hiperemia, generando una interfase reactiva que contiene también tejido de granulación y tejido fibroblástico.

La progresiva reabsorción de trabéculas óseas en la interfase, estimula la actividad osteoblástica del hueso esponjoso adyacente. Si la reabsorción provoca pérdida del soporte estructural en la superficie articular, se producen fracturas de trabéculas subcondrales, provocando un colapso articular y la consecutiva artropatía degenerativa.

Parece ser que, los cambios de señal en Resonancia Magnética comienzan con la muerte de las células grasas. La alteración de señal depende de la sustitución de la señal medular grasa, por el acúmulo de detritus celulares, tejido de granulación y fibrosis.

El patrón RM, que puede ser variable refleja los cambios histológicos:

En el *estadio 1*, la RM presenta una zona de edema hipointenso en T1 e hiperintenso en T2, mal definido análogo al que se observa en casos de Osteoporosis Transitoria. La Rx simple es normal.

En el *estadio 2* se observa en T1 un área central hipo, iso o hiperintensa, rodeada externamente por la interfase reactiva que comporta un anillo de baja intensidad de señal. En T2 este anillo presenta una doble línea, la más interna hiperintensa y otra mas externa hipointensa correspondiente a la formación osteoblástica. La doble línea esta presente en el 80% de los pacientes y aunque no es patognomónica es altamente sugestiva de necrosis.

En este estadio la Rx puede presentar una desmineralización inespecífica.

En el *estadio 3* es cuando aparece la semiluna subcondral en Rx simple, que refleja una fractura subcondral. La RM muestra la fractura con hiperintensidad lineal en T2. Al progresar la enfermedad hacia *estadio 4*, la RM va mostrando los signos degenerativos asociados.

Antes de la aparición de la RM el 90% de las lesiones se diagnosticaban en fase tardía al visualizar una línea subcondral en Rx simple. Hoy la RM es la técnica de elección cuando la Rx es normal o existe un alto grado de sospecha.

La sensibilidad de la radiología simple en estadios precoces de la enfermedad se sitúa por debajo del 41%. La Tomografía axial es menos sensible que gammagrafía ósea, pero la sensibilidad de RM para detectar estadios precoces se acerca al 100%, siendo el procedimiento de elección con radiografía normal o dudosa.

En los casos de infarto óseo metáfiso-diafisario, la zona isquémica presenta baja señal en T1 y alta en T2 en fase aguda, en relación, en relación con edema o licuefacción. En fase crónica se observa baja señal en todas las secuencias en relación con fibrosis.

RESPUESTAS ESPECIFICAS MEDULARES RELACIONADAS CON EL DEPORTE

RECONVERSIÓN MEDULAR. DEPORTES CON MAYOR REQUERIMIENTO.

Como ya se ha comentado en el proceso de conversión medular del niño al adulto, puede observarse persistencia de médula roja en el fémur proximal hasta los 55 años en mujeres, mientras que en el varón el desplazamiento y reemplazamiento por médula grasa se termina sobre los 35 años.

La hiperplasia de médula hematopoyética, se caracteriza por la presencia de áreas de baja señal o de señal intermedia en T1, localizadas en metáfisis femorales distales a partir de los 25 años e hiposeñal del esqueleto axial (vértebras). Esto puede observarse en estudios RM de rodilla de pacientes asintomáticos, bien como focos confluentes o hiposeñal generalizada. En corredores de maratón se ha observado una hiperplasia de médula roja, visible en los estudios de rodilla, en un 43% de los examinados frente al 3% de la población general (en ellos se observó hiposeñal en el fémur distal, sin afectación de epífisis y tibia proximal).

Las alteraciones parecen ser una respuesta a la denominada “sports anemia”, aunque se considera una variante de la normalidad. También la médula ósea de columna lumbar ha sido objeto de estudio en deportistas.

En ciclistas profesionales, se ha observado hiperplasia de médula hematopoyética en cuerpos vertebrales lumbares, en relación con voluntarios sanos. Se tomó como referencia la intensidad de señal de disco no degenerativo, para valorar la disminución de señal de médula ósea en relación a su contenido hematopoyético. No se ha observado por otra parte, correlación entre la hiperplasia medular y valores de hemoglobina, eritrocitos y reticulocitos. Tampoco existe una relación entre el grado de mineralización ósea y los cambios medulares observados en atletas de alta competición que mostraron hiperplasia de médula hematopoyética en columna lumbar. Los cambios en la señal RM medular debidos a hiperplasia hematopoyética son un hallazgo frecuente en deportistas, y su conocimiento y mecanismos de identificación evitan diagnósticos erróneos o biopsias medulares innecesarias.

EDEMA MEDULAR POSTRAUMÁTICO. MAPA POSTRAUMÁTICO

Contusiones óseas

Las contusiones óseas se identifican fácilmente en RM después de un antecedente traumático. Se observan áreas de baja señal en T1 y de señal superior a la grasa en T2, de carácter irregular, localizadas en el sitio del traumatismo. Este patrón se acompaña de fracturas trabeculares óseas, incluso con radiografías y tomografías negativas. La distribución del edema medular postraumático deja unas huellas y una claves para efectuar un probable mecanismo de acción estrechamente relacionado con la práctica de algunos deportes, especialmente para rodilla.

La literatura anglosajona ha bautizado los mecanismos de acción y patrón contusivo con los nombres originales “pivot shift injury”, “dashboard injury”, “hiperextensión injury”, “clip injury” y “lateral patellar dislocation”, que aquí vamos a conservar.

- **Ski:** Pivot shift injury

El esquiador tiene la rodilla en valgo, el fémur en rotación interna y realiza movimientos de deceleración y cambio de dirección. La combinación de stress del valgo y rotación interna de fémur, provoca una rotura de LCA. El movimiento de subluxación tibial anterior secundario, provoca las contusiones óseas debidas al impacto del cóndilo femoral externo sobre el platillo tibial. El grado de flexión de la rodilla del esquiador motiva la localización exacta de la contusión sobre el cóndilo femoral.

Cuando la flexión es máxima (descenso), las contusiones femorales son más posteriores, a mayor extensión más anteriores, como en los casos de impactación a nivel del sulcus femoral. En los casos en que se observa contusión a nivel de platillo tibial interno, es porque se añaden fuerzas de contragolpe en el compartimento medial. Además de la lesiones de LCA, este mecanismo produce en ocasiones lesiones de LLI y cuerno posterior de ambos meniscos, e impactaciones osteocondrales.

- **Fútbol:** Hiperextensión injury. La hiperextensión se produce cuando se aplica una fuerza directa sobre la tibia, que provoca un golpe del platillo tibial, contra la porción anterior del cóndilo femoral “kissing contusion”. Dependiendo de la fuerza aplicada pueden observarse lesiones en partes blandas tipo rotura de LCA y LCP.
- Deportes con caídas (**ciclismo**) y **automovilismo**: Dashboard injury.

La fuerza se aplica sobre la porción anterior de la tibia con la rodilla flexionada. El edema aparece en la tibia y a veces en la superficie posterior de la rótula.

Las lesiones de partes blandas afectan al ligamento cruzado posterior, ya que con la rodilla flexionada el LCA está laxo. **Rugby:** Clip injury.

Fuerza directa sobre la porción lateral de la rodilla, ligeramente flexionada. La contusión ocurre en el cóndilo femoral externo, pudiendo a veces observar una pequeña contusión en el cóndilo interno, en relación con avulsión del ligamento lateral interno.

- **Patinaje y béisbol:** Lateral Patellar Dislocation.

El mecanismo es rotación interna del fémur sobre tibia fija y ligeramente flexionada o caída sobre la rodilla. La contracción del cuádriceps provoca una salida de la rótula de su garganta troclear femoral, golpeando el cóndilo femoral. Las personas con displasia troclear son más susceptibles.

Las contusiones aparecen siempre en lugares idénticos, pudiendo diagnosticar un antecedente de luxación traumática con rótula ya reducida, que incluso en ocasiones ha pasado desapercibida al paciente.

Se observa edema en la porción inferointerna de la rótula y en la cara externa del cóndilo femoral externo, en situación lateral.

La lesiones de partes blandas asociadas afectan al retináculo patelar medial y en ocasiones provocan defectos condrales. Las contusiones óseas que aparecen en el hombro, presentan semiología similar en Resonancia Magnética.

Podemos ver contusiones óseas directas en **Ciclismo**, o bien secundarias a luxación escapulo-humeral en deportes de **lanzamiento**. Pueden verse con relativa frecuencia en *esquiadores* fracturas del tróquín ocultas radiológicamente. La secuencia mas sensible es STIR o T2 con supresión grasa. Normalmente aparecen como una línea hipointensa con aumento de señal adyacente correspondiente a hemorragia y edema. Pueden asociar o no lesiones de manguito rotador.

En antecedentes de luxación, a veces la Rx simple es normal.

En T2 aparece hiperseñal en las zonas de rotura y alteraciones en T1 y T2 en medular intraesponjosa de cabeza humeral correspondientes a lesiones de Hill-Sachs.

Fracturas de estrés

- Fracturas de estrés en los huesos del pie y tarso en **corredores** y en tibia en corredores y bailarinas.
- Fracturas de estrés del 5º metatarsiano en **baloncesto y salto**.

Las fracturas por estrés representan un conjunto de lesiones óseas y de partes blandas que se producen cuando un estrés repetitivo anormal es aplicado en un hueso normal.

Son más comunes en los miembros inferiores, especialmente en el cuello femoral, tibia y metatarsos. Ante un estrés repetitivo, ocurre un desequilibrio entre la reabsorción y el reemplazo óseo, que desemboca en fractura.

Las fracturas aparecen en deportistas o no deportistas que realizan alguna actividad física a la que no estaban acostumbrados, o cambian su régimen de entrenamiento, o vuelven a la actividad después de un descanso.

En el inicio del cuadro clínico, la sensibilidad de la Rx es muy baja, cercana al 15%; con el seguimiento radiológico, su sensibilidad aumenta al 50%. Suele observarse una zona de esclerosis perpendicular a las trabéculas óseas, reacción perióstica o una fina línea de fractura cortical.

En las lesiones observadas en metatarsianos, el diagnóstico diferencial que plantean estas imágenes incluye periostitis reactiva florida, osteoma osteoide, osteosarcoma, sarcoma de Ewing e histiocitosis, entre otros.

En RM puede verse, severo edema periostal con edema de médula ósea visualizado en T1 y T2 o línea de baja intensidad de señal de fractura, visualizada en T1 y T2. La RM es el método más exacto para evaluar este tipo de lesión en tarso. El hallazgo en RM de una línea de fractura o de una anomalía en la señal de la cortical traduce un extenso período sintomático, mientras que el edema muscular aislado indica un curso clínico más corto.

En **baloncesto** pueden verse focos de edema en astrágalo y calcáneo, como lesiones por sobreuso y en relación con síndromes de “impingement” posterior.

En **tenis**, los movimientos repetitivos espinales, predisponen en ocasiones a fracturas de estrés que afectan especialmente a pedículos. La RM permite el diagnóstico diferencial con lesiones discales y radiculares.

EDEMA MEDULAR ESPONTÁNEO

La **Distrofia simpática refleja** está mediada por el sistema nervioso simpático, y puede actuar como desencadenante un trauma mínimo o una fractura.

Existen cambios distróficos en partes blandas, y osteoporosis periarticular y difusa.

En RM presenta la semiología del edema medular intraesponjoso, hipointenso en T1 e hiperintenso en T2, de forma precoz, precediendo a la desmineralización ósea.

La **Osteoporosis Transitoria** se caracteriza por osteoporosis localizada y dolor. Puede ser regional con carácter migratorio, o afectar a la cadera.

La osteoporosis regional afecta a las articulaciones de la extremidad inferior, con una recurrencia cíclica, en pacientes de mediana edad, con sintomatología de 6 meses a un año.

En la Osteoporosis Transitoria existe hipointensidad en T1 e hiperintensidad en T2 de carácter difuso, que se extiende a región intertrocanterea y con frecuencia se acompaña de derrame sinovial intrarticular. El contraste intravenoso contribuye en ocasiones al diagnóstico diferencial con osteonecrosis aséptica. El patrón de captación de contraste se extiende a toda la médula en el caso de osteoporosis, con ausencia de captación en la porción subcondral en caso de necrosis.

ISQUEMIA. LESIONES RELACIONADAS

El mecanismo patogénico en la osteonecrosis postraumática es la interrupción de la circulación arterial. La **necrosis** puede ocurrir durante las 8 horas posteriores al trauma. Otros factores etiológicos son microembolismos en zonas con escasa irrigación colateral, que producen oclusión capilar en casos de alteraciones hemáticas, embolia grasa y barotrauma.

La hiperpresión en médula ósea que comprime vasos capilares y sinusoides actúa en casos de osteomielitis, hemorragia intraósea y postcorticoterapia, donde las altas dosis de corticoides aumentan las células grasas con compresión vascular secundaria.

La Osteonecrosis Disbárica puede aparecer en la práctica de submarinismo.

La exposición prolongada o repetida muy cercana parece implicar un riesgo más elevado. Las lesiones adyacentes a las superficies articulares en hombro y cabeza femoral son las más frecuentes. La necrosis ósea es insidiosa y puede detectarse meses o años después del fenómeno causal, que puede ser una única descompresión inadecuada.

La Necrosis Avascular del Semilunar o Enfermedad de Kienböck se produce tras trauma o fractura que disminuye el aporte vascular al hueso semilunar.

La incidencia es mayor entre 20 y 40 años, con predominio masculino. Existe generalmente dolor y edema secundario a sinovitis, o disminución de fuerza.

En el estadio I, la Rx simple es normal y en RM puede observarse disminución de señal en T1 y aumento en T2 y supresión grasa, mostrando hiperemia. El derrame sinovial y sinovitis asociada puede mostrar también aumento de señal. En estadio II, hay esclerosis en Rx y aumento de señal T2 solo en el hueso viable.

En estadio III existe colapso en el plano coronal, elongación en el plano sagital y rotación del escafoides alrededor del eje de semilunar.

En estadio IV, el hueso semilunar aparece hipointenso en todas las secuencias RM, con colapso en todos los planos. La Rx simple mostrará signos degenerativos asociados.

En conjunto y dentro del espectro de alteraciones que pueden darse en la Médula Ósea del deportista, la Resonancia Magnética se muestra como un método eficaz de diagnóstico por imagen; no invasivo y con una resolución y posibilidad de orientación multiplanar en sus cortes, capaz de ofrecer una imagen concreta y clara del estado medular con fines diagnósticos, de seguimiento evolutivo y de control terapéutico.

**“CÉLULAS MADRE” EN LA BIORREPARACIÓN
DE LA PATOLOGÍA CONDRAL.
UNA NECESIDAD CIENTÍFICA Y TÉCNICA**

PONENTE:

DR. DELFÍN GALIANO OREA

UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE. SEVILLA

FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE BALONCESTO

INTRODUCCIÓN

Los avances en la investigación relacionada con las células madre están generando una producción científica que puede contabilizarse casi por semanas. Esto se debe fundamentalmente a las diferentes áreas de estudio que son necesarias para abordar la resolución técnica del tema que nos ocupa. En la actualidad el desarrollo del conocimiento en células madre y cartílago articular se centra en cuatro incógnitas más o menos resueltas:

- ¿Dónde se localizan?
- ¿Cómo se cultivan?
- ¿Cómo maduran?
- ¿Cómo se integran?

Estas importantes incógnitas científicas se encuentran de mucha actualidad, pues en la última década se han encontrado células progenitoras donde se creía que no existían, al mismo tiempo que se han realizado “combinaciones celulares” con buenos resultados biológicos. Como muestra valga recordar los estudios de Vescovi en 1999 quien cultiva y transforma células progenitoras nerviosas de rata en células sanguíneas, o los de Guilak en 2001 quien obtuvo condrocitos desde adipositos humanos.

Por otra parte conocemos que cuando se cultivan células madre se obtiene una masa celular estructuralmente amorfa y sin orden, que necesita una matriz externa para que termine “formando el órgano”, hecho indispensable para la resolución de la lesión condral.

Conocemos que el cartílago hialino articular tiene una limitada capacidad de reparación debido fundamentalmente a algunas características funcionales y reológicas:

- a) Falta de vascularización por la existencia de la barrera de su capa calcificada (Figura 1).
- b) Consistencia de la matriz extracelular.

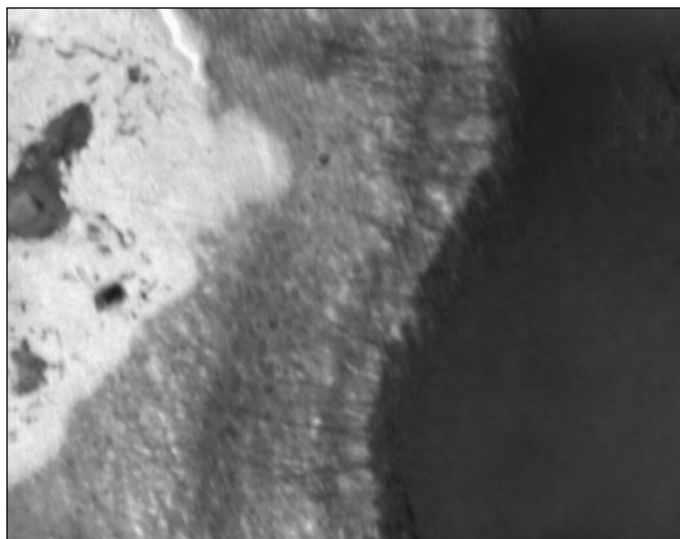


Figura 1. Galiano, D.; Perramón, J.; 2000.

c) Propiedades biomecánicas específicas:

- Resistencia a la compresión.
- Capacidad de distribución de las cargas.
- Coeficiente de fricción extremadamente bajo.
- Composición especial, pues las células ocupan sólo el 1% del volumen del cartílago adulto.

Nuestros estudios in vivo sobre patología condral en jugadores de baloncesto nos llevó a la obtención de imágenes por microscopía electrónica de muestras quirúrgicas de cartílago afectado por condromalacia grado II y sin embargo con una estructura colágena no desestructurada (Figura 2).

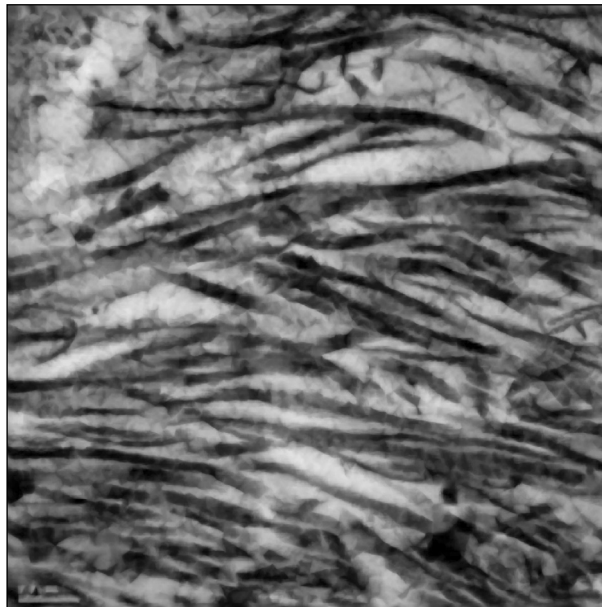


Figura 2. Galiano, D.; Perramón, J.; 2000.

Por ello entendemos que el factor mecánico no debe ser el único argumento etiológico responsable del inicio de la lesión del cartílago. Esta característica nos sugiere que la fisiopatología debe contemplar otros argumentos, o al menos hacernos un planteamiento más integral. Por ello proponemos:

1. Alteración enzimática de la lisil-oxidasa, que culmina con la falta de estabilidad de la fibrilla de colágeno y/o con un descenso de aporte intrínseco de agua.
2. Déficit prolongado de principios fundamentales para la actividad enzimática, como es el caso del cobre.
3. Déficit prolongado de principios fundamentales en la formación del colágeno, como son los aminoácidos glicina, prolina, lisina e hidroxilisina.
4. Estado de la capa pericelular como defensa del condrocito.
5. Pérdida de fuerza electrostática, asociada o no a la captura electrónica de la lisil-oxidasa.
6. Alteración del metabolismo de los glucosaminoglicanos, asociados o no a la pérdida de la capacidad reológica del líquido sinovial.
7. Inestabilidad de la unión del glucosaminoglicano al tramo proteico.
8. Déficit nutricional de principios relacionados con el metabolismo del cartílago: vitaminas A, C y D, y algún mineral, como el manganeso.
9. Factores mecánicos, que incluyen las dismorfias de los ejes de las EEII, alteración del soporte muscular articular y la sobresolicitación de gestos favorecedores de la compresión fémoro-pa-

telar. Las dismorfias más condicionantes suelen ser el aumento del ángulo Q, limitación del sector angular de rotación en caderas, desalineación rotuliana, genu valgo, pie pronado y aumento de la rotación tibial interna.

10. Impacto directo sobre contra la rodilla o por asociación a lesiones ligamentosas y meniscales.

LA ESTRATEGIA BIOLÓGICA DE LA REPARACIÓN (REPARACIÓN INTRÍNSECA)

Por la barrera histológica de la capa calcificada del cartílago articular, los defectos de éste que no llegan al hueso subcondral (A en figura 3) impiden la curación espontánea del tejido. La ruptura de esta barrera (B en figura 3), bien de forma “natural” o provocada, permite la creación de un fibrocartílagos como respuesta biológica propia (figura 4, tomada de Weiss), que carece tanto de organización zonal como de una superficie articular verdadera, y por tanto con dificultad para soportar las demandas mecánicas necesarias.

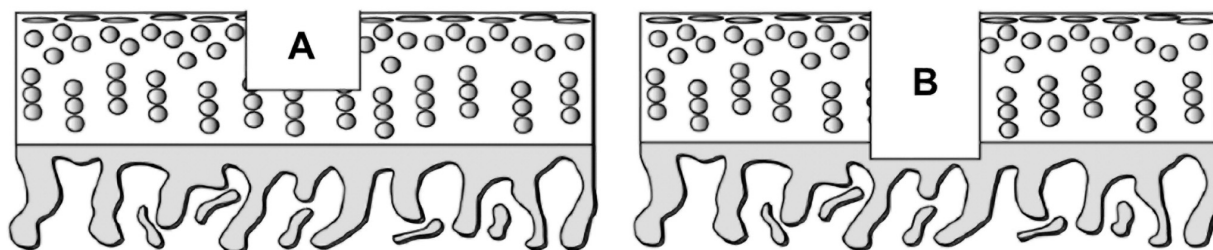


Figura 3. Tomado de Readman, S.N., Oldfield, S.F., Archer, C.W. Current strategies for articular cartilage repair. *European Cells and Materials*, 2005; 9: 23-32.

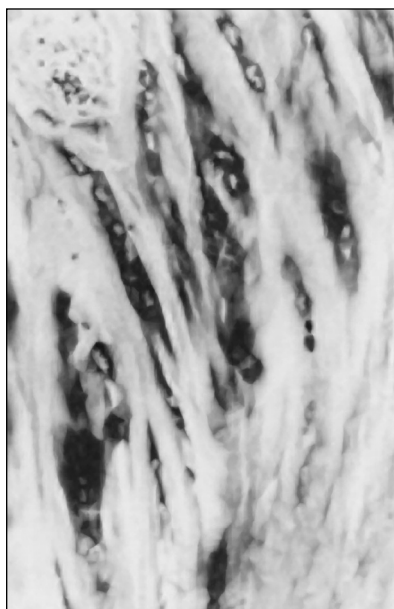


Figura 4. Tomado de Weiss.

La creación de este fibrocartílagos es posible gracias a la migración de células madre mesenquimales procedentes de la médula ósea, cuya reparación en un cierto plazo culmina en degeneración, formación de grietas y fibrilación en sus capas superficiales (Shapiro, 1993). La inestabilidad mecánica del

fibrocartílago termina por degradarlo, aunque no se tiene claro si es el entorno mecánico el que condiciona que las células madre se dispersen, proliferen, diferencien y mueran, sin cumplir el objetivo de la reparación eficaz.

El factor mecánico local parece ser el origen de este problema. Desde que en 1982 Salter y otros autores desarrollaron modelos experimentales en conejos y sugirieron que la actividad mecánica continua favorece la reparación del tejido, se ha tenido en cuenta este aspecto en la mayoría de los programas de rehabilitación posquirúrgicos, sin embargo son numerosos otros autores que han desarrollado modelos mecánicos basados en la hipótesis que relaciona el efecto físico también con la diferenciación celular, hecho que finalmente ha puesto en duda el beneficio mecánico en la reparación de las lesiones. Pueden consultarse los modelos desarrollados por Carter en 1988, Claes en 1999, Lacroix en 2002 o Gómez en 2004, por citar algunos.

Estos modelos pensados para ayudar a la ingeniería de los tejidos, permiten calcular los estímulos mecánicos dentro de la matriz extracelular de un tejido en regeneración. El control de la dispersión, proliferación, diferenciación y muerte de las células madre se explican por un sistema de ecuaciones bastante complejo.

Como muestra valga una de las ecuaciones desarrolladas por Kelly (2005) donde simula la dispersión celular de un determinado fenotipo si se asume la población celular de una determinada región:

$$\frac{dn^i}{dt} = D^i \nabla^2 n^i + P^i(S)n^i - K^i(S)n^i,$$

n : nº de células de un determinado fenotipo
 d : coeficiente de difusión para dicha célula
 $P^i(S)$: coeficiente de proliferación
 $K^i(S)$: índice de mortalidad celular

El modelo completo de Kelly puede utilizarse para ayudar a desarrollar una hipótesis que explique el proceso de degradación del fibrocartílago. El autor lo hace afirmando que el tejido hialino inicial de la superficie articular es mecánicamente de inferior calidad y no puede proteger al fibroblasto diferen-

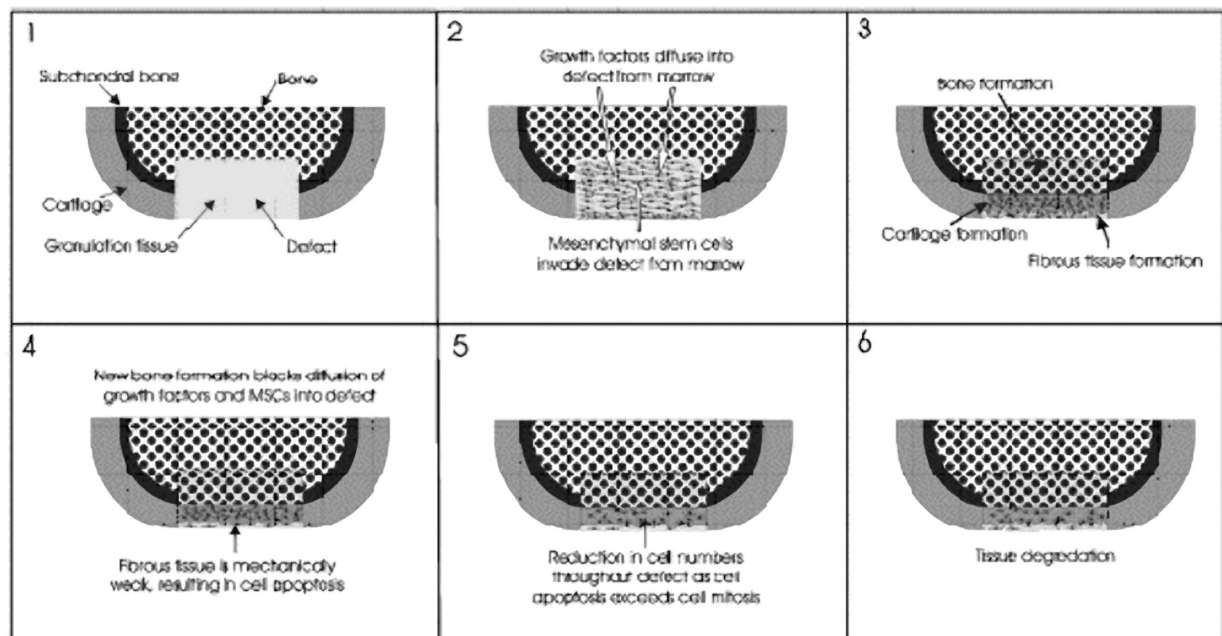


Figura 5. Tomado de Kelly, D.J.; Prendergast, P.J. Mechano-regulation of stem cell differentiation and tissue regeneration in osteochondral defects, 2005; 38 (7): 1413-1422.

ciado, ocasionando su muerte. Esta muerte no impide la capacidad proliferativa por debajo de la lesión, pero como la “respuesta curativa” en forma de generación ósea progresiva, la formación de esta barrera biológica por producción osteogénica impide nueva migración de células madre al exterior, al mismo tiempo que obstaculiza la difusión de factores de crecimiento en la lesión. Es un suicidio celular por proliferación que el autor lo grafica en la figura 5.

El uso de modelos permite también la simulación de la reparación natural (figura 6) pudiendo predecir cómo un soporte estructural afecta a la recuperación, incluso lanzando hipótesis respecto a la reducción de la permeabilidad de la matriz.

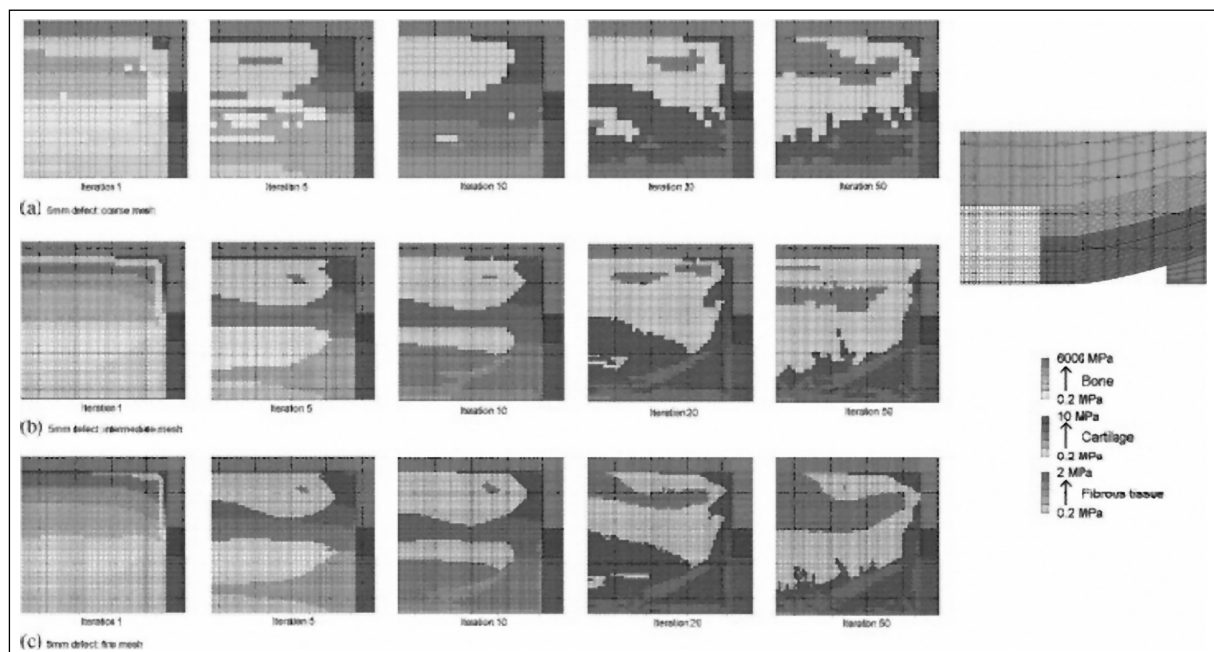


Figura 6. Tomado de Kelly, D.J.; Prendergast, P.J. Mechano-regulation of stem cell differentiation and tissue regeneration in osteochondral defects, 2005; 38 (7): 1413-1422.

Esta patogénesis que relaciona a la célula madre no madura con la creación de fibrocartílago se basa en el hallazgo de dichas células en los focos osteocondríticos. Alsalameh (2004) habla de una programación inadecuada de las células progenitoras junto al adelantamiento de la anormal diferenciación de las células madre por la existencia de mediadores inflamatorios como la citoquina, IL-1 y factor de necrosis tumoral, los cuales podrían también estar involucrados en la calcificación aberrante de la matriz cartilaginosa, y por tanto en la definición del fibroblasto.

LA POTENCIALIDAD DE LA CÉLULA MADRE

El importante hallazgo de células no diferenciadas en la superficie del cartílago supone un avance en el tratamiento futuro de la patología condral, a pesar de que no se debe abandonar la idea de utilizar células dependientes de otros tejidos. Los estudios de Dowthwaite en 2004 sobre células progenitoras aisladas de la superficie articular a través de su afinidad por la fibronectina (figura 7) han permitido iniciar una nueva línea de investigación técnicamente más viable.

La célula madre tiene la capacidad de regenerarse a sí misma y reparar el tejido dañado pudiendo distinguir entre algunos de ellos (tendón, hueso, cartílago, grasa o músculo), hecho que se conoce por el uso de marcadores específicos. En la mañana de la presentación de esta ponencia se ha presentado en los foros científicos a través de su publicación en la revista *Nature* (número 44 de 22 de junio de

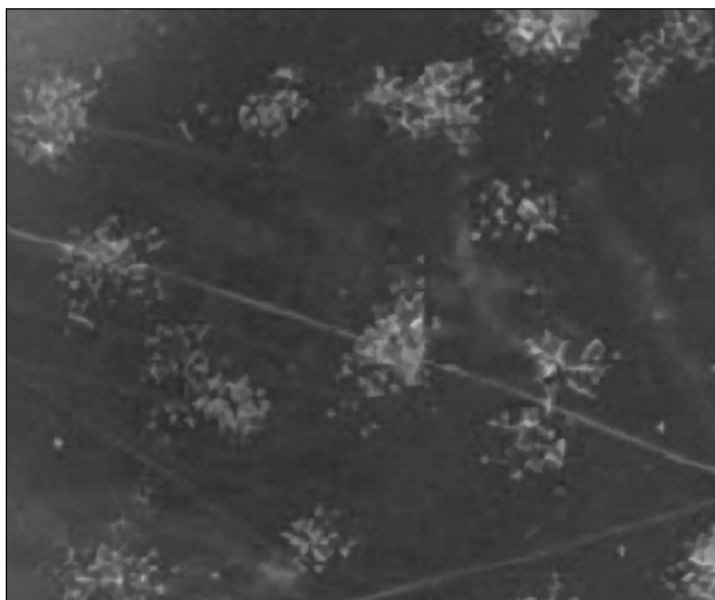


Figura 7. Tomado de Dowthwaite, G.P., Bishop, J.C., Readman, S.N., Khan, I.M., Rooney, P., Evans, D., Haughton, L., Bayram, Z., Boyer, S., Thomson, B., Wolfe, M.S., Archer, C.W. The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population. Journal of Cell Science, 2004; 117: 889-897.

2006) la identificación de una molécula que resulta responsable de la pluripotencialidad de las células madre. Silva, Chambers, Pollard y Smith, A., de la Universidad de Edimburgo, la han denominado “Nanog”. Un gran hallazgo que requiere ser valorado convenientemente tras su estudio detallado.

Conocemos que la potencialidad celular es indiferente de su origen, pues con una técnica de cultivo adecuada se ha conseguido diferenciación osteocondral con aquellas extraídas de médula ósea, si bien el futuro se orienta en la actualidad hacia las células progenitoras derivadas de la membrana sinovial desde que Nishimura en 1999 y posteriormente De Bari en 2001 publicaran características de su multipotencialidad.

Este último autor, junto a otros colaboradores de la Universidad de Leuven (Bélgica) aislaron células madre mesenquimales de la membrana sinovial humana cultivándolas con éxito y diferenciándolas a condrocitos (figura 8), osteocitos (figura 9) y adipocitos (figura 10), e incluso observaron alguna diferenciación miogénica aislada (figura 11).

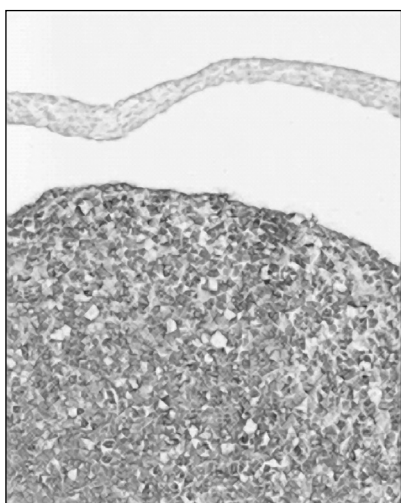


Figura 8.

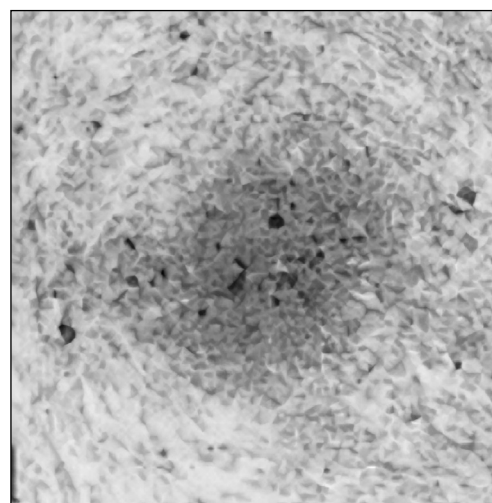


Figura 9.

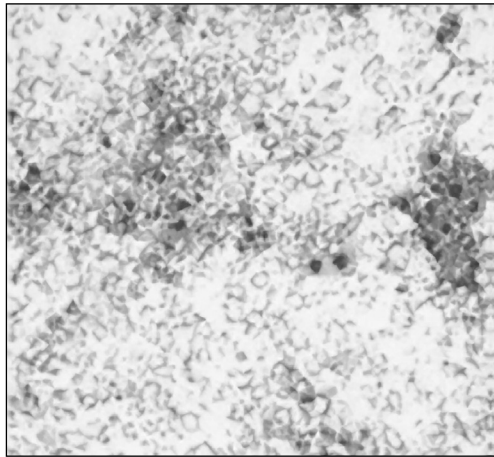


Figura 10.

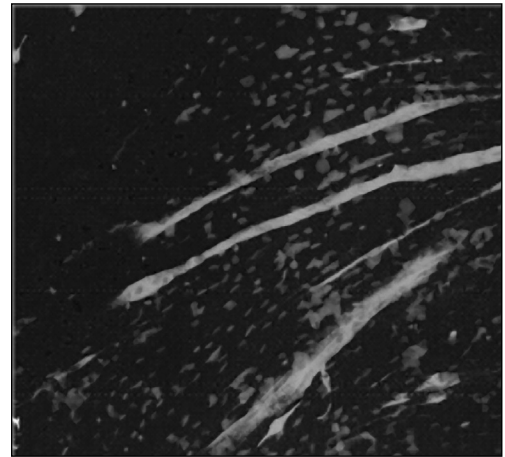


Figura 11.

Tomado de De Bari, C., Dell'Accio, F., Tylzanowski, P., Luyten, F.P. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis & Rheumatism*, 2001; 44 (8): 1928-1942.

Recientemente Yokohama (2005) ha demostrado su capacidad de cultivo en diferentes medios, con gran eficacia cuando se realiza tras 21 días, en gel de colágeno (figura 12), aunque carente de la estructura biológica necesaria para la ulterior adaptación al espacio lesionado, motivo por el que cobra especial importancia la técnica y medios de cultivo que utilizan matrices estructuradas.

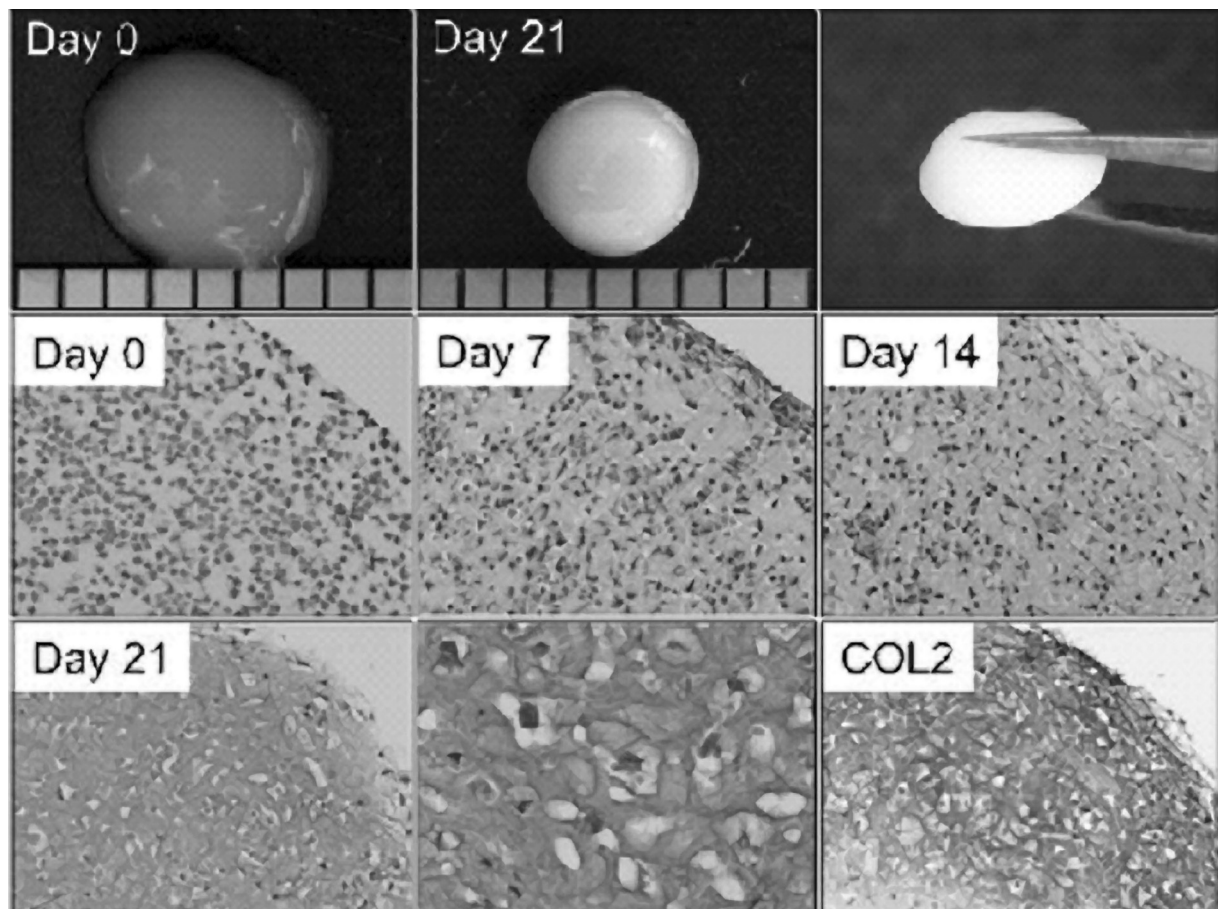


Figura 12. Tomado de Yokoyama, A., Sekiya, I., Miyazaki, K., Ichinose, S., Hata, Y., Muneta, T. In vitro cartilage formation of composites of synovium-derived mesenchymal stem cells in collagen gel. *Cell Tissue and Research*, 2005; 322: 289-298.

CULTIVOS DE CÉLULAS MADRE

No debemos olvidarnos que cualquier degeneración condral, bien traumática o congénita, está sujeta al potencial biológico de curación, y que dicho potencial podemos trasladarlo “in vitro”.

El cultivo “in vitro” se fundamenta en la utilización de mallas biocompatibles y bioactivas que favorezcan la diferenciación y maduración celular, motivo por el que resulta una de las líneas de investigación mas sugerentes e interesantes en la biorreparación del cartílago lesionado.

Tuli (2003) publicó una recopilación de técnicas de cultivo, ya desfasada. Así sólo hace 3 años que se pone en duda la efectividad de los biopolímeros basados en ácido hialurónico y colágeno, no por los excelentes resultados de cultivo, sino por los problemas de inconsistencia e inmunológicos de numerosos casos, motivo por el que se han probado polímeros sintéticos como PGA, PLA, PLGA y TGF-1). El autor abre el camino a la combinación de la terapia génica con la ingeniería tisular para solventar los inconvenientes posteriores para la correcta adaptabilidad a la zona lesionada.

Las diferentes estrategias de cultivo no son nuevas, pues ya en 1960 Holtzer cultivo “in vitro” condrocitos en placas 3D de Agar, extraídos de ratas y conejos, resultando uno de los puntos de interés científico mas relevantes para al utilización de células madre en la reparación condral. En la tabla siguiente se pueden apreciar algunas técnicas recientes de cultivo utilizadas por sus autores.

Sekiya	2004	Proteína morfogenética ósea, sola o combinada (figura 13)
Bachmann	2004	Colágeno I y III
Dowthwaite	2004	DAPT
Redman	2005	Hyalograft C (ac. Hialurónico y colágeno)
Penick	2005	Colágeno I, II y X
Yokohama	2005	Gel de colágeno

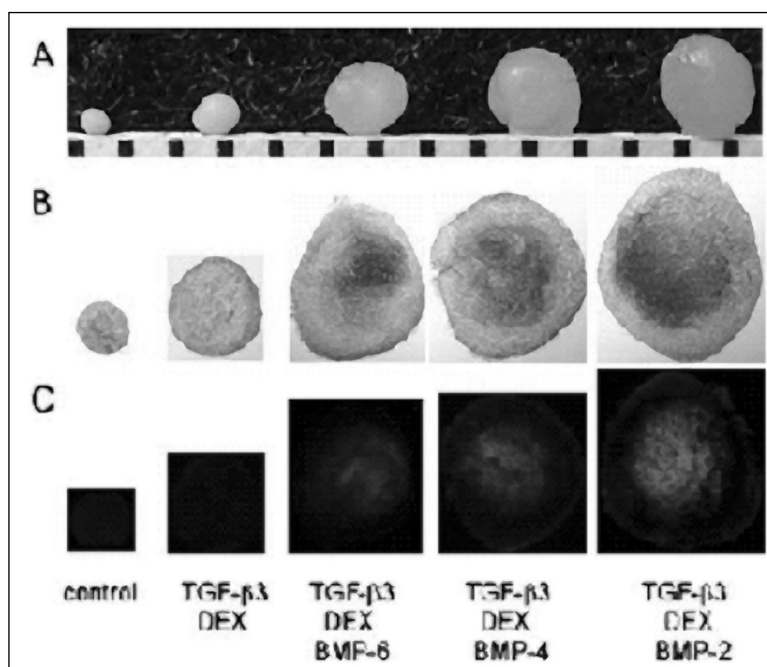


Figura 13. Tomado de Sekiya, I., Larson, B.L., Vuoristo, J.T. Comparison of effect of BMP-2, -4, and -6 on in vitro cartilage formation of human adult stem cells from bone marrow stroma. Cell Tissue Res, 2005; 320: 269-276.

Nos detendremos en algunos de ellos por el significado biológico de los resultados:

- a) Yokohama, 2005: consiguió un cultivo de 7 mm x 5 µm en 21 días cultivado en gel de colágeno con células madre de membrana sinovial, aunque su falta de matriz le hace inviable para su aplicación. En la figura 14 se observa el cultivo y la sección perpendicular del mismo.

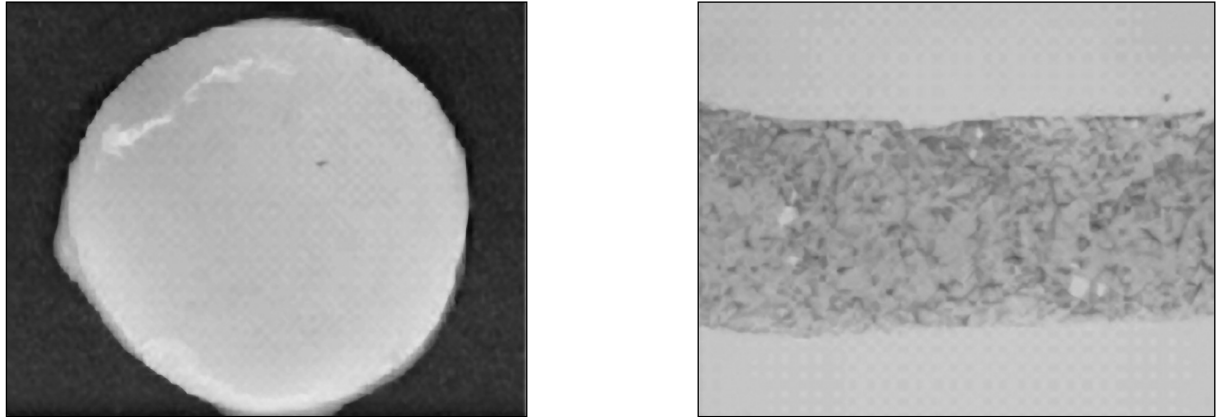


Figura 14. Tomado de Yokoyama, A., Sekiya, I., Miyazaki, K., Ichinose, S., Hata, Y., Muneta, T. In vitro cartilage formation of composites of synovium-derived mesenchymal stem cells with collagen gel. *Cell Tissue and Research*, 2005; 322: 289-298.

- b) Dowthwait, 2004: posibilitó el uso de células madre de la superficie articular, aunque con debilidad estructural con algunos medios de cultivo, como ocurrió con el uso de DAPT. En la figura 15 se aprecia, señaladas con flechas, las regiones hipodensas ineficaces con comparación con cultivos con ausencia de este medio (E).

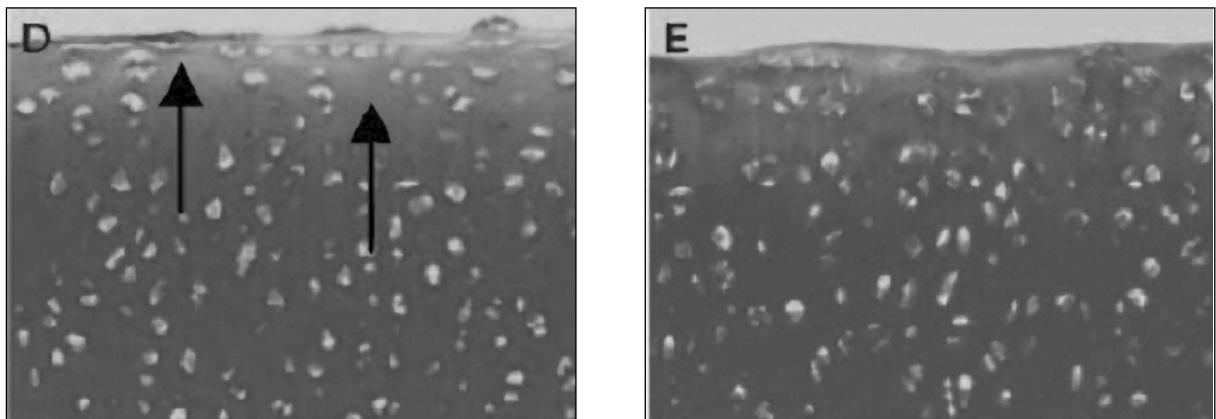


Figura 15. Tomado de Dowthwaite, G.P., Bishop, J.C., Readman, S.N., Khan, I.M., Rooney, P., Evans, D., Haughton, L., Bayram, Z., Boyer, S., Thomson, B., Wolfe, M.S., Archer, C.W. The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population. *Journal of Cell Science*, 2004; 117: 889-897.

- c) Penick, 2005: cuantificó las características de los cultivos de células madre de médula ósea a través de las concentraciones de DNA y glucosaminoglicanos y dio un paso más en las técnicas de dichos cultivos con la utilización de placas. El análisis de las cualidades histológicas e inmunológicas de los resultados, asociado a la reducción de costes, presenta su técnica como una de las más interesantes.

EL IMPLANTE

Es otra de las áreas de investigación con mayor futuro, pues como señalamos anteriormente la opción de las perforaciones quirúrgicas con el objetivo de abrir una puerta para las células progenitoras, no ofrece buenos resultados a medio plazo.

El implante autólogo de cartílago derivado de células madre mesenquimales de médula ósea es una importante alternativa de futuro, si bien por los aspectos mecánicos responsables de una maduración insuficiente, que provocan falta de retención del trasplante, se está imponiendo la técnica del Implante de Matriz Inducida consistente en la colocación de un injerto laminar superficial que permite la colocación del cultivo de condrocitos sobre la malla de colágeno I y III (diagrama de Readman en la figura 16) utilizando fibrina como “adhesivo”.

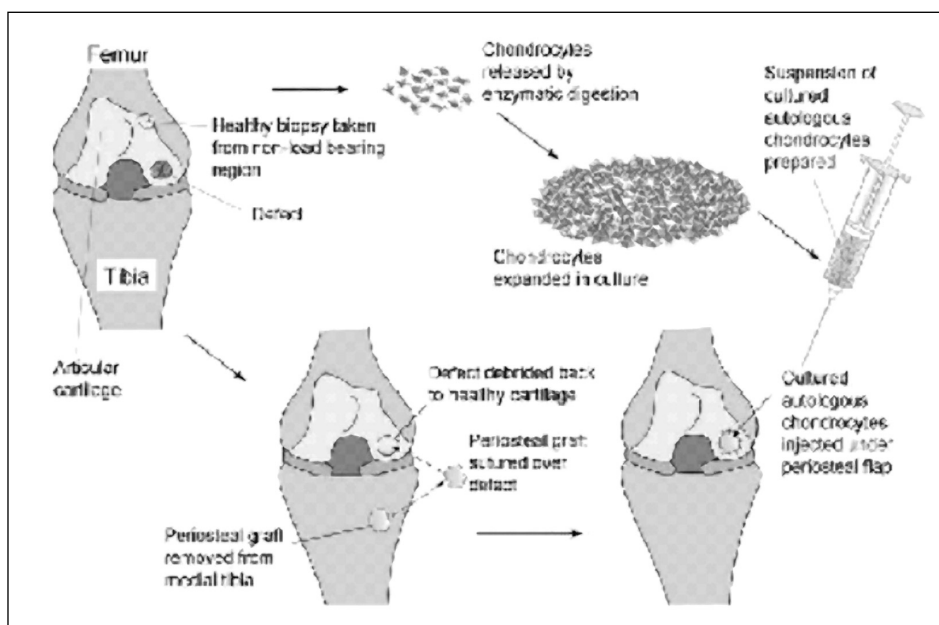


Figura 16. Tomado de Readman, S.N., Oldfield, S.F., Archer, C.W. Current strategies for articular cartilage repair. *European Cells and Materials*, 2005; 9: 23-32.

En la actualidad se trabaja en la estimulación de estos cultivos a través de factores de crecimiento plaquetarios. Guillén y colaboradores realizaron cultivos e implantes con buenos resultados en la integración tanto circundante como a la lámina perióstica viva, quedándonos el interrogante sobre el porcentaje de participación de los factores de crecimiento.

Un paso más en la evaluación clínica de los resultados obtenidos a través de implantes autólogos con matriz inducida fue ofrecido por Bachmann hace poco más de un año cuando realizó el seguimiento a través de la imagen captada por RMN. Utilizando cocientes de señal que permitieron determinar la intensidad de la misma, encontró una mejora en el equilibrio de la zona implantada y su vecindad (figura 17). Los valores cuantificados de la señal RMN pasaron de 21 a 10 en 3D y de 26 a 9 en secuencias T2 un año después de la intervención. La apreciación de la ocupación de la zona lesionada pasó del 40% a los 6 meses al 85% al año, encontrándose a los dos años una remisión completa en 17 de los 27 casos estudiados.

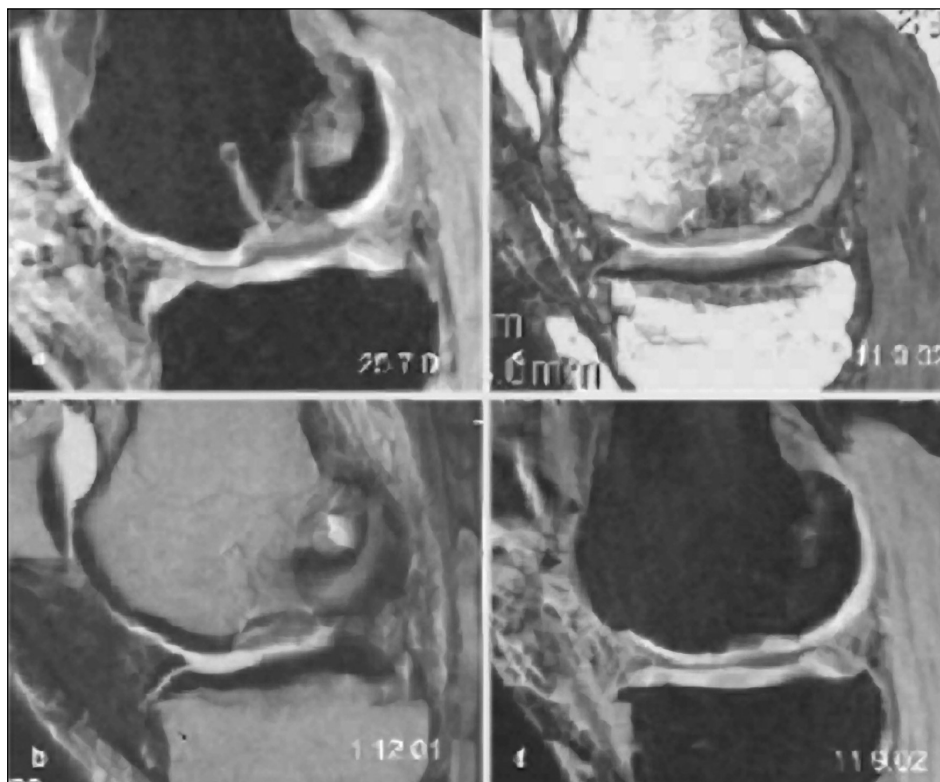


Figura 17. Tomado de Bachmann, G., Basad, E., Lommel, D., Steinmeyer, J. Die MRT in der verlaufskontrolle nach matrixgestützter autologer chondrozytenimplantation (MACI®) und mikrofrakturierung. Radiologe, 2004; 44: 773-782.

UN PROYECTO PARA EL DEPORTE

Durante el presente año un grupo de investigadores de diferentes Universidades de Andalucía, señalados en la tabla siguiente asumieron la alternativa prometedora de las células madre, tanto embrionaria como adulta, en el trasplante de cartílago y con la intervención clínica de la afectación condral.

Juan Antonio Marchal	Univ. de Jaén	Macarena Perán Quesada	Univ. de Granada
Fernando Rodríguez Serrano	Univ. de Jaén	Paulino Padial Puche	Univ. de Granada
Antonio Martínez Amat	Univ. de Jaén	Octavio Caba Pérez	Univ. de Granada
Houria Boulaiz	Univ. de Jaén	Celia Vélez Fernández	Univ. de Almería
Antonia Aránega Jiménez	Univ. de Granada	Consolación Melguizo Alonso	Univ. de Almería
José Carlos Prados Salazar	Univ. de Granada	Delfín Galiano Orea	Univ. Pablo de Olavide
Esmeralda Carrillo Delgado	Univ. de Granada		

Con la ayuda del Consejo Superior de Deportes se inicia hace escasos meses el proyecto titulado *Optimización de las condiciones y medios de cultivo de células madre con finalidad bio-reparadora de microlesiones osteocondrales en deportistas de alto nivel.*

Los ambiciosos objetivos iniciales hacen referencia al repaso del tema realizado hasta ahora:

- Optimizar las condiciones de cultivo “in vitro” desde células HS181 (Figura 18) y Células mesenquimales

- Determinación de factores de diferenciación condrocítica
- Análisis de marcadores celulares específicos para cada uno de los cultivos
- Estudio de la calidad de los condrocitos
- Determinación del soporte tridimensional más adecuado para la adherencia, crecimiento y diferenciación. Posibilidad de implantación
- Estudio comparativo entre células HS181 y Células mesenquimales

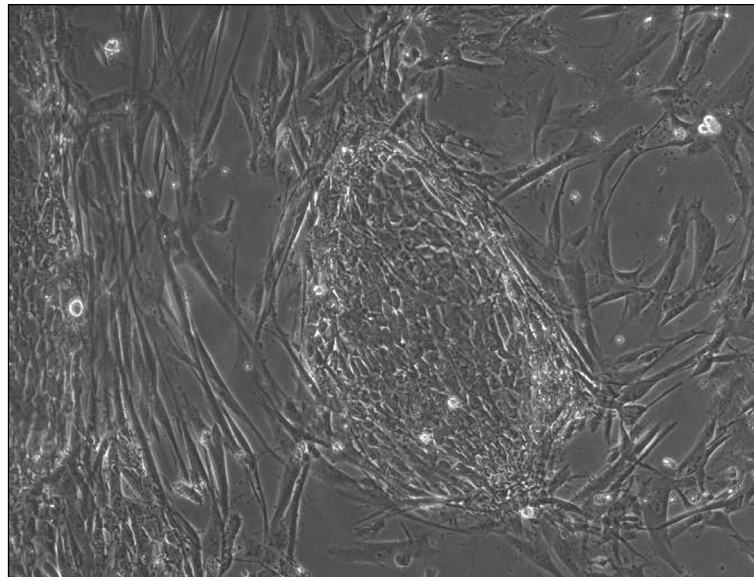


Figura 18. Células madre embrionarias humanas. Línea HS181 del Instituto Karolinska de Estocolmo.

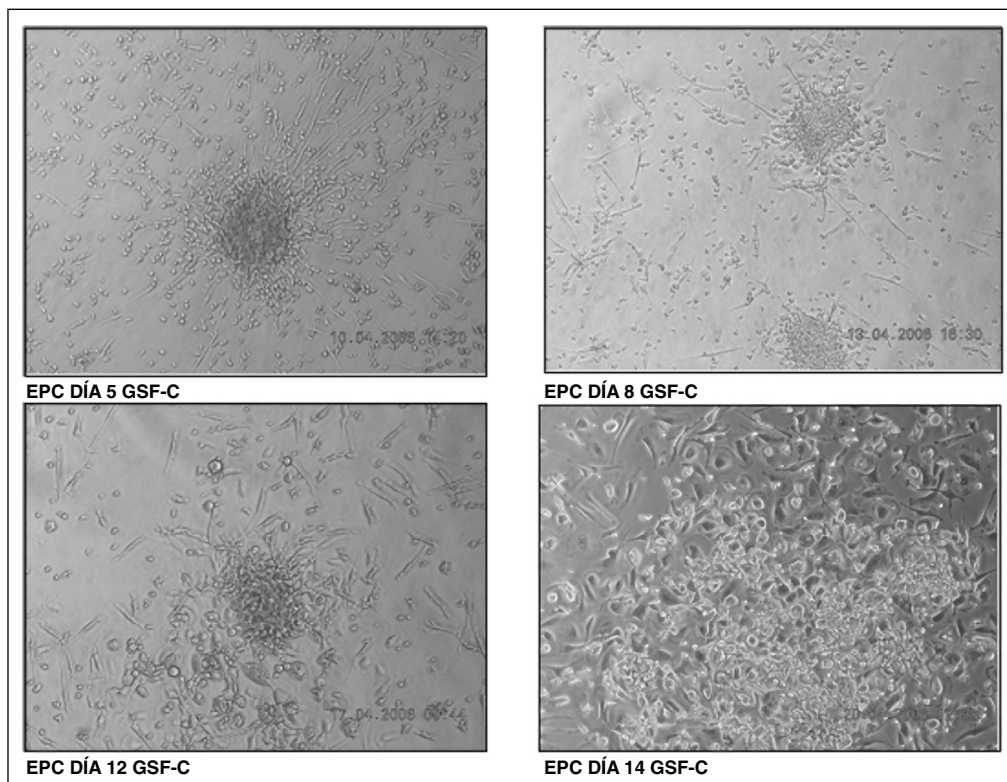


Figura 19. Optimización y secuencia de cultivo durante 20 días (Grupo de Marchal. Junio, 2006).

Inicialmente los estudios dirigidos por Marchal se encuentran en la fase de optimización de los cultivos. La secuencia metodológica parte del procesamiento celular con los factores de crecimiento de colonias utilizados en transplantes de médula ósea. La optimización y puesta a punto de las mejores condiciones de aislamiento de células circulantes y su expansión durante 22 días han encontrado los excelentes resultados que se pueden observar en la figura 19.

Inevitablemente el cultivo debe acompañarse de la caracterización de la estirpe celular, bien por su determinación a través de microscopio o mediante el marcaje de anticuerpos específicos frente a antígenos de superficie, y por tanto partiendo de la seguridad de contar con células madre mesenquimales y no otras. A la finalización de esta presentación se ha iniciado la segunda fase de diferenciación condrocítica.

BIBLIOGRAFÍA

- BACHMANN, G., BASAD, E., LOMMEL, D., STEINMEYER, J. Die MRT in der verlaufskontrolle nach matrixgestützter autologer chondrozytenimplantation (MACI®) und mikrofrakturierung. *Radiologe*, 2004; 44: 773-782.
- CARTER, D.R., BLENMAN, P.R., BEAUPRÉ, G.S. Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing. *Journal of Orthopaedic Research*, 1988; 7: 398-407.
- CLAES, L.E., HEIGELE, C.A. Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *Journal of Biomechanics*, 1999; 32: 255-256.
- DE BARI, C., DELL'ACCIO, F., TYLZANOWSKI, P., LUYTEN, F.P. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis & Rheumatism*, 2001; 44 (8): 1928-1942.
- DOWTHWAITE, G.P., BISHOP, J.C., READMAN, S.N., KHAN, I.M., ROONEY, P., EVANS, D., HAUGHTON, L., BAYRAM, Z., BOYER, S., THOMSON, B., WOLFE, M.S., ARCHER, C.W. The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population. *Journal of Cell Science*, 2004; 117: 889-897.
- GÓMEZ, M.J., GARCÍA, J.M., KLUIPER, J.H., DOBLARÉ, M. A computational model of bone fracture healing. In: Middleton, J. (Ed.), *Proceeding of the 6th International Conference on Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, CD Rom.
- GUILLÉN, M.I., MIRABET, V., SOPENA, J., FERNÁNDEZ, P., SEGURA, P., CORPA, J.M. Rediferenciación de condrocitos en plasma rico en factores de crecimiento plaquetarios para condroplastia articular. *Patología del aparato locomotor*, 2005; 3 (1): 13-23.
- KELLY, D.J.; PRENDERGAST, P.J. Mechano-regulation of stem cell differentiation and tissue regeneration in osteochondral defects, 2005; 38 (7): 1413-1422.
- LACROIX, D., PRENDERGAST, P.J. Biomechanical model of simulated tissue differentiation and bone regeneration application of fracture healing. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 2002; 40: 14-21.
- NISHIMURA, K., SOLCHAGA, L.A., CAPLAN, A.I., YOO, J.U., GOLBERG, V.M., JOHNSTON, B. Chondroprogenitor cells of synovial tissue. *Arthritis & Rheumatism*, 1999; 42: 2631-2637.
- PENICK, K.J., SOLCHAGA, L.A., WELTER, J.F. High-throughput aggregate culture system to assess the chondrogenic potential of mesenchymal stem cells. *Biotechniques*, 2005; 39 (5): 687-691.

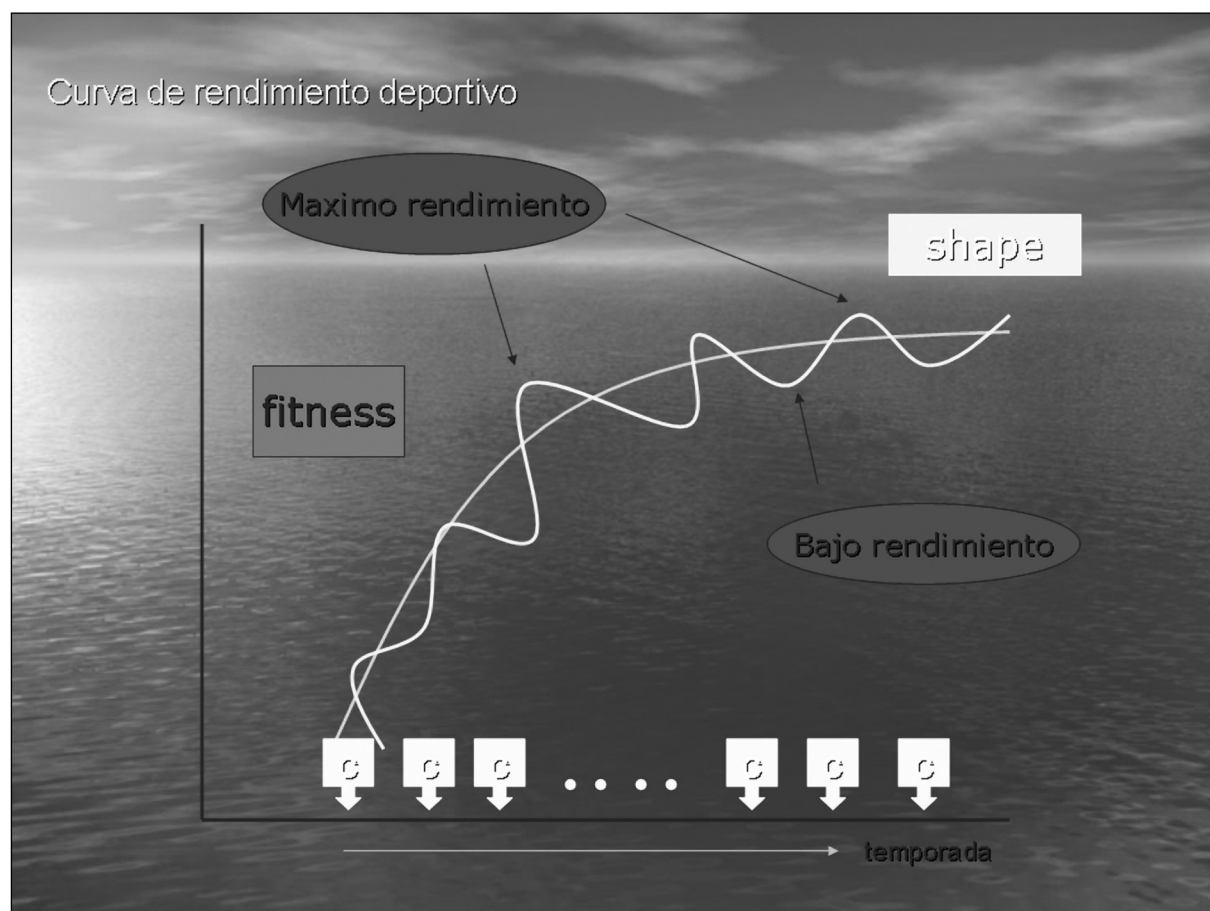
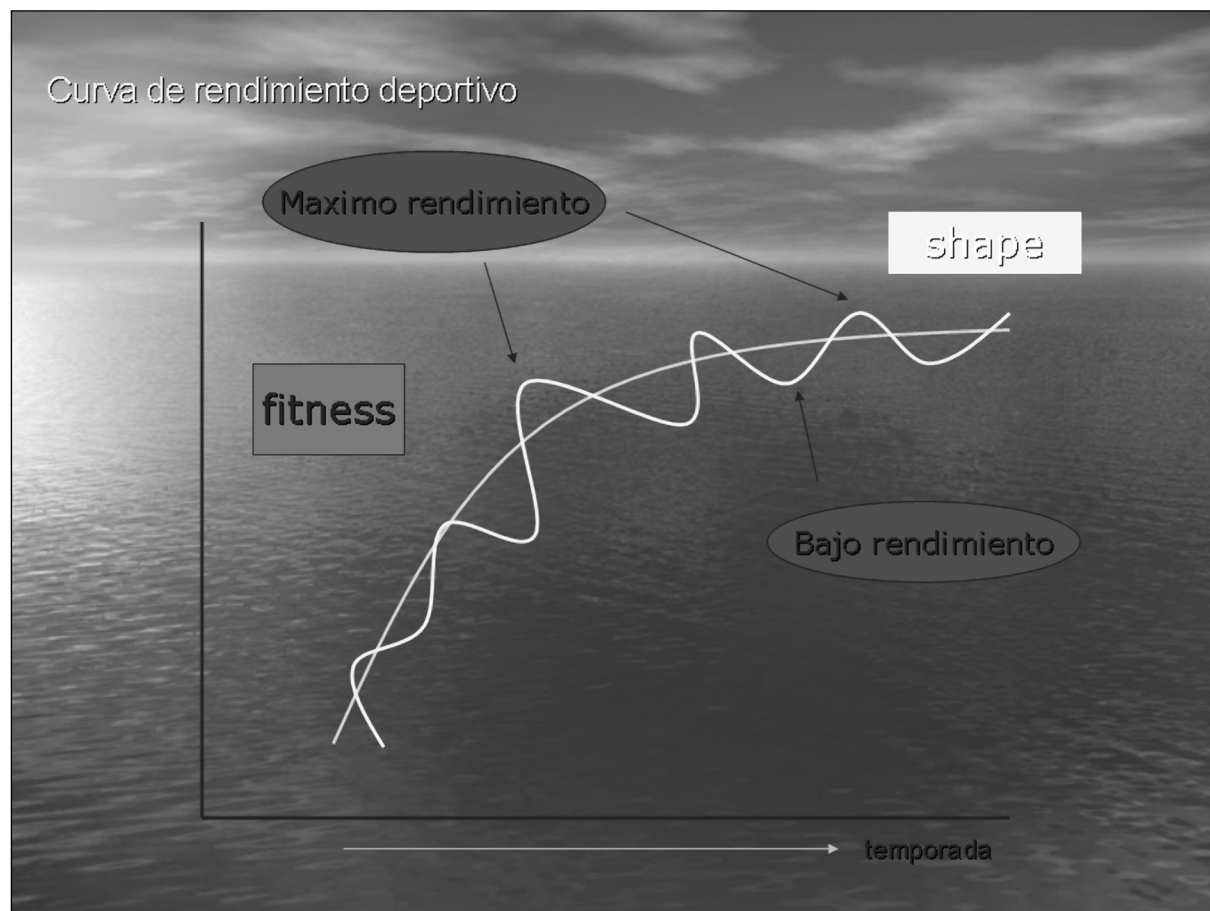
- READMAN, S.N., OLDFIELD, S.F., ARCHER, C.W. Current strategies for articular cartilage repair. *European Cells and Materials*, 2005; 9: 23-32.
- SALTER, R.B., MINISTER, R.R., CLEMENTS, N., BOGOCH, E., BELL, R.S. Continuous passive motion and the repair of full-thickness articular cartilage defects – a one-year follow-up. *Orthopaedics Transactions*, 1982; 7: 266-267.
- SEKIYA, I., LARSON, B.L., VUORISTO, J.T. Comparison of effect of BMP-2, -4, and -6 on in vitro cartilage formation of human adult stem cells from bone marrow stroma. *Cell Tissue Res*, 2005; 320: 269-276.
- SHAPIRO, F., KOIDE, S., GLIMCHER, M.J. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1993; 75: 532-533.
- SILVA, J., CHAMBERS, I., POLLARD, S., SMITH, A. Nanog promotes transfer of pluripotency after cell fusion. 2006; 44: 997-1001.
- TULI, R., LI, W., TUAN, R.S. Current state of cartilage tissue engineering. *Arthritis Res Ther*, 2003; 5: 235-238.
- YOKOYAMA, A., SEKIYA, I., MIYAZAKI, K., ICHINOSE, S., HATA, Y., MUNETA, T. In vitro cartilage formation of composites of synovium-derived mesenchymal stem cells with collagen gel. *Cell Tissue and Research*, 2005; 322: 289-298.

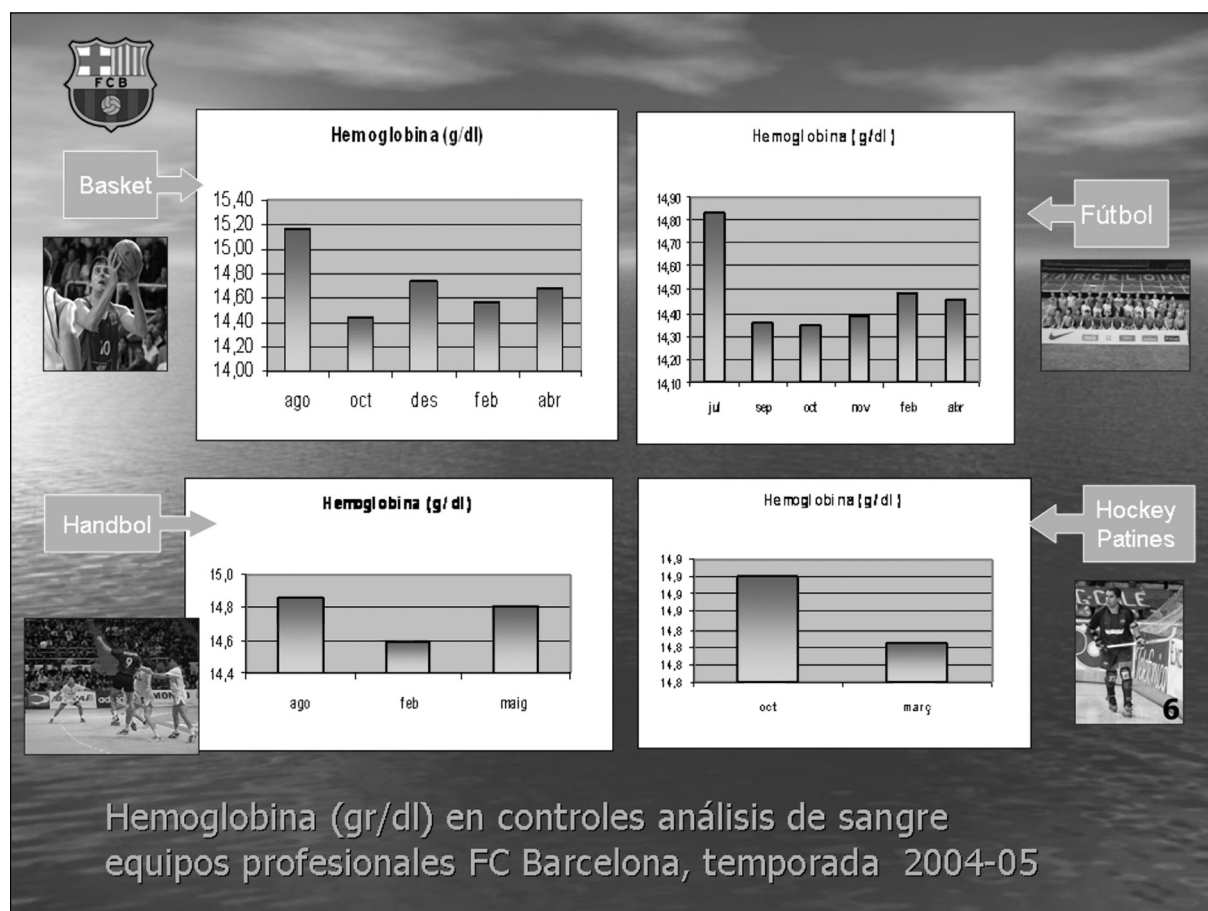
**ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA
CARDÍACA (VCF) EN EL CONTROL Y SEGUIMIENTO
DEL DEPORTISTA**

PONENTE:

DR. GIL RODAS FONT

SERVICIOS MÉDICOS DEL F.C. BARCELONA
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE HOCKEY HIERBA





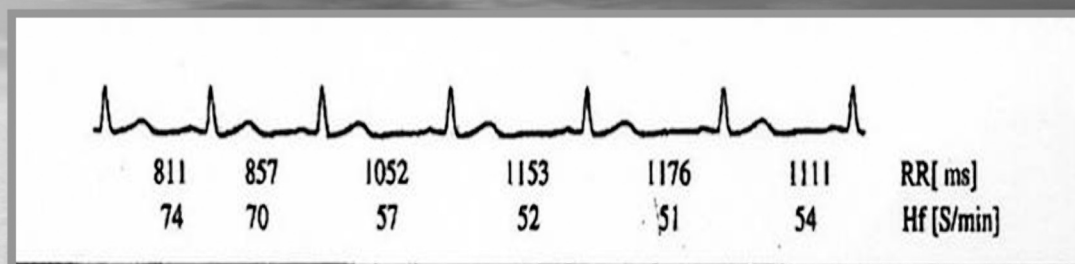
Índice

- ✓ Definición , conceptos y Técnica de estudio de la VFC
- ✓ 2003:
 - Estudios básicos en relación al ejercicio físico
 - En pacientes VIP's para objetivar estados de estrés
 - En deportistas objetivar estados de adaptación y fatiga
- ✓ 2004:
 - Estudio comparativo con Polar S810i
 - Deportistas con estrés psico-emocional
 - Estudio de identidad en hermanos gemelos
- ✓ 2005:
 - Estudio pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica
 - Control diario carga de trabajo en primer equipo del Barça
 - Últimas investigaciones: hipoxia, genética, sobreentrenamiento

Definición de VFC:

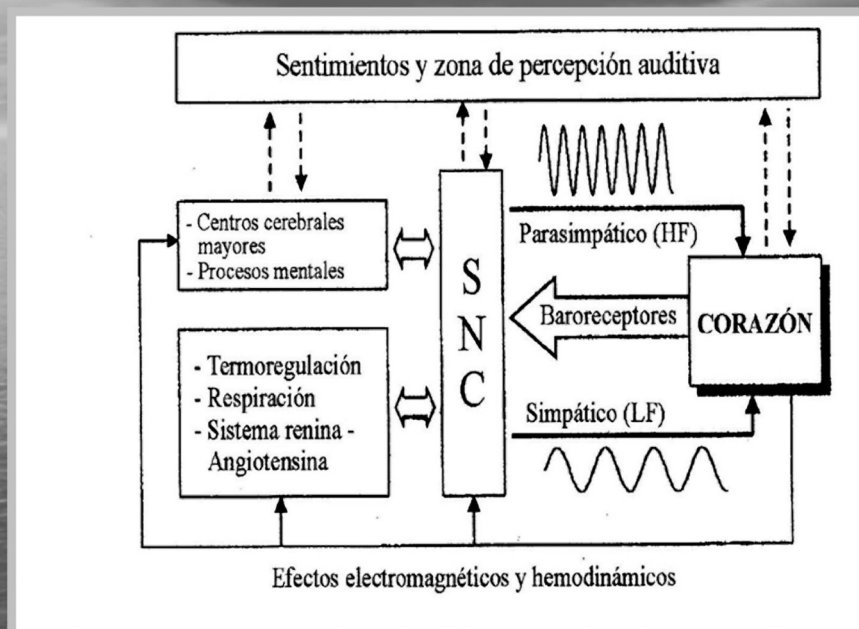
Representa la variación u oscilación de la frecuencia del latido cardíaco durante un Período de medición definido (hasta 24 h), en un análisis de períodos cardíacos consecutivos.

Es un valor de medición de la actividad neurovegetativa y de la función del S. Nervioso Autónomo del Corazón.



Ejemplo de ECG en reposo durante 6 intervalos RR.

RR (ms): duración del período cardíaco en milisegundos.
Hf (S/min): frecuencia cardíaca.



moduladores de la VFC (según Mc Craty y cols, 1997)



128 segundos

Nuevo sistema de registro de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC)

OmegaWave System
Oregon, USA

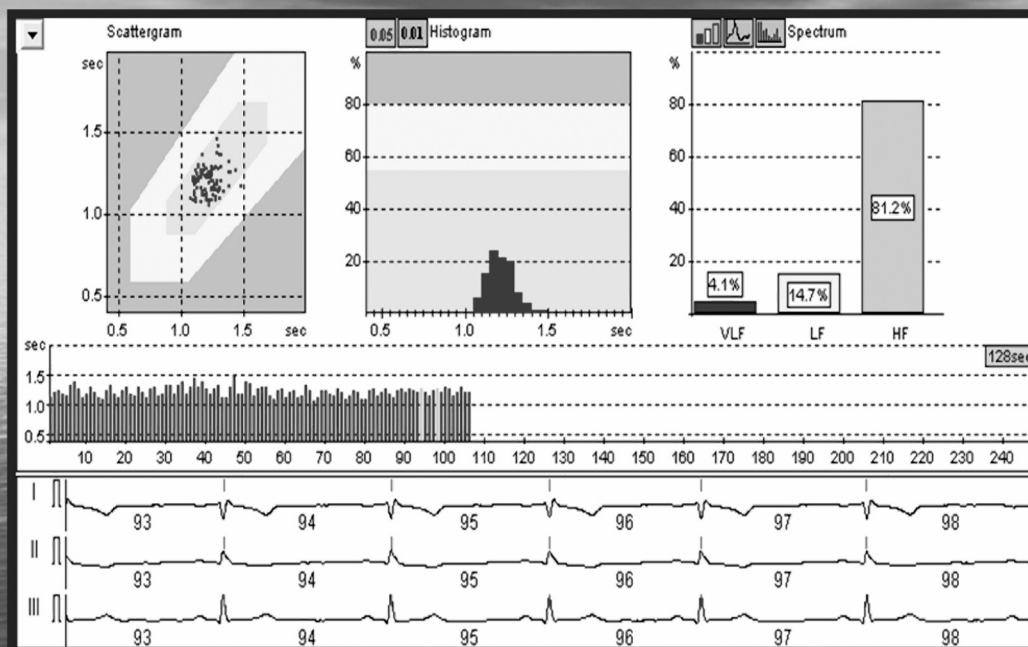


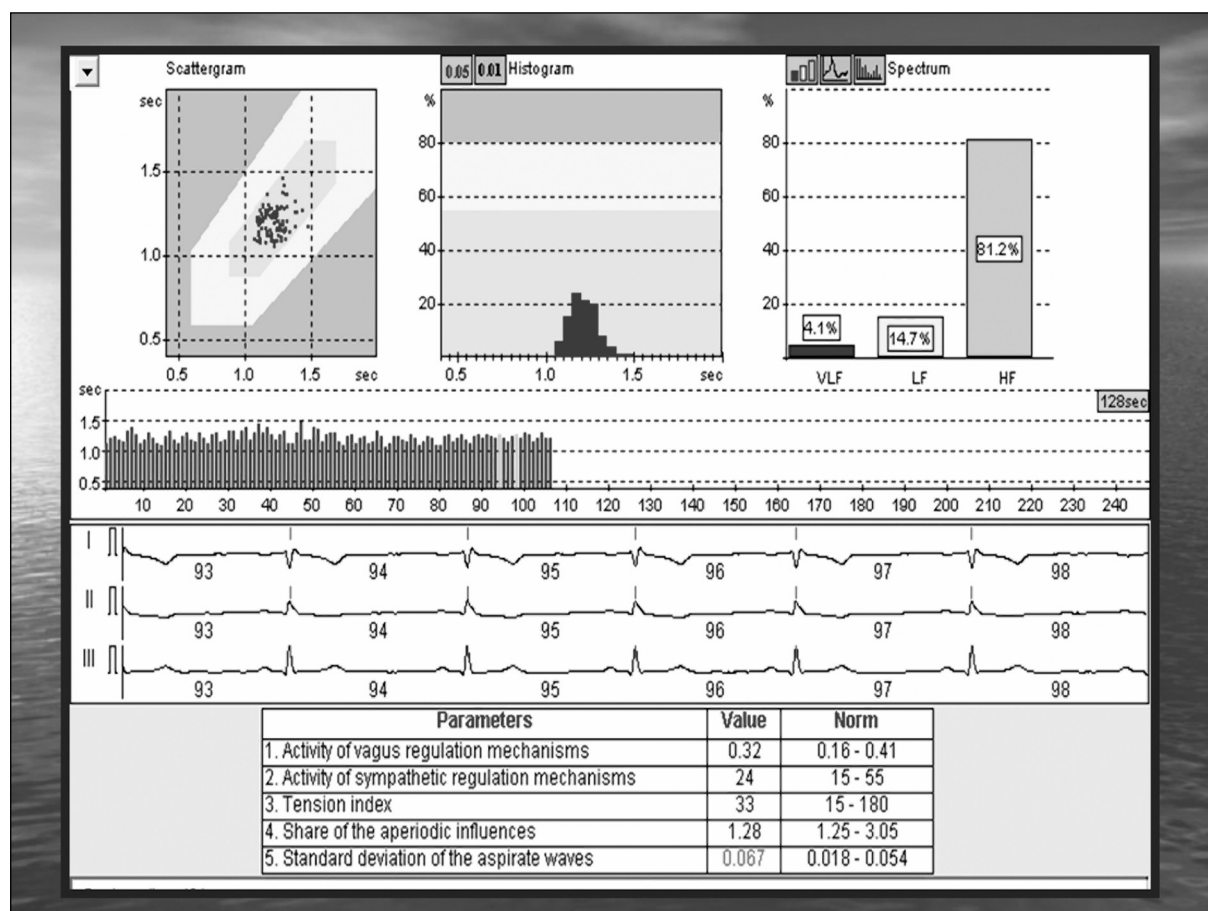
Que valora ?

Tono del SN Parasimpático

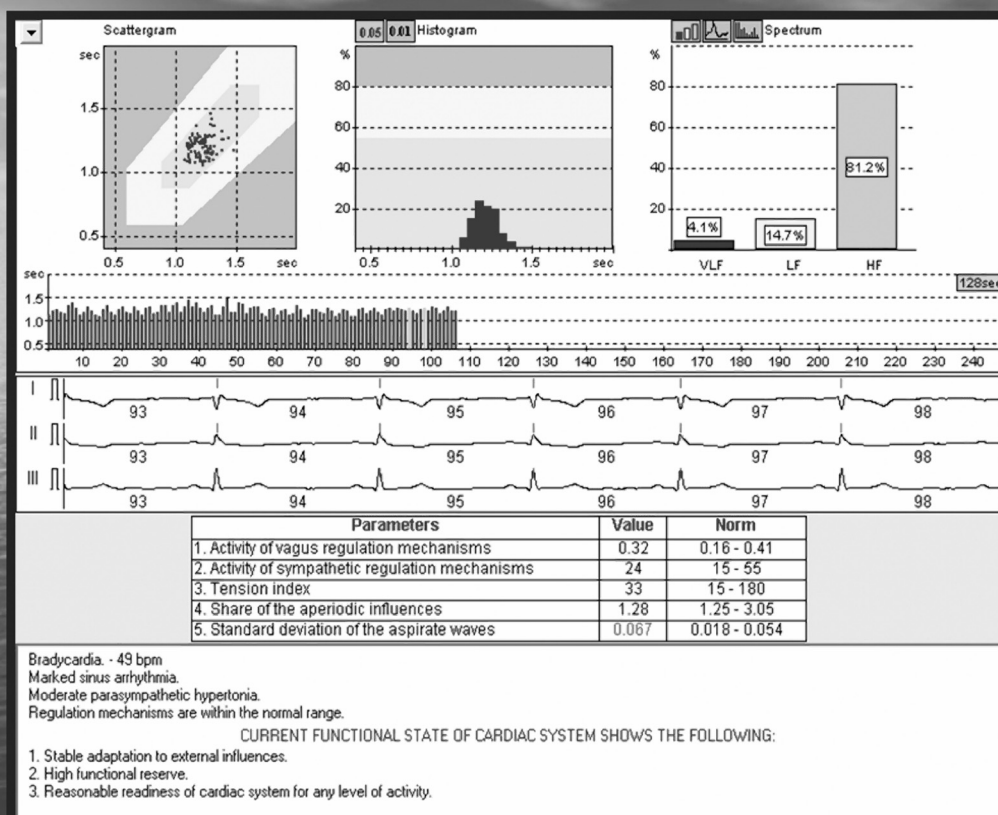
Tono del SN Simpático

Índice tensional (TS/TP)

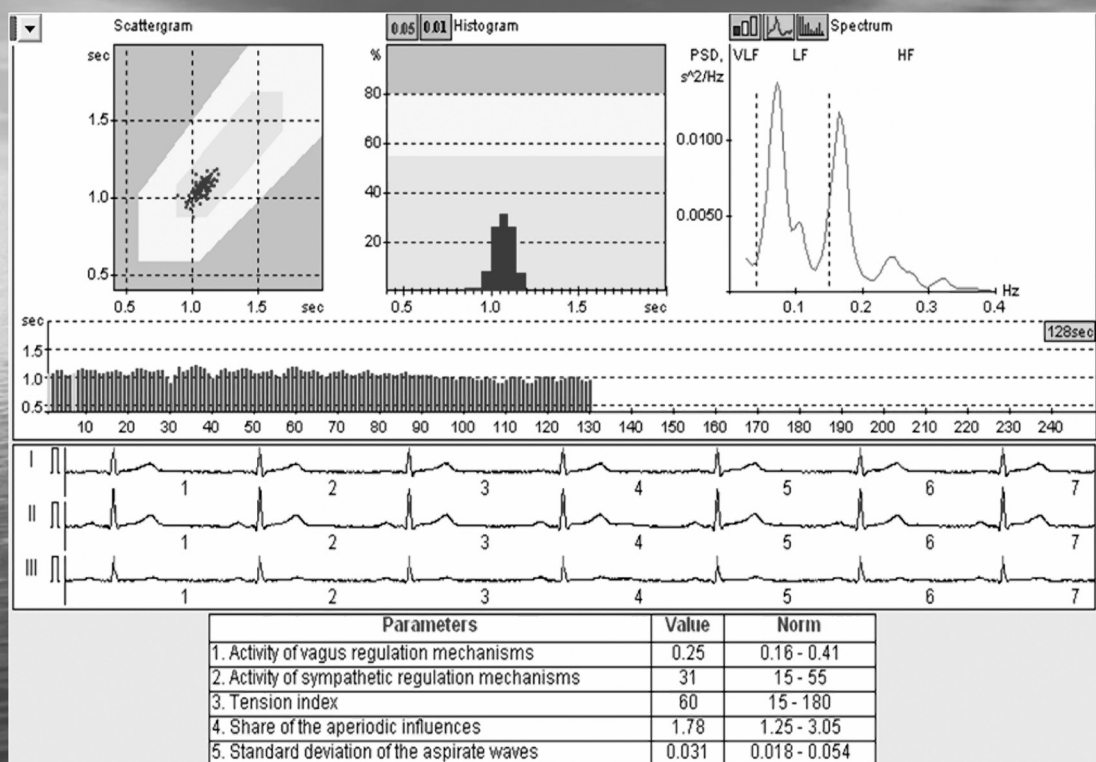




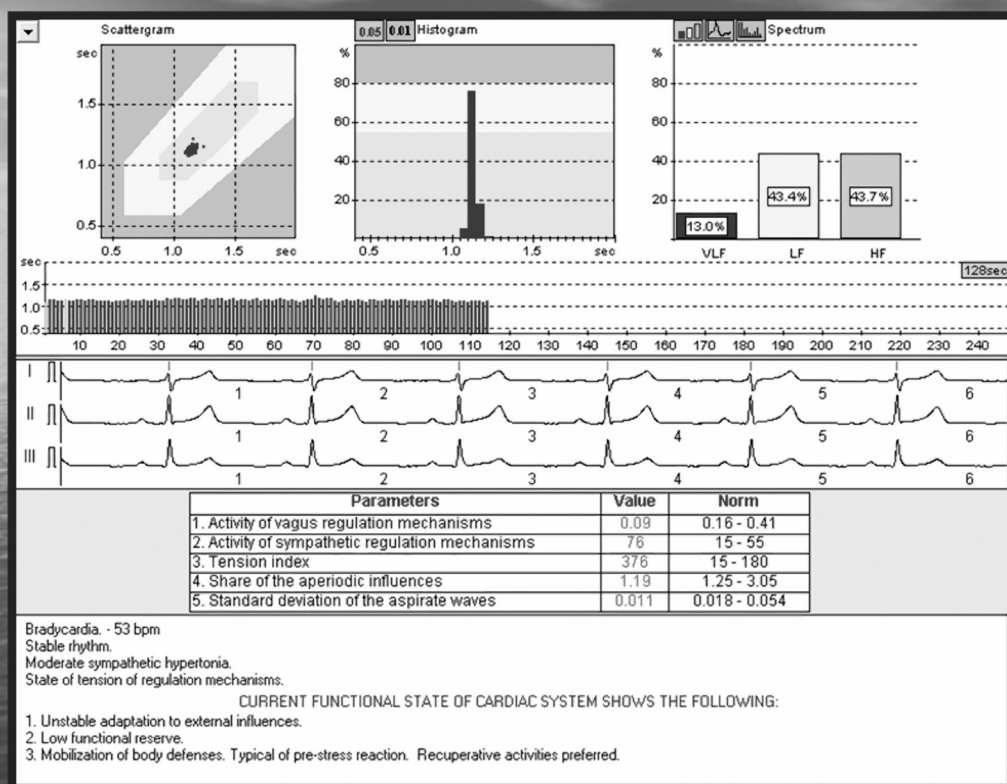
Patrón de normalidad

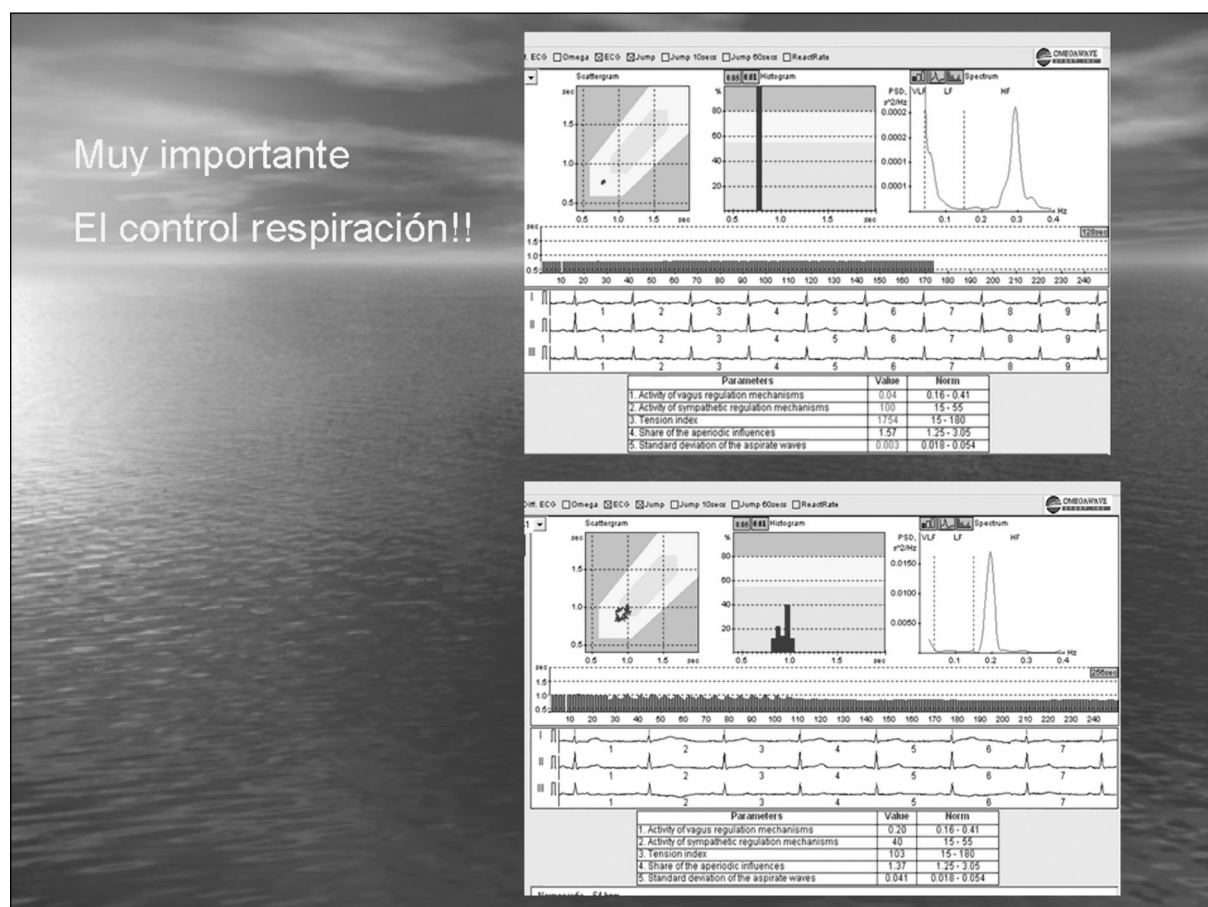
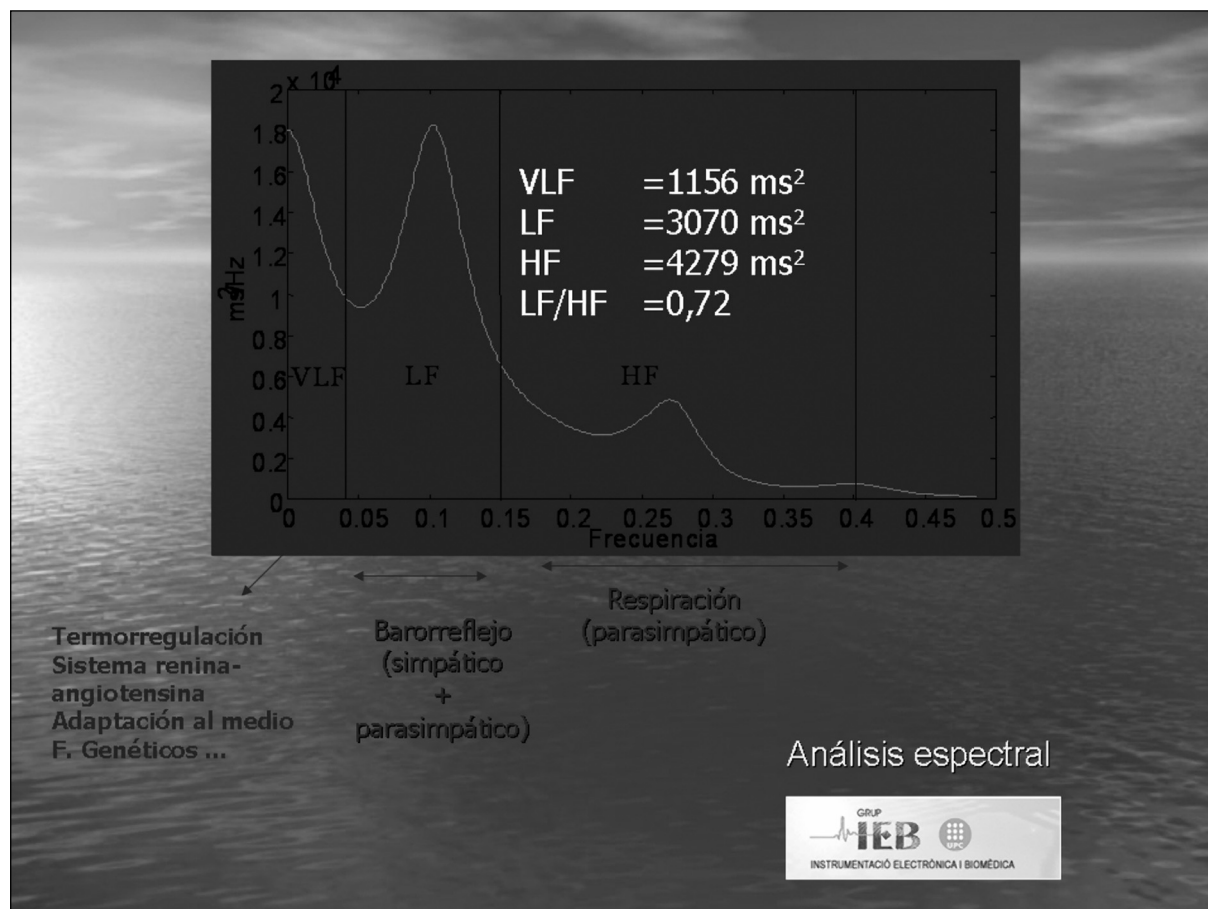


Patrón de normalidad



Patrón "patológico"





Easily accessible and accurate method to assess heart rate variability in humans

Estudio de correlación Omega Wave con índices estadísticos estándar:

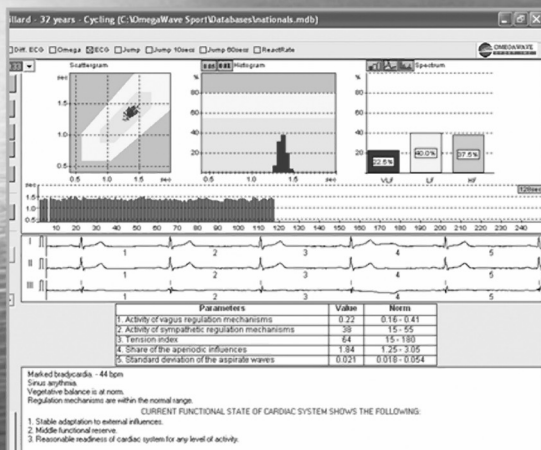
Tono parasimpático (dx) con	
SDNN2	0.86
RMSSD2	0.74
Tono simpático (AMO) con	
PNN50 (%)	- 0.76

Berkoff y cols.
Academic Emergency Medicine
vol 12, num 5, 2005 suppl

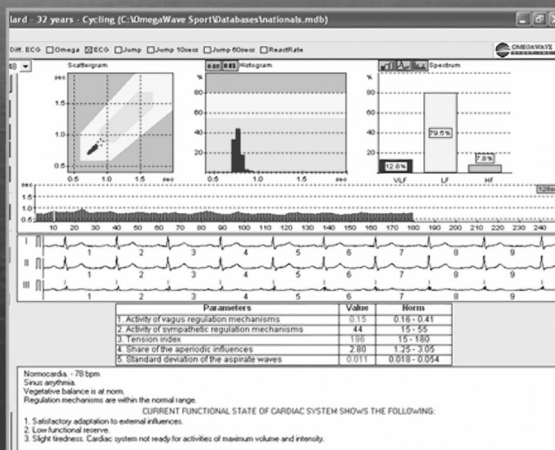
Índice

- ✓ **Técnica de estudio de la VFC: Omegawave System**
- ✓ **2003:**
 - Estudios básicos en relación al ejercicio físico
 - En pacientes VIP's para objetivar estados de estrés
 - En deportistas objetivar estados de adaptación y fatiga
- ✓ **2004:**
 - Estudio comparativo con Polar S810i
 - Deportistas con estrés psico-emocional
 - Estudio de identidad en hermanos gemelos
- ✓ **2005:**
 - Estudio pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica
 - Control diario carga de trabajo en primer equipo del Barça
 - Últimas investigaciones

Estudio con deportistas antes y después prueba de esfuerzo máxima



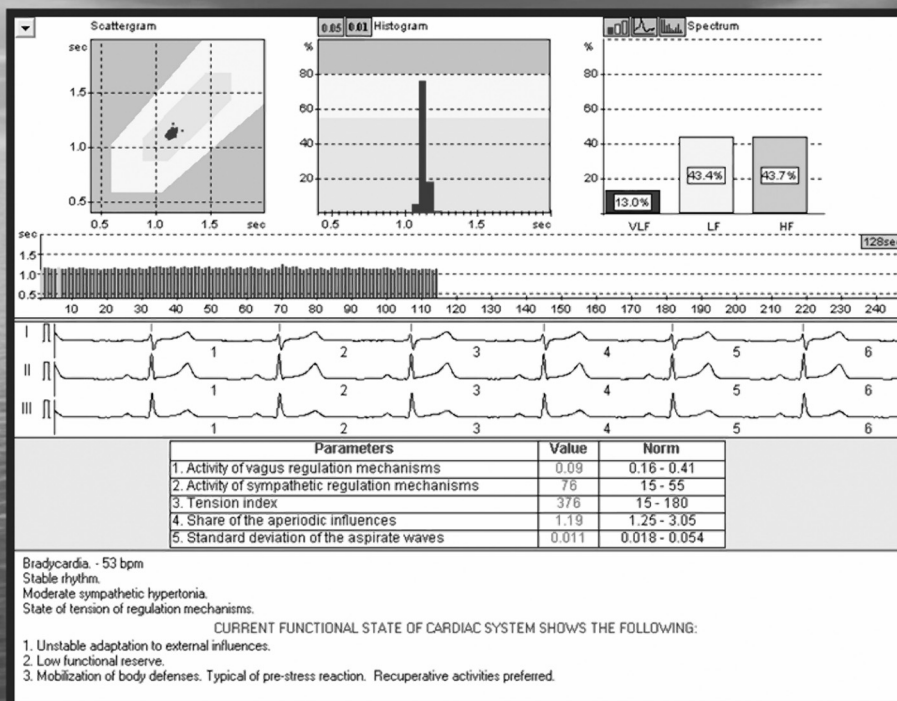
antes



después

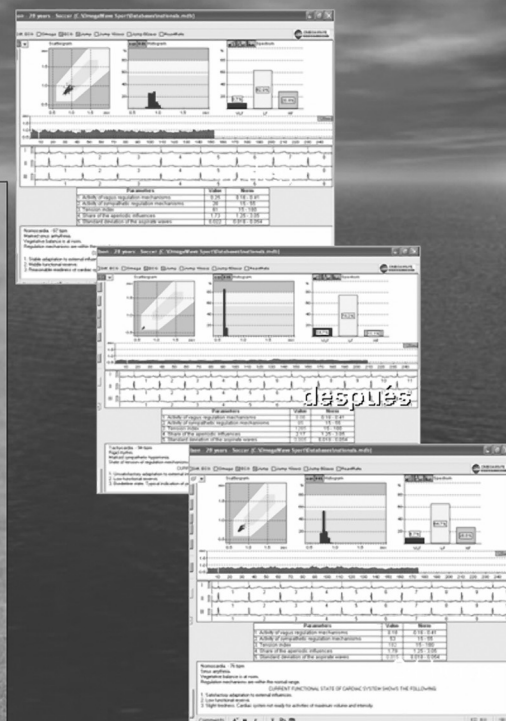
Laboratorio : Centro Médico Teknon

Situación de estrés típica en un VIP



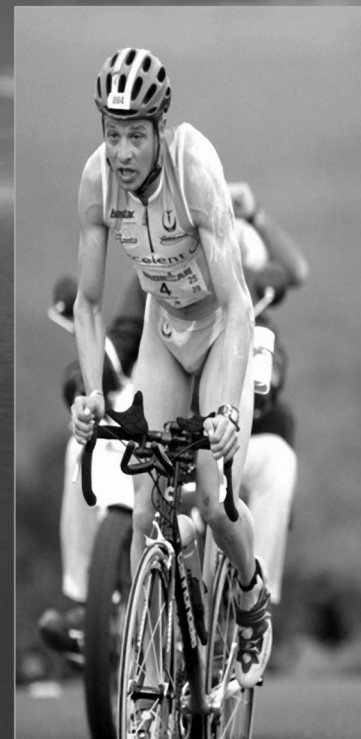
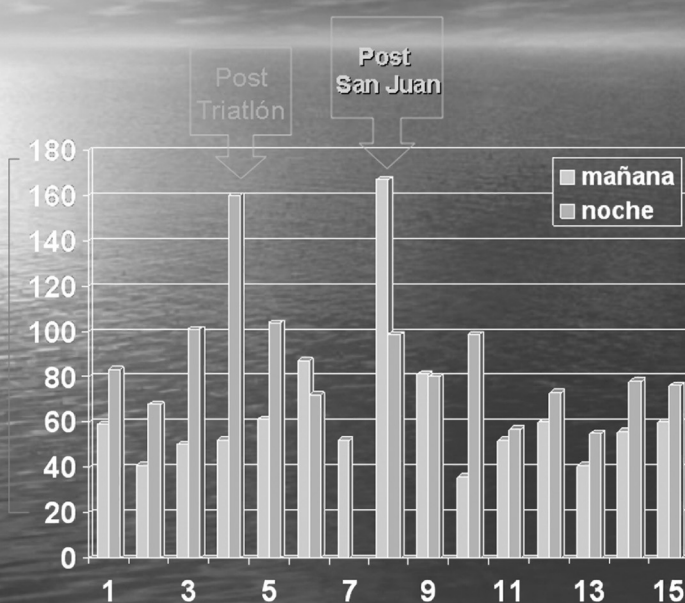
Imesport, Clínica Teknon

Estudio con deportistas antes y después de partido de fútbol y al día siguiente



Vestuario FC Barcelona

Estudio diario VFC en triatletas
Índice Tensional (TS/TP)



Marcador de fatiga crónica o Sobreentrenamiento

Cardiac autonomic imbalance in overtrained athlete

Hedelmeier, y cols, Med Sci Sports Excer, 1999

- Deportista que empeora en las competiciones
- Presenta disminución Pw en test de esfuerzo
- Serologías negativas
- ECG normal
- Análisis de sangre: Normal (solo LH baja)
- POMS Tendencia a la fatiga
- Patrón de fatiga en el estudio de la VFC



Cuales son los síntomas/signos más frecuentes del SSE del SN Autónomo: **Simpático**

- Aumento de la frecuencia cardíaca basal y submáxima
- Aumento de la Presión Arterial
- Disminución peso
- Metabolismo basal aumentado
- Inestabilidad emocional
- Disminución de VFC

Deportes explosivos y
jóvenes



Kinderman, 1986; Wilmore and Costill, 1994

Cuales son los síntomas/signos más frecuentes del SS del SN Autónomo: **Parasimpático**

- Rápido inicio de fatiga
- Menor frecuencia cardiaca en reposo
- Rápida recuperación de la FC
- Menor Presión arterial en reposo
- Disminución de VFC

Deportes de resistencia
y adultos



Kuipers y Keizer, 1988
Wilmore and Costill, 1994

Clin Physiol Funct Imaging (2004) 24, pp10–18

Decrease in heart rate variability with overtraining: assessment by the Poincaré plot analysis

Laurent Mourot^{1,2}, Malika Bouhaddi¹, Stéphane Perrey³, Sylvie Cappelle¹, Marie-Thérèse Henriët¹, Jean-Pierre Wolf¹, Jean-Denis Rouillon² and Jacques Regnard¹

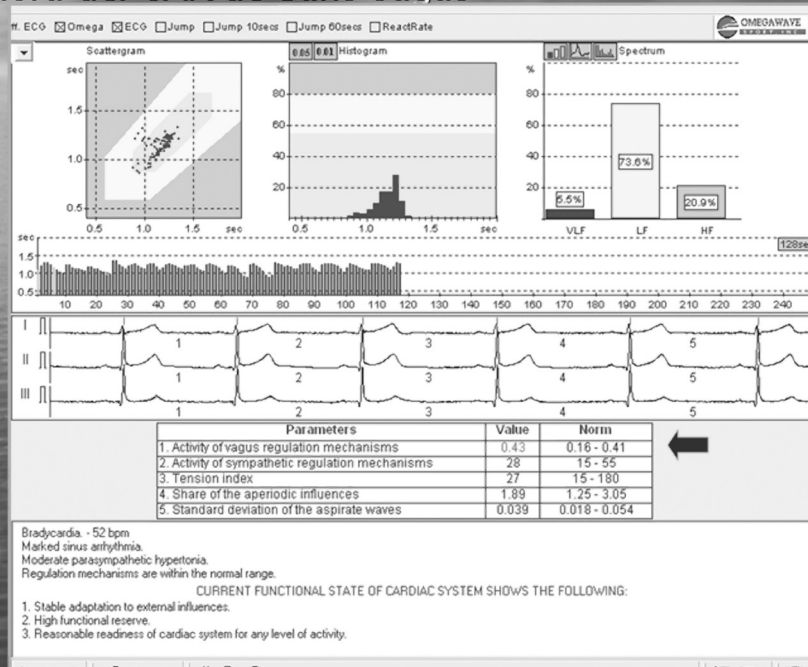
¹Laboratoire de Physiologie Médecine, Faculté de Médecine et de Pharmacie, ²Laboratoire des Sciences du Sport, Besançon Cedex and ³UPRES-EA Efficience et Déficience Motrice, Faculté des Sciences du Sport, Montpellier, France

Summary

Índice LF/HF
(relación Simpático
/Parasimpático)

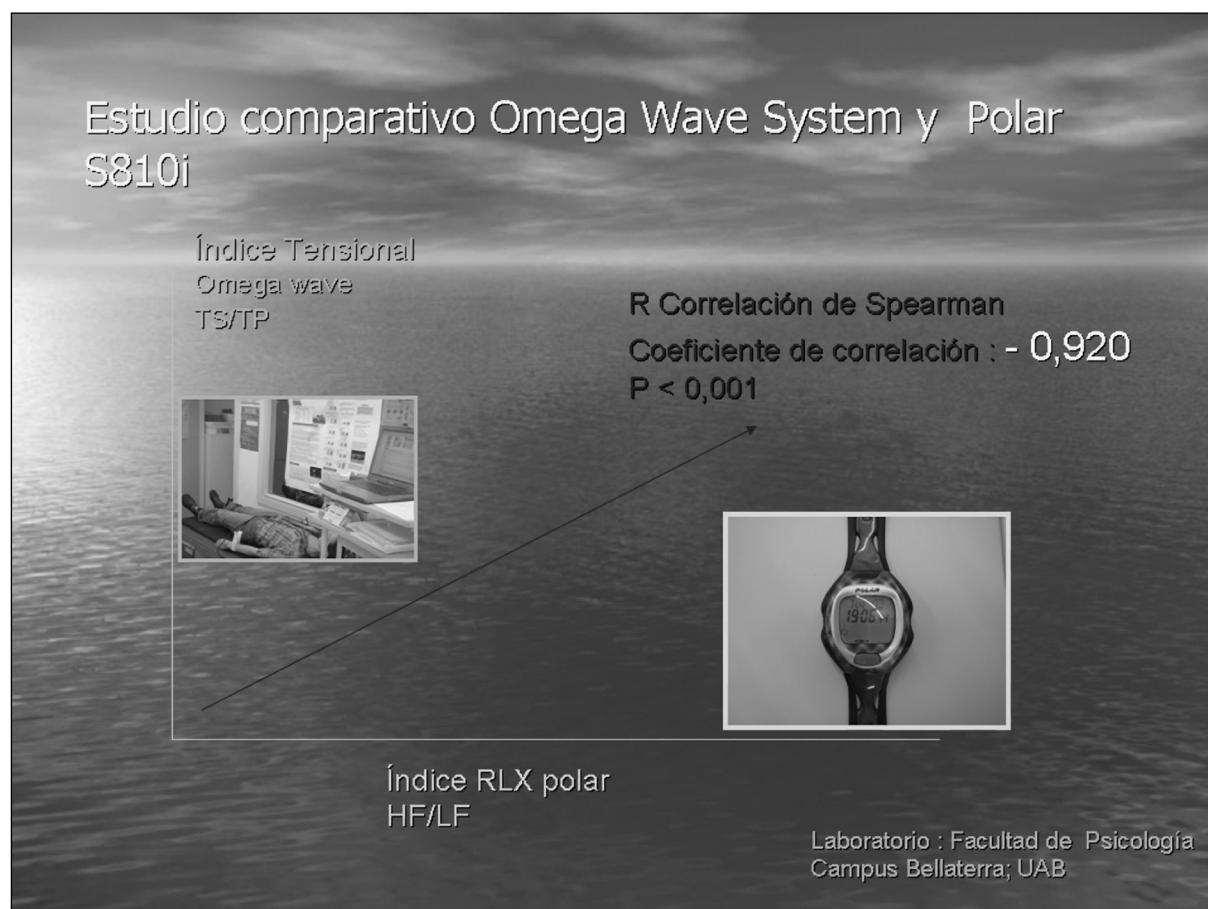
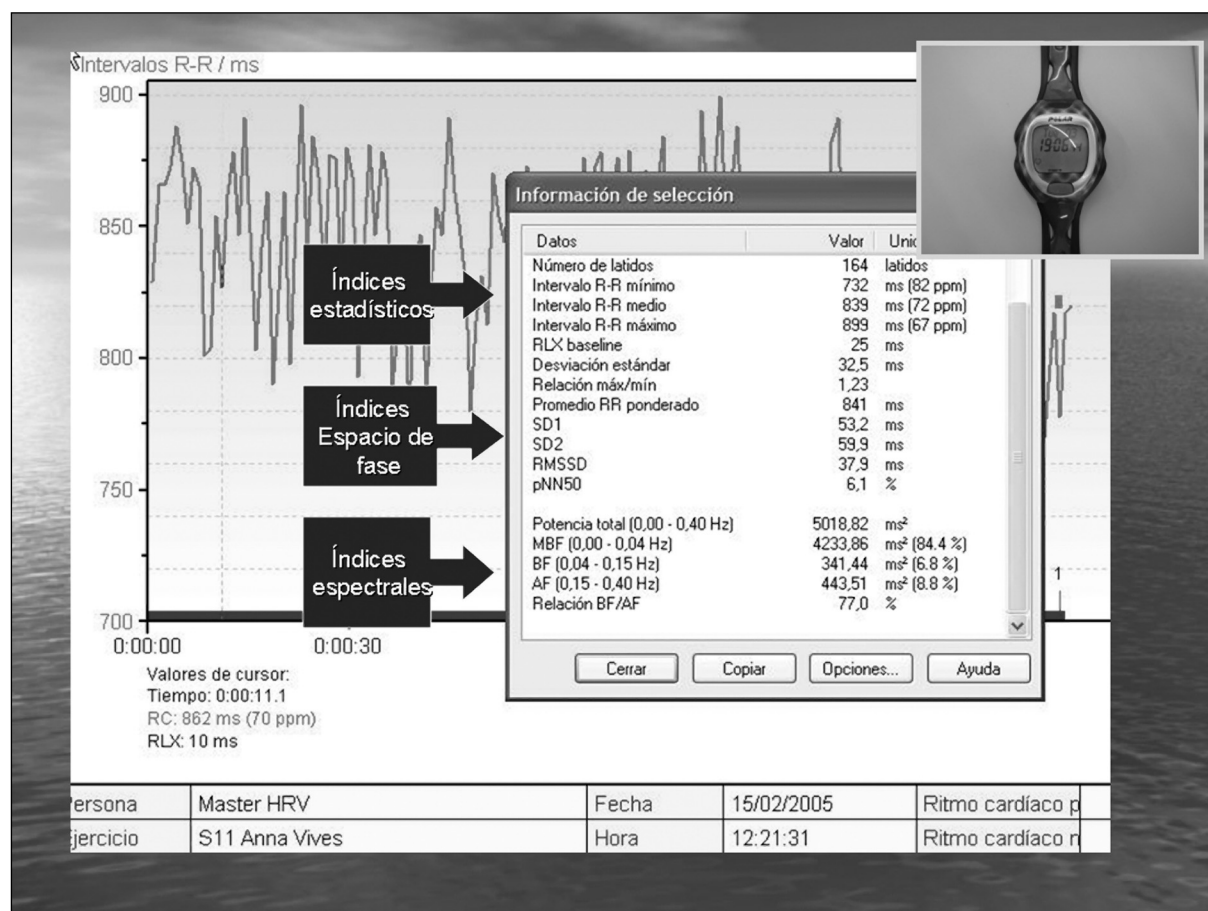


Estudio de deportistas con posible fatiga nadadora del CAR de Sant Cugat



Índice

- ✓ Técnica de estudio de la VFC: Omegawave System
- ✓ 2003:
 - Estudios básicos en relación al ejercicio físico
 - En pacientes VIP's para objetivar estados de estrés
 - En deportistas objetivar estados de adaptación y fatiga
- ✓ 2004:
 - Estudio comparativo con Polar S810i
 - Deportistas con estrés psico-emocional
 - Estudio de identidad en hermanos gemelos
- ✓ 2005:
 - Estudio pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica
 - Control diario carga de trabajo en primer equipo del Barça
 - Últimas Investigaciones: hipoxia, genética ...



Estudio comparativo Omega Wave System y Polar S810i Otros parámetros

Omega Wave		
	Tono vagal (Avrm)	Tono simpático (Asrm)
 R-RSD (ms) Desviación Standard	0,935 P < 0,001	- 0,896 P < 0,001
PSD2 (ms) DS D Elispse	0,900 P < 0,001	- 0,872 P < 0,001
PNN50 (%)	0,837 P < 0,001	- 0,820 P < 0,001

Laboratorio : Facultad de Psicología
Campus Bellaterra; UAB

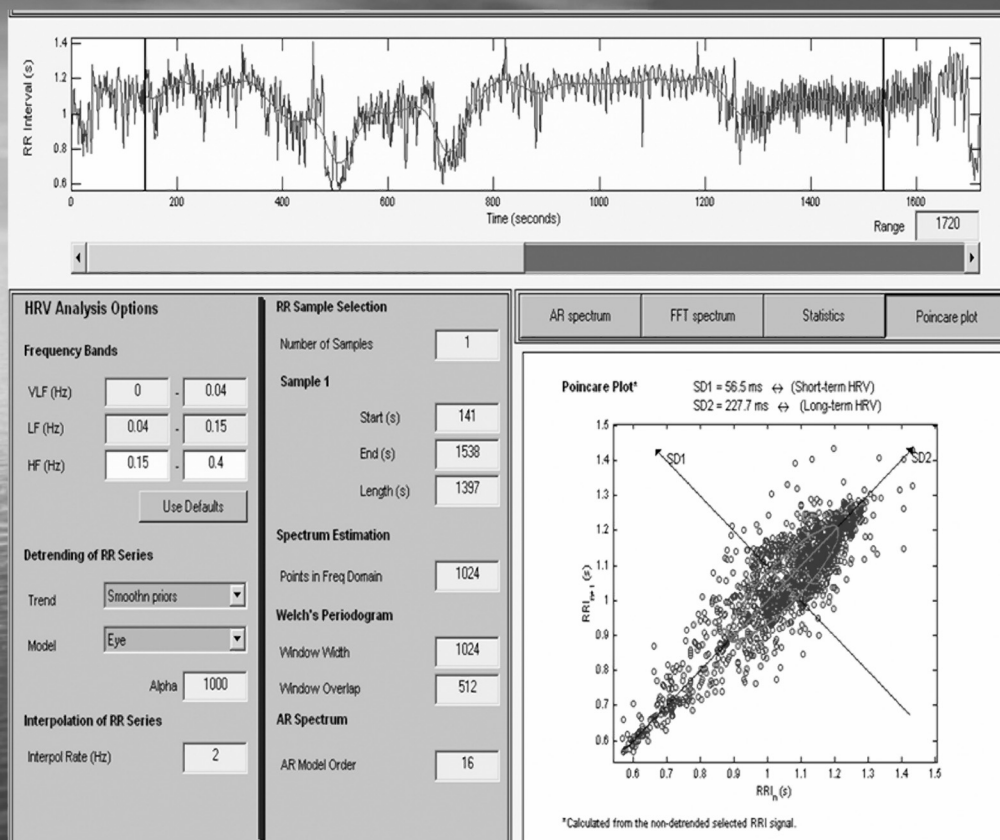
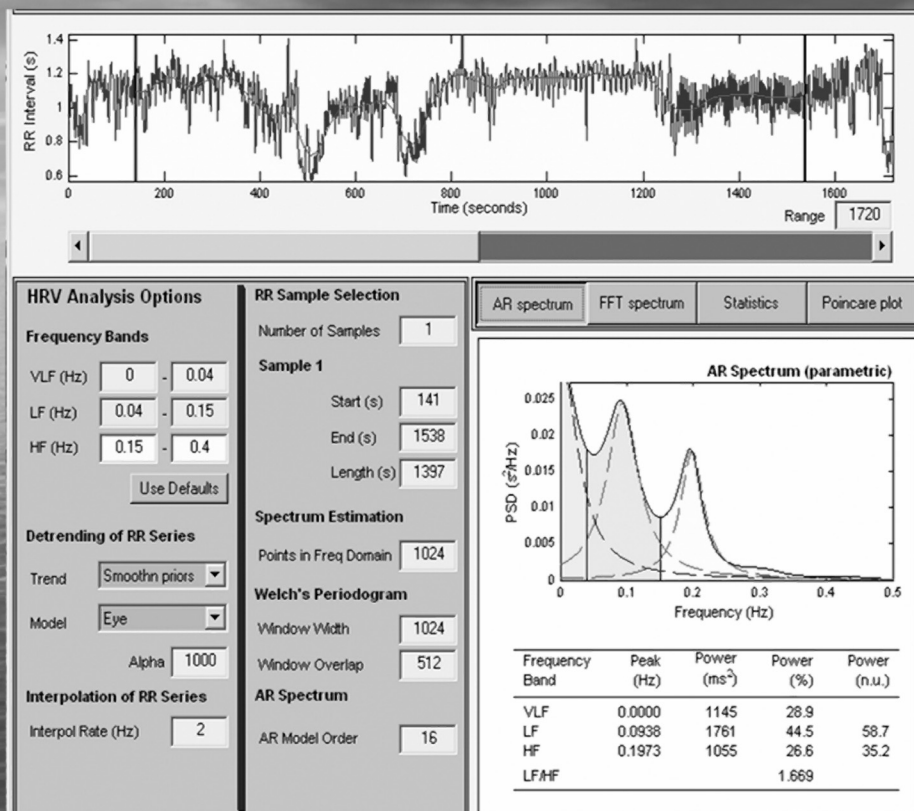
Validity of the Polar S810 Heart Rate Monitor to Measure R-R Intervals at Rest

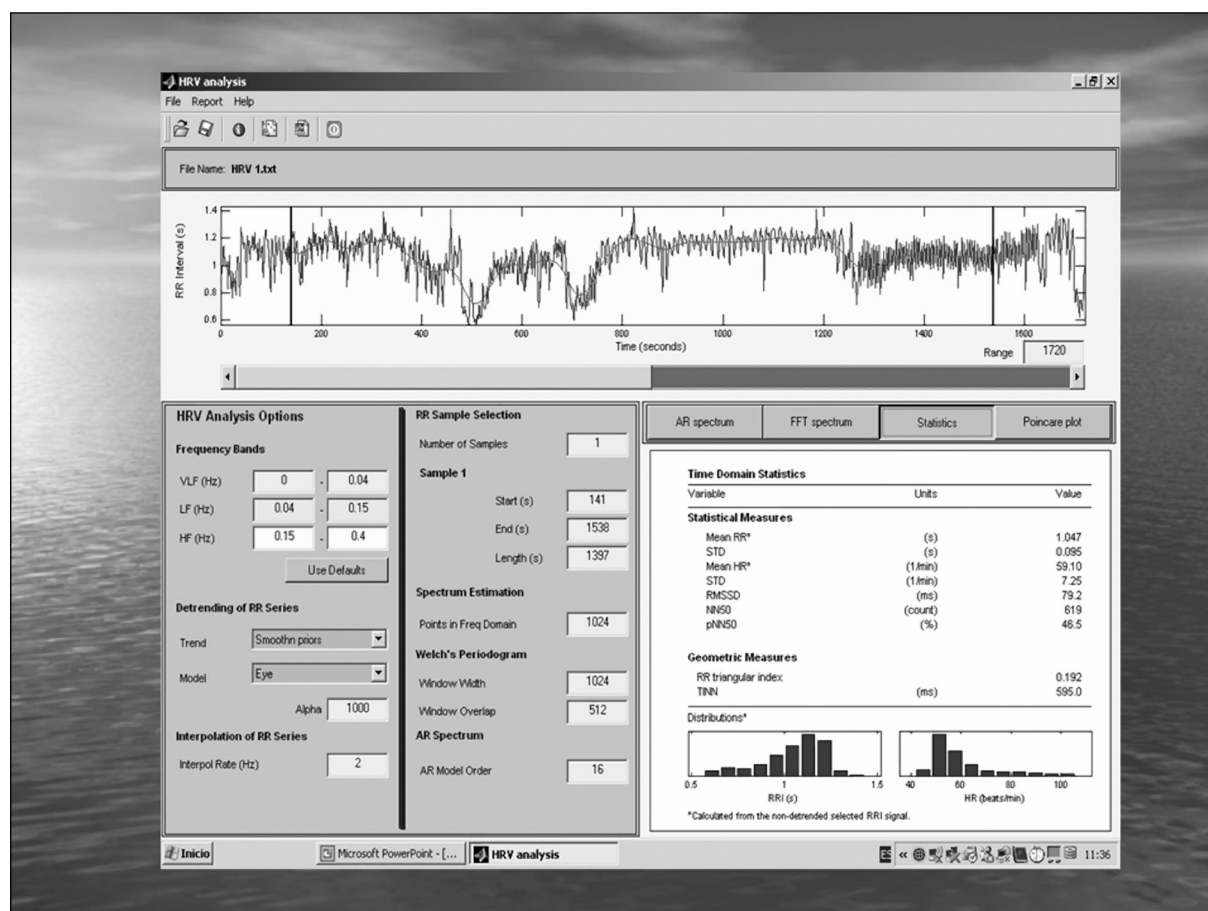
FRANÇOIS XAVIER GAMELIN¹, SERGE BERTHOIN¹, and LAURENT BOSQUET^{1,2}

¹Faculty of Sport Sciences, University of Lille, Ronchin, FRANCE; and ²Department of Kinesiology,
University of Montreal, Montreal, CANADA

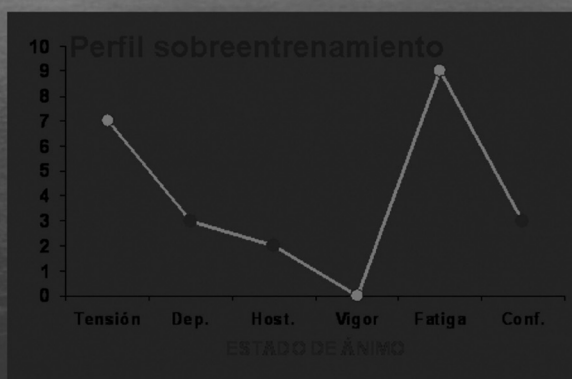
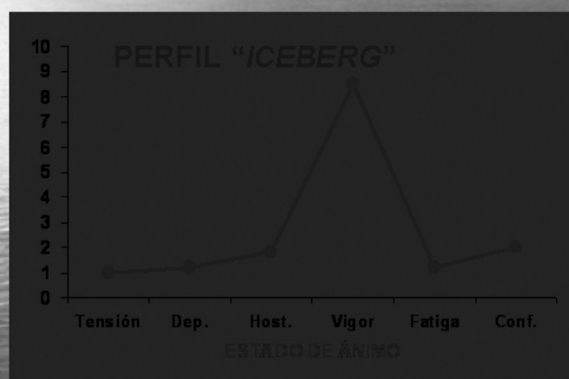
	ECG	Polar S810	R > 0,98
SDNN (ms)	41,4	41,4	
PNN50 (%)	4,1	4,0	
SD1 (ms) SD2 (ms)	15,1 67,1	14,5 67,2	
VLF (ms ²)	141,4	142,1	
LF (ms ²)	243,7	244,6	
HF (ms ²)	67,1	64,9	
LF/HF	6,8	6,8	

Med Sci Sports Exerc. 2006





Estudio comparativo Omega Wave System y POMS /Profile of Mood States



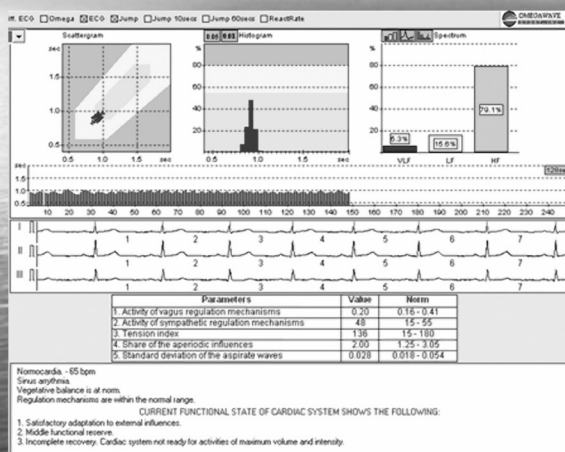
No encontramos correlación
POMS y VFC, en estado basal

Laboratorio : Facultad de Psicología
Campus Bellaterra; UAB

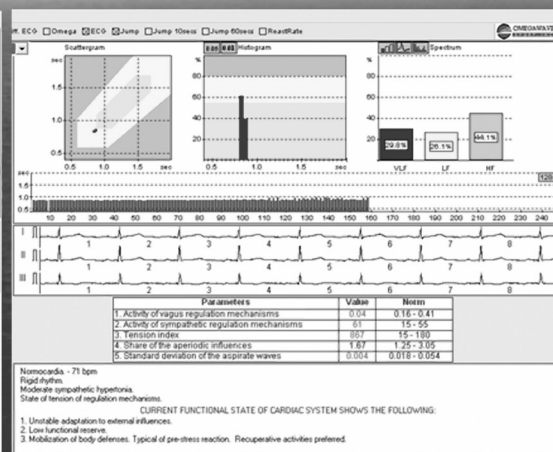
Deportistas con estrés psico-emocional



Caso: Jugador FC Barcelona

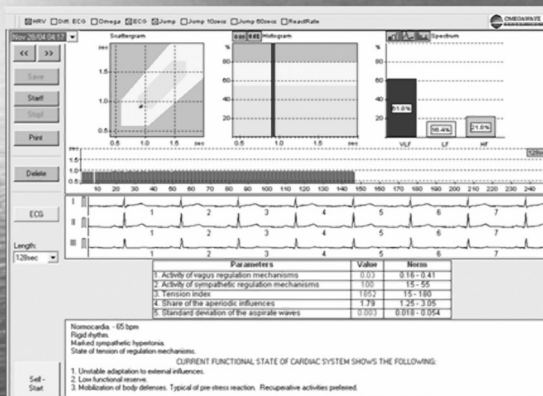
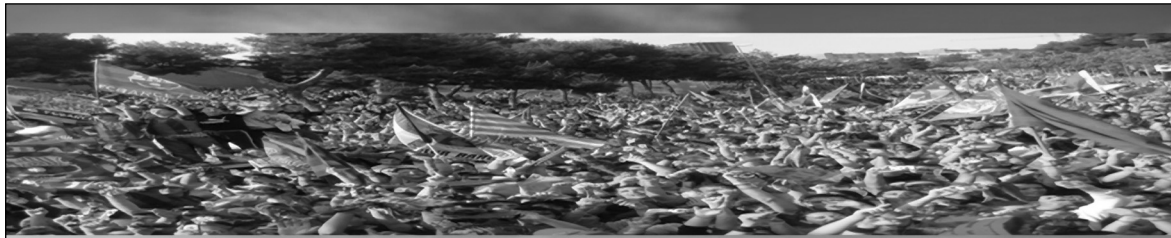


Primeros días

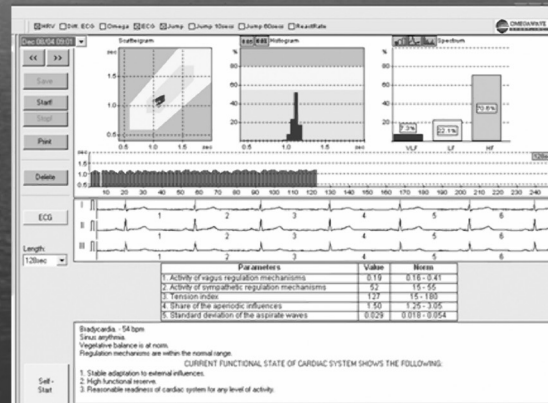


Septiembre,
primeros partidos con el Barça

Vestuario, FC Barcelona



Noviembre, lesiones musculares

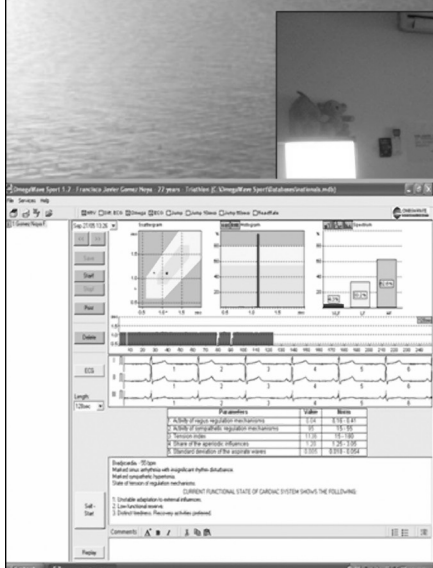


Después 1 semana en Balneario

Vestuario, FC Barcelona

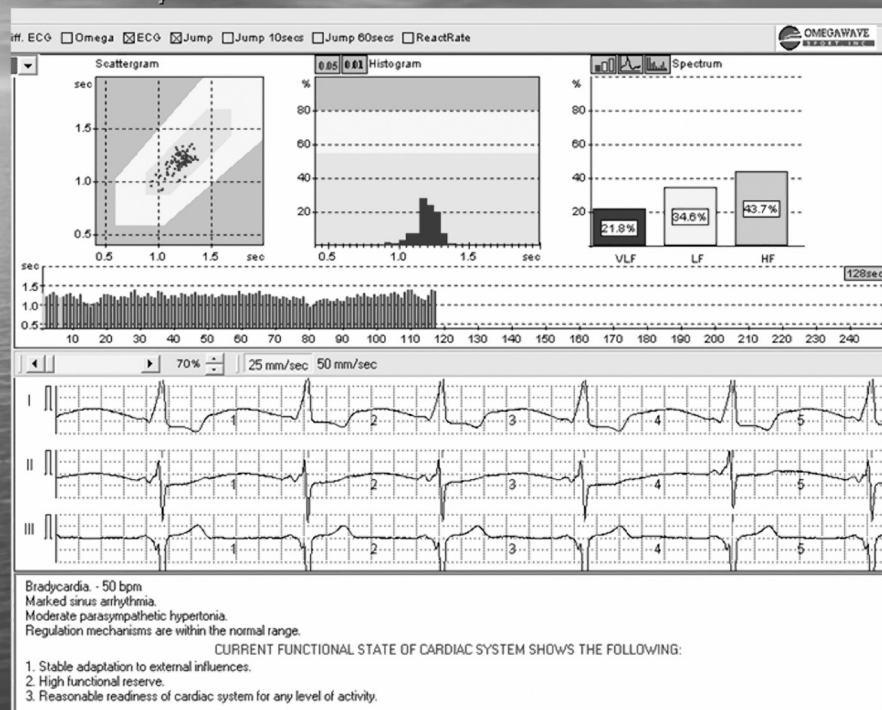
Puede la VFC discriminar entre:

Estrés psico-emocional ?
Fatiga física ?
Patología cardíaca ?

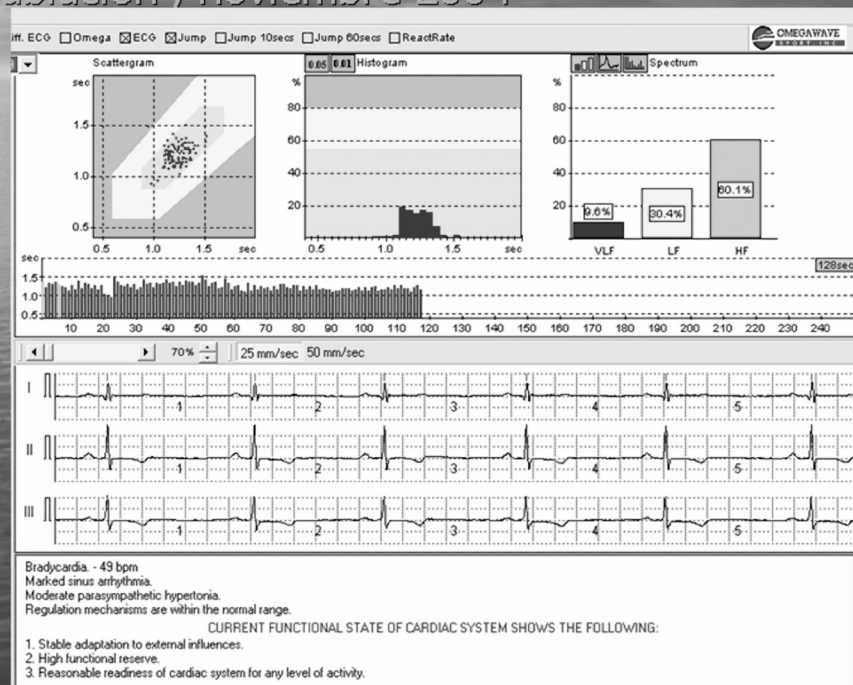


Medicina Nuclear
Hospital de Sant Pau,
Barcelona

Jugador con W-P-W pre ablación , octubre 2004



Jugador con W-P-W post ablación , noviembre 2004



Estudio con Gemelos programa "Identics" de TV3
 Identidad de $> 85\%$ y Heredabilidad ?? de la VFC



Estudio con Gemelos programa "Identicos" de Canal 4



Índice

- ✓ Técnica de estudio de la VFC: Omegawave System
- ✓ 2003:
 - Estudios básicos en relación al ejercicio físico
 - En pacientes VIP's para objetivar estados de estrés
 - En deportistas objetivar estados de adaptación y fatiga
- ✓ 2004:
 - Estudio comparativo con Polar S810i
 - Deportistas con estrés psico-emocional
 - Estudio de identidad en hermanos gemelos
- ✓ 2005:
 - Estudio pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica
 - Control diario carga de trabajo en primer equipo del Barça
 - Últimas investigaciones

Estudio con pacientes con SFC: Protocolo respuesta ejercicio físico



tiempo

↑
VFC
rest

↑
VFC
inm

↑
VFC
10min

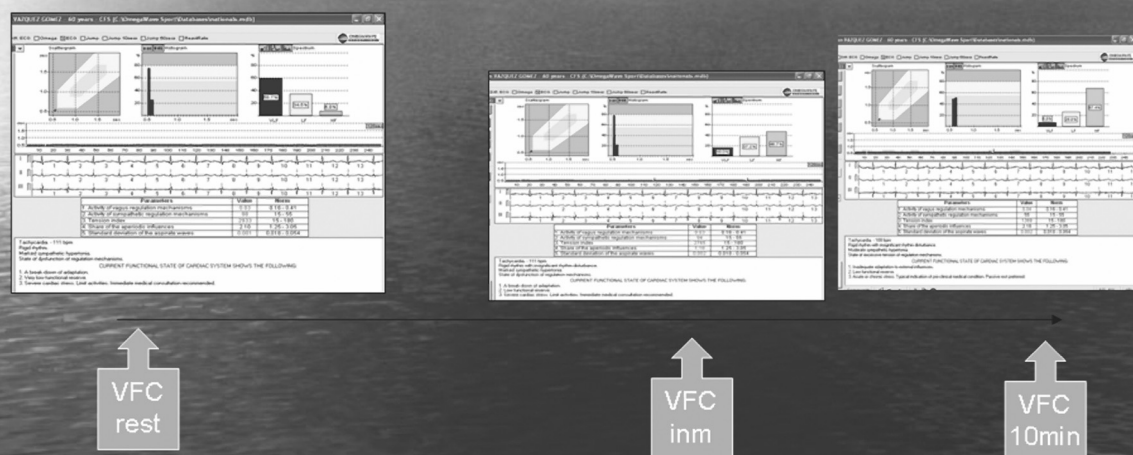
Pacientes diagnosticados SFC de VH
Laboratorio : Facultad de Medicina
Campus Bellvitge; Universidad de Barcelona.

Tabla resultados prueba de esfuerzo

Pacientes	VO2 max (ml/Kg)	FC max	Carga max (Wattios)	Indice Tensional
1	17	108	56,5	544.00
2	16,4	138	39	299.00
3	13,5	117	68	124.00
4	19,5	125	176	70.00
5	17,8	115	25	242.00
6	10,9	93	14	182.00
7	9	112	20	351.00
8	18,6	121	37,5	482.00
9	18,4	128	112	436.00
10	18,6	138	45	2933.00
11	14,1	119	54	565.00
Promedio	13,1	119,3	61,2	567,6

Laboratorio : Facultad de Medicina
Campus Bellvitge; Universidad de Barcelona.

Estudio con pacientes con SFC: Protocolo respuesta ejercicio físico



Laboratorio : Facultad de Medicina
Campus Bellvitge; Universidad de Barcelona.

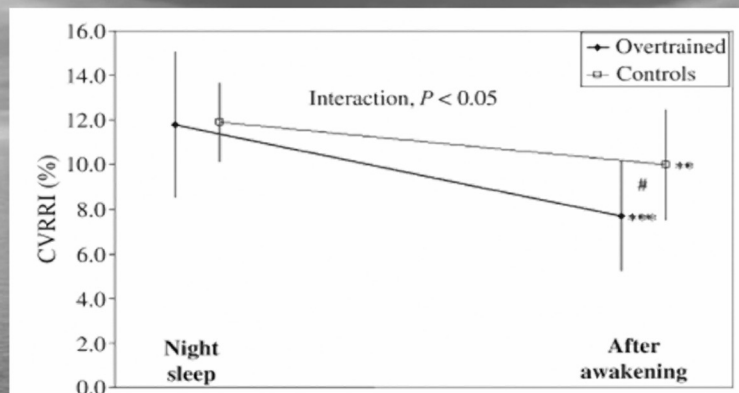


FIGURE 1—Change in the coefficient of variation of RR interval (CVRRI) from night sleep to after awakening. ***, ** indicate significant differences between night sleep and after awakening ($P < 0.001$, $P < 0.01$, respectively). # indicates a significant difference between the groups ($P < 0.05$).

En SSE existe una alteración de la modulación del SNA (Actividad SN Parasimático disminuida) sobre todo al despertarse
Hynynen y cols, Med Sci Sports Exerci, 2006

Registro semanal a las 10:30 am



Vestuario FC Barcelona

Registro semanal a las 10:30 am

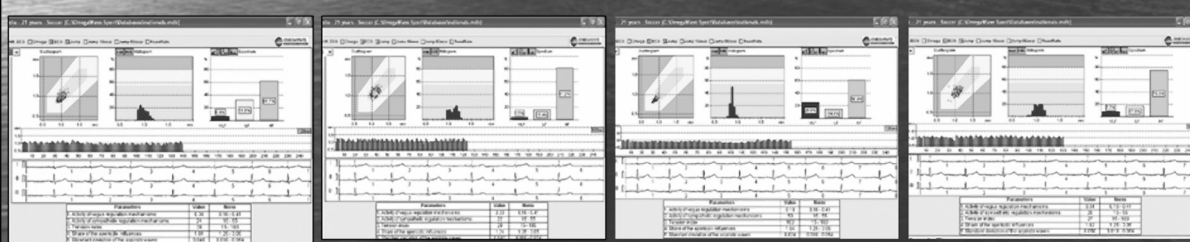


lunes

martes

miércoles

jueves



viernes

sábado

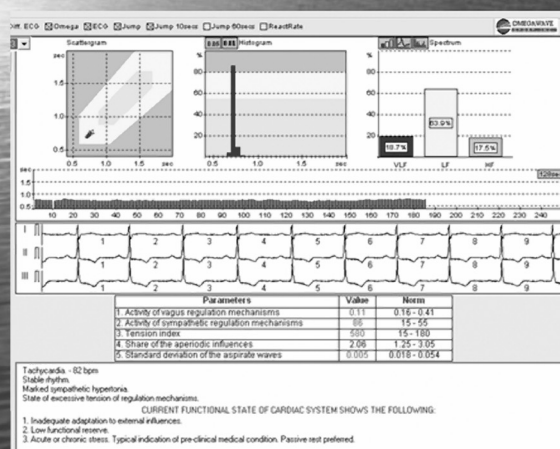
domingo

lunes

Partido

Postpartido

La VFC es un índice predictivo de: lesionabilidad o, de bajo rendimiento deportivo??



Estudio de la VFC en medio hipóxico e hipobárico

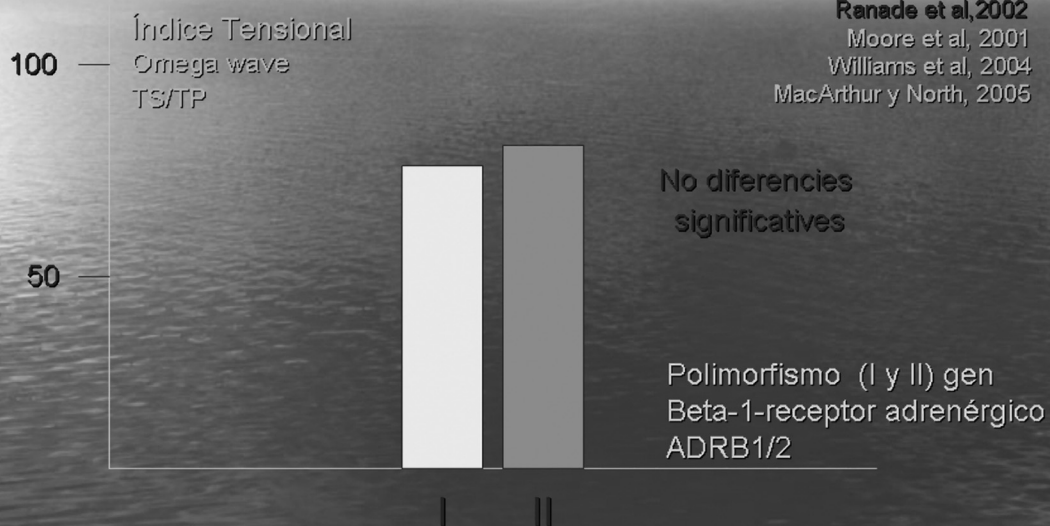
Correlación con adaptación, "performance" y "mal de altura"



Tiendas hipóxicas ,CAR de Sant Cugat
Cámara Hipobárica,FC Barcelona
Facultad de Biología, UB

Estudio comparativo Índice Tensional Omega Wave y genes para receptores adrenérgicos

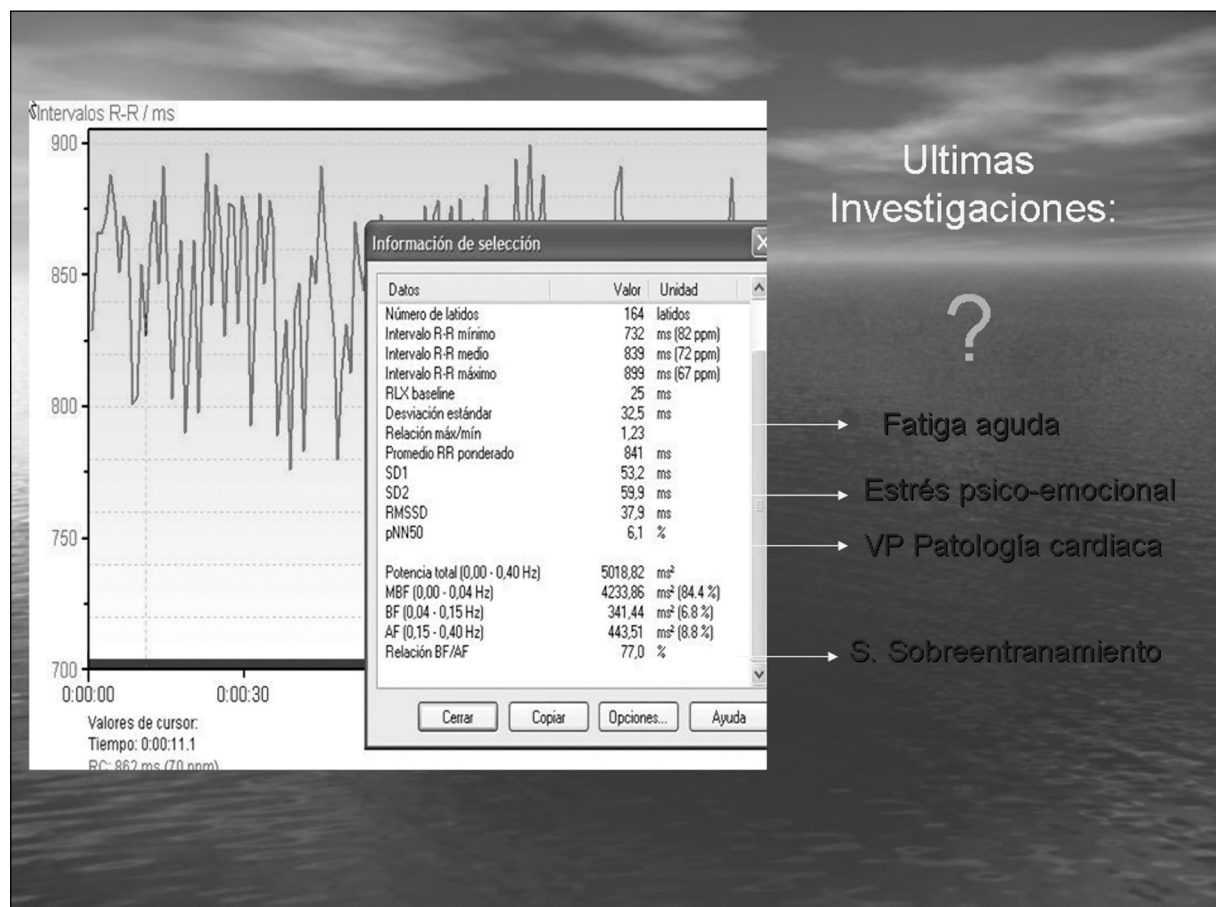
Asociación entre estos genes y salud
Y Rendimiento físico



Small et al, 2002
Ranade et al, 2002
Moore et al, 2001
Williams et al, 2004
MacArthur y North, 2005

Dep. Biología Molecular
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona

y en el 2006.....





USOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN LA PATOLOGÍA POR SOBRECARGA EN EL DEPORTE

PONENTE:

DR. JOSÉ LUIS ÁVILA LAFUENTE

**MÉDICO ESPECIALISTA EN TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA.
TRAUMATÓLOGO M.A.Z.**

RESUMEN

En este trabajo, se describe que es, de donde viene y como actúa la Toxina Botulínica tipo A. Se comentan las indicaciones terapéuticas que tiene, tanto las aprobadas por la FDA como las que están en desarrollo. Posteriormente se establecen las indicaciones de este tratamiento en las patologías deportivas fundamentalmente causadas por sobrecarga, como son la epicondilitis, epitrocleitis, tendinitis del manguito rotador, etc. Además de ello se comenta su utilidad en el tratamiento del dolor miofascial, en las roturas de fibras y en los puntos dolorosos localizados. Por último, se adelantan las posibilidades futuras para esta terapéutica en el campo de la medicina deportiva.

INTRODUCCIÓN

Procedentes de la bacteria anaerobia *Clostridium botulinum*, se conocen siete serotipos de Neurotoxina: A, B, C₁, D, E, F y G.

Son los tipos A y B los que se utilizan en la terapéutica actual. Aunque habitualmente es el serotipo A el que más se utiliza, en los últimos tiempos se están realizando estudios y desarrollando usos con el serotipo B, que es de actuación más rápida pero menos duradera para indicaciones semejantes (*Neurotox. Res. 2006, 9:121-125.*).

La Toxina Botulínica Tipo A fue utilizada por primera vez en 1982 para el tratamiento de los estrabismos. Entre 1984 y 1991 se desarrollaron otros usos. La FDA comenzó en 1989 a aprobar las indicaciones terapéuticas para su uso y en España se autorizó desde 1992. En la actualidad se han descrito más de 105 usos en la literatura, desde el estrabismo, la hiperhidrosis y la espasticidad hasta el anismo, la migraña o la vejiga neurógena, pasando por la disfonía, la sialorrea y el dolor.

Compuesta por una cadena pesada y una ligera, la toxina tipo A actúa presinápticamente en las terminaciones nerviosas periféricas evitando la liberación de neurotransmisores como la acetilcolina. Ello lo lleva a cabo mediante la inhibición de la exocitosis vesicular dependiente del calcio por medio de una excisión de la Proteína SNAP-25 fundamental en este proceso (*J.A.M.A 2001; 285: 1061*). Resultado de todo ello aparece una denervación química, pese a no verse afectadas la síntesis ni el almacenamiento de neurotransmisores, que lleva a una relajación localizada del músculo tratado, que dura de 3 a 4 meses y que es por tanto reversible.

Además de ello se ha observado igualmente un efecto antinociceptivo, que estaría en relación a la inhibición de la liberación de neurotransmisores como el Glutamato, la Sustancia P y el CGRP (*Silberstein et al. 1998*). El alivio del dolor aparece antes que la relajación muscular e incluso si no aparece, dura más tiempo que ésta y precisa menor dosis para conseguirlo. (*Raj. Treatment algorithm overview: BoNT Therapy for pain. Pain Practice 2004; 4: 54-67*).

Los efectos clínicos aparecen en un plazo de 2-3 días, son máximos a las 5-6 semanas desde la aplicación y la duración es de 3 a 4 meses. Como causas de falta de respuesta al tratamiento se encuentran las dosis subóptimas, la selección incorrecta de los músculos a tratar, la subjetividad en los pacientes y los anticuerpos neutralizantes (infrecuente).

Se considera como una unidad de toxina en humanos a la dosis intraperitoneal letal 50 para los ratones hembra de la raza Webster suiza de entre 18 y 22 gramos. La dosis letal en un adulto es de 40 unidades por kilogramo (2800 uu. para una persona de 70 kgr. de peso). En terapéutica el rango de dosis es de 6 a 600 uu., habiéndose observado que la diseminación sistémica es muy baja y que los resultados mejoran con los tratamientos repetidos.

USOS CLÍNICOS EN PATOLOGÍAS POR SOBRECARGA EN EL DEPORTE

Sin que exista ningún problema con ellos, son usos no infrecuentes, pero indicaciones no aprobadas hasta la fecha. Entre ellas nos encontramos:

1. **DISTONÍAS OCUPACIONALES:** en deportes y/o actividades donde, fundamentalmente en las extremidades superiores, se desencadenan actos motores muy concretos y repetitivos, que requieren un entrenamiento prolongado, aparecen estas distonías que en casos rebeldes pueden beneficiarse de este tratamiento. Sería el ejemplo del tiro con arco, tiro olímpico, tiro al plato, billar, etc
2. **DOLOR MIOFASCIAL:** es una patología muy frecuente, donde el origen del dolor es el músculo esquelético, y que se caracteriza por la aparición de puntos gatillo que pueden ser tratados mediante la aplicación de toxina tipo A en rangos de 25 a 50 incluso 100 uu. por músculo en dependencia del tamaño de éste. Es una técnica sencilla, segura y efectiva, con larga duración de los efectos y reversibilidad con mínimas contraindicaciones y efectos secundarios. Su aplicación puede simultanearse con otras terapias.
3. **OSTEOPATÍA DINÁMICA DE PUBIS:** el objetivo es mejorar la entesopatía de los adductores, fundamentalmente el adductor mediano. Rompe el ciclo dolor-espasmo muscular sin producir parálisis completa, mejorando la tensión de éstos sobre la sínfisis del pubis. Se aplican unas 100 unidades de Toxina repartidas en 3 puntos.
4. **TENDINITIS DEL MANGUITO ROTADOR:** en este caso la idea es bloquear selectivamente el músculo afectado.
5. **EPICONDILITIS:** es una indicación muy de moda, y no solo por su aplicación en el campo deportivo. La epicondilitis se trata en general más de un proceso degenerativo (tendinosis) que de uno inflamatorio (tendinitis).

Se han realizado recientemente varios estudios sobre este tema. Morre et al. (*Lancet* 1997) utiliza en 14 casos de 30 a 50 uu. de toxina obteniendo unos resultados semejantes a la cirugía. Keizer y colaboradores (*Clin Orthop* 2002) hace lo propio en 40 casos con inyección de 30 uu. obteniendo también resultados semejantes a la intervención quirúrgica. Wong et al. (*Ann Int Med* 2005) obtiene una reducción mayor del dolor con respecto a placebo en 60 pacientes tratados con 60 unidades infiltradas. En cambio Hayton y colaboradores (*J. Bone J. Surg Br.* 2004), utilizando 50 uu. obtienen una eficacia semejante al uso del placebo.

6. **EPITROCLEITIS:** en base a la similitud etiopatogénica y terapéutica de ésta con la epicondilitis, se establece la indicación, si bien hasta la fecha no hay estudios realizados al respecto.
7. **ROTURA DE FIBRAS MUSCULARES:** la aplicación de neurotóxina en el músculo lesionado tiene por objeto paralizarlo para que ello nos permita una reparación natural y una mejor cicatrización. La mayoría de estas técnicas precisan al menos el control ecográfico como guía de localización.

8. INDICACIONES FUTURAS: en base al fundamento establecido que es que con el descanso químico que se produce en el músculo cuyo tendón está afectado, éste puede regenerarse, repararse y cicatrizar. Por ello, en el futuro se verán las posibilidades de su aplicación en patologías como la entesitis proximal y distal de rotuliano, de la pata de ganso, del tibial posterior, los peroneos, el tibial anterior y un largo etcétera, donde destacaría la patología del Aquiles.

Por último ya se están realizando los primeros estudios preliminares acerca de la posibilidad de inyecciones intrarticulares de Neurotoxina tipo A, para la mejoría del dolor y la inflamación dentro de ellas. Se basa en la hipótesis de la inhibición de la liberación de Péptidos inflamatorios por parte de la neurotoxina tipo A. (*Mikuzis et al.* 2 casos en rodilla) (*Mahowald et al.* 15 casos: 9 hombros, 3 rodillas y 3 tobillos)

Lógicamente se seguirá practicando la medicina tradicional deportiva para el manejo de la mayoría de las lesiones y dolencias del deportista como hasta ahora, pero disponemos de otra posibilidad terapéutica más como es la neurotoxina botulínica tipo A y posiblemente pronto también la tipo B, para poder solucionar aquellos casos, que rebeldes al tratamiento convencional, puedan verse beneficiados de ella.

**BASES DE LA APLICACIÓN DE HOMEOPATÍA
EN MEDICINA DEPORTIVA**

PONENTE:

DR. EDUARDO ARMIJO VILLACAMPA
ESPECIALISTA EN MÉDICA DEL DEPORTE MÉDICO
DE LA FEDERACIÓN NAVARRA DE RUGBY

¿QUÉ ES LA HOMEOPATÍA?

- *Es un método terapéutico*, que tiene su sentido y función dentro del ámbito de la medicina, y sólo dentro de dicho contexto.
- *No se rige por patrones farmacocinéticos*, ya que su mecanismo de acción no sigue patrones químicos.
- *Tiene sus propias leyes* de funcionamiento y prescripción.

LEYES

La homeopatía se basa en dos leyes fundamentales:

- La **ley de similitud**.
- Un medicamento homeopático debe ser en origen una sustancia toxicológicamente activa, capaz de generar en una persona sensible y sana una serie de síntomas tras la administración repetida de pequeñas dosis (**patogenesia**).
- El conjunto de patogenesias es lo que denominamos **Materia Médica** y es la principal herramienta para estudiar la homeopatía.
- *Los síntomas que presentará el enfermo* para prescribirle un medicamento homeopático son similares a aquellos que producía *este medicamento al aplicarlo en el individuo sano* y sensible, (los que se observaron en la experimentación patogenética).
- La *ley de infinitesimalidad*: la capacidad terapéutica del medicamento homeopático se consigue y potencia en base a la repetición de dos elementos, *la dilución y la dinamización o sucusión del principio* activo hasta alcanzar la inversión del efecto farmacológico.

PREPARACIÓN

- Los medicamentos homeopáticos se preparan a partir de cepas de los tres reinos: *animal* (300), *vegetal* (1200), *mineral* (1800).
- *Las diluciones* pueden ser Hahnemanianas (CH), Korsakovianas (K), o Cincuentamilesimales (LM).

POSOLOGÍA

- En general diferenciamos en diluciones *bajas* (TM-5 CH), *medias* (7-9 CH), y *altas* (15-30 CH).
- **A menor dilución, síntomas más agudos**, más locales, y mayor frecuencia de toma.
- **A mayor dilución, síntomas más generales**, más crónicos, y tomas más espaciadas.
- El efecto no depende de la cantidad administrada, sino de la **frecuencia y la dilución**.

MITOS Y REALIDADES

Existe un profundo desconocimiento de lo que es la homeopatía, por la población en general, y también por la clase médica. Al mismo tiempo se trata de una terapia en alza, por lo que se habla de ella en numerosos ambientes, foros, medios, etc.

La mayor parte de las veces estos comentarios parten de personas sin criterio por su falta de formación en medicina y homeopatía, por lo que se difunden gran número de mensajes totalmente erróneos con mucha carga de marketing y ningún fundamento médico.

Vamos a intentar hacer un rápido y sencillo repaso por los comentarios más desafortunados, comunes y frecuentes, para poner un poco de orden en este barullo.

- **Mito:** La homeopatía es simplemente *un placebo*, ya que sustancias tan diluidas que ya no quedan ni moléculas es imposible que actúen.
- **Realidad:** Es un error causado por la simplificación de pensar que el medicamento homeopático actúa como los fármacos alopáticos.
- Se desconoce su mecanismo de acción preciso pero parece basarse en cambios morfológicos en sus características físicas. *No es precisa materia* para que haya efectos terapéuticos como demuestra la terapia con láser, electricidad, calor, ultrasonidos, acupuntura, radiación, etc.
- **Mito:** Es una terapia *sin fundamentos científicos* ni investigación.
- **Realidad:** Existen dichos estudios, cada vez más numerosos y mejor diseñados, pese a que no alcanzan la difusión del resto de medicamentos por falta de medios y interés por un público mucho más minoritario.
- **Mito:** Es una terapia prescrita tan sólo en función de los síntomas y características especiales, por tanto no es preciso ser médico.
- **Realidad:** Tal vez el mayor error, como cualquier otra terapia, si no se parte de *un diagnóstico preciso*, y no hay un serio *conocimiento de la fisiopatología*, es imposible poner un tratamiento homeopático ajustado a la realidad, valorar su manejo según la evolución y relación con el resto del tratamiento médico, o pronosticar sus posibles resultados.
- **Mito:** Tiene efecto solo en casos psicósomáticos.
- **Realidad:** Funciona en bebés, en animales, y en adultos con patología totalmente orgánica como una picadura o una contusión.

Además yo nunca he entendido donde está la diferencia en el funcionamiento del cuerpo humano entre lo físico o lo somático. Dicho de otra manera, absolutamente toda la patología es psicósomática.

CONCLUSIÓN

La homeopatía *no es un placebo* sin utilidad clínica *ni una panacea* tutipotencial.

Es tan sólo una terapia cuyos resultados dependerán de su *buena y proporcionada indicación*, y *por tanto de la sapiencia* y buen criterio clínico del médico que la maneja.

UTILIDADES ESPECÍFICAS DE LA HOMEOPATÍA DENTRO DE LA PRÁCTICA DEPORTIVA

1. Terapia sin efectos secundarios.
2. Mala prensa entre deportistas de ciertos grupos de medicamentos con fama de restar fuerzas, debilitar etc., como los antibióticos, antihistamínicos, relajantes musculares, etc.
3. Despreocupación de efecto dopaje. Puede suplir medicamentos con dicho efecto en tratamientos de patología común.
4. Posibilidad de abordar un tratamiento más completo, (asociado a tratamiento convencional, o solamente con homeopatía).
5. Tras el tratamiento homeopático el paciente sale fortalecido a nivel funcional e inmunológico.
6. Posibilidad de abordaje de trastornos del comportamiento derivados del estrés o la presión de la competición por vía medicamentosa, además del apoyo psicológico.
7. Importancia del efecto placebo al disponer de un tratamiento tangible e inocuo en los problemas irresolubles.
8. Tratamiento preventivo de cierta patología (procesos víricos, tendencia a hacer tirones, esguinces, espasmodia, etc.).
9. Mejora del rendimiento por mayor capacidad de recuperación (China, Ac. sarcolact., Kallium. phos, Phosph, Tbk, etc.).

EJEMPLOS PRÁCTICOS DE PRESCRIPCIÓN EL BALONCESTO

A continuación expondremos algunos ejemplos prácticos de “recetas” para casos fáciles de prescribir. Queda entendido como comentamos en la introducción que se trata de una generalización didáctica, y por tanto pendiente de ser matizada en cada caso para una correcta utilización dentro de las leyes y fundamentos generales del manejo de la homeopatía:

Contusiones musculares:

- Arnica montana 15 CH, 9 CH, pomada. ESM.

Lesiones ligamentosas.

Esguinces de tobillo:

- Arnica montana 9 CH 3 gr/10`-4h-8h.
- Ruta 5 CH 3gr/8 h.
- Rhus toxicodendrom 5CH 3gr/8 h.

En casos de **hiperlaxitud** asociada:

- Calcarea fluorica 9 CH 5 gr/d
- Natrum carbonicum 15 CH 5 gr/d

Alteraciones por crecimiento acelerado:

- Calcarea phosphorica 15 CH.
- Silicea 15 CH.

Homeopatía en la preparación y recuperación del deportista:

Acidosis:

- Solidago virga aurea 6 DH-Berberis vulgaris 6 DH.
- Lycopodium 15 CH.
- Sarcolacticum acidum 5 CH.

Cansancio:

- Arnica montana.
- Ferrum metallicum.
- China 7-9 CH

Homeopatía en los aspectos psicológicos del deporte:

Ansiedad por anticipación:

- Gelsemium 9-15 CH
- Argentum nitricum 9-15 CH
- Ignatia 9-15 CH
- Ambra grisea 9-15 CH.

Hiperexcitación:

- Coffea cruda 9-15 CH. 5g/8 h

Gripe. Prevención:

- Oscillococcinum (anas barbaries 200 K).
- Echinacea.
- Influenzinum.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS DE LA ACUPUNTURA EN TRAUMATOLOGÍA

PONENTE:

DR. JOSÉ ANTONIO VECINO FERRER

PROFESOR ASOCIADO DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA HUMANAS
DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

INTRODUCCIÓN

La Evidencia Clínica nos dice que la Acupuntura es efectiva en el tratamiento de la Patología Osteoarticular, pero la duda del efecto placebo persiste.

Cuando le añadimos pruebas objetivas y observamos cambios que justifican esa mejoría, tenemos que descartar la influencia del efecto placebo.

Como consecuencia se nos presenta otra incógnita ¿Por qué y cómo ocurre esto?

¿Cual es la influencia de la acupuntura en los procesos relacionados con el metabolismo del hueso y cuáles son sus mecanismos fisiopatológicos?

En la Universidad de Zaragoza (Departamento de Anatomía e Histología Humanas y Unidad de Cirugía de la Facultad de Veterinaria), se viene realizando desde 1994 un proyecto de investigación que trata de aclarar estos términos.

Inicialmente se realizó un estudio en conejos, valorando los cambios histológicos en hueso, y las variaciones de iones Fósforo y Calcio en suero.

Posteriormente se ha realizado el estudio en perro, donde se han valorado Isoenzima Óseo de Fosfatasa Alcalina (indicador de formación ósea) y de Fosfatasa Alcalina Tartrato Resistente (indicador de resorción ósea); además se ha realizado estudio histológico.

ESTUDIO EXPERIMENTAL SOBRE EL TRATAMIENTO CON ACUPUNTURA DE LA FRACTURA ÓSEA EN CONEJOS

Nos hacemos la siguiente cuestión.

¿Puede la acupuntura disminuir el tiempo de osificación de la fractura?

Hemos realizado un estudio sobre los cambios histológicos en el callo de fractura y de las variaciones de concentración de Calcio y Fósforo en sangre.

Hemos trabajado con 36 conejos de raza California (de edades entre 91 y 93 días).

El trabajo se divide en tres fases Pre-acupuntural, acupuntural y postacupuntural.

Pre-Acupuntural:

- Se pesa e identifica a los conejos (tatuaje).
- Se les extrae 5 ml. de sangre, para conocer las cifras iniciales de Fósforo y Calcio.
- Se realiza una osteotomía experimental a nivel del fémur (en los 36 conejos). Un orificio en la cara lateral del hueso con una broca de 2mm de grosor.

Acupuntural:

De los 36 animales en 24 se aplicará acupuntura y 12 serán el grupo control.

Hemos utilizado agujas típicas de acupuntura de acero inoxidable (0,25 x 40 mm y 0,25 x 15 mm)

En algunos puntos se ha aplicado electroestimulación (Estimulador Eléctrico QW-6F)

Los puntos seleccionados han sido:

1. De aplicación bilateral y como tratamiento general:

Shenshu (23 V); Dazhu (11 V); Zhaohai (6 R)

2. Homoleteral a la lesión y locales:

Se ha seleccionado un punto por encima y otro por debajo de la osteotomía (según teoría del meridiano)

Huantiao (30 VB) y Xuanzhong (39VB).

Se ha aplicado E-E uniendo 11 V con 23 V; y 30 VB con 39VB, con un tipo de onda continua a 8 hz.

Cada sesión duró 15 minutos. Y en cada animal se aplicaron 4 sesiones.

Post-Acupuntural:

Antes del sacrificio se volvió a realizar el pesaje y extracción de sangre.

Posteriormente se procedió a realizar el estudio histológico y serológico.

La valoración del Ca se realizó por Espectometría con método de “Absorción Atómica”

La valoración del Fósforo por Espectrofotometría con método “Fiske-Subbarow”

Para el estudio histológico, se extrajo la muestra ósea:

- Desarticulación del fémur.
- Corte 1’5 cm de hueso en cuyo espacio se encontraba el área de la osteotomía.

Esa muestra se procedió a fijar, decalcificar y posteriormente a cortar la preparación teñida con método “Tricómico de Martin’s”.

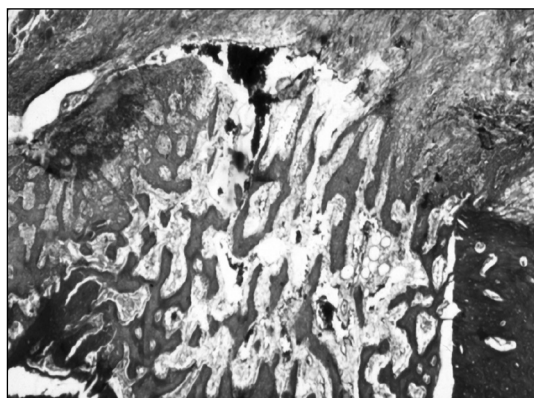
Se determinan los parámetros estadísticos de la muestra y se realiza su análisis mediante la t-student y la aproximación de muestras mediante el método de Kolmogorov-Smirnov, con nivel de significación de 0’95.

RESULTADOS

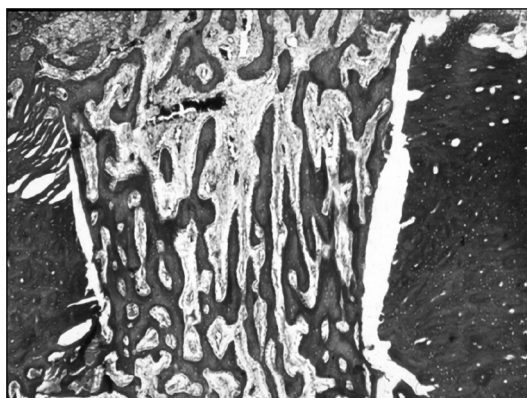
En la osteotomía a los 5 días se puede comprobar como el orificio está completamente tapado por tejido fibroso muy rico en vasos. No existiendo diferencia entre los animales tratados con acupuntura y los de control.

En imágenes a mayor aumento se puede observar la disposición de los osteoblastos en su actividad formadora de hueso.

En los casos de 15 días, la imagen muestra la formación trabecular ósea en el espacio de la osteotomía, quedando todavía restos de tejido cartilaginoso, sobre el que se está formando nuevo tejido óseo. Existe una imagen de trabéculas óseas más compactas y ordenadas en los animales con acupuntura con respecto a los de control.



Grupo Control.



Grupo Acupuntura.

La tasa basal de Calcio al iniciar el trabajo corresponde a 10 mg./100 ml.

Hay un aumento en el grupo de 5 días en los animales que recibieron acupuntura.

En el grupo de 10 días, los valores se ambos con y sin acupuntura tienden a igualarse y aproximadamente en las cifras basales.

En el grupo de 15 días, hay un aumento significativo de calcio con respecto a la cifra basal en ambos casos, sin haber diferencias estadísticamente significativas entre ellos, aunque está ligeramente aumentada en los animales que han recibido acupuntura (14 mg./100ml.).

Al observar la evolución global de los valores del fósforo, debemos partir de las cifras basales que son de 5mg./100ml. Es muy importante este dato pues la relación entre Calcio y Fósforo en sangre 2:1, es uno de los factores que hoy se reconocen como favorecedores de la osteosíntesis y por tanto de la formación del callo óseo (disminuyendo el tiempo clínico y radiológico) (Kolb).

CALCIUM	AVERAGE	STD. DEV.	STD. ERR.	VARIANCE	COEF. VAR.	NUMBER
Basal	9,725	1,596	0,313	2,549	16,416	36
5 days with AP	11,717	1,921	0,679	3,691	16,397	8
5 days without AP	9,824	1,593	0,712	2,536	16,212	5
10 days with AP	10,599	2,317	0,619	5,367	21,859	14
10 days without AP	11,195	1,82	0,91	3,313	16,259	4
15 days with AP	13,98	0,481	0,34	0,231	3,439	2
15 days without AP	13,12	1,29	0,745	1,664	9,831	3

En este caso esta relación en la medición basal se contempla:

$$\text{Ca} = 10 \text{ mg./100 ml.}; \text{P} = 5 \text{ mg./100 ml.}$$

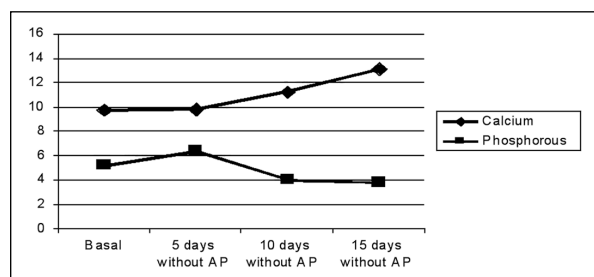
En el grupo de 5 días, es evidente una elevación de ambos grupos, aunque ligeramente superior al de control.

En el de 10 días, los valores descienden llamativamente, incluso por debajo de la muestra basal, aunque en este caso el grupo de acupuntura se mantiene ligeramente elevado con respecto al control.

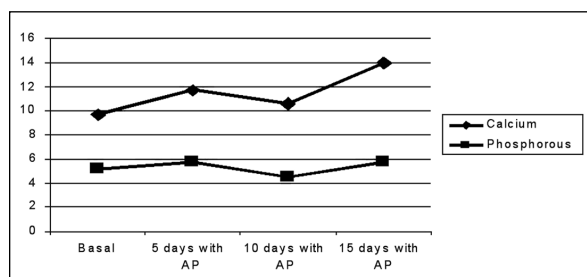
Esta pequeña diferencia entre los dos grupos se incrementa en el grupo de los 15 días, ya que el grupo control no aumenta, mientras que los tratados con acupuntura tienen un incremento que supera la muestra basal.

PHOSPHOROUS	AVERAGE	STD. DEV.	STD. ERR.	VARIANCE	COEF. VAR.	NUMBER
Basal	5,192	0,997	0,196	0,995	19,211	36
5 days with AP	5,731	0,907	0,321	0,822	15,82	8
5 days without AP	6,332	1,454	0,65	2,115	22,969	5
10 days with AP	4,501	0,965	0,258	0,93	21,428	14
10 days without AP	4,02	0,397	0,199	0,158	9,884	4
15 days with AP	5,74	0,679	0,48	0,461	11,826	2
15 days without AP	3,733	0,266	0,153	0,071	7,114	3

Lo interesante del trabajo es observar la evolución del Ca y el P, en los dos grupos el de experimentación y el de control, a lo largo de los 5, 10 y 15 días.



Grupo Control.



Grupo Acupuntura.

En el caso de los de control la *relación 2:1* necesaria para una buena osteosíntesis, no se mantiene en absoluto, mientras que en el caso de los tratados con acupuntura, aún observando las variaciones de cada uno de los iones a lo largo de los días, éstos mantienen una relación paralela, conservando la constante *relación 2:1*.

Los resultados observados en este trabajo señalan ventajas del empleo de la acupuntura como medio para estimular la osteogénesis, en base al comportamiento de los niveles de Calcio y Fósforo.

A pesar de que no hemos apreciado unas modificaciones llamativas entre los animales que han recibido acupuntura, con las que no la recibieron, existe ese aspecto diferencial que hemos observado en los animales de 15 días, y es una imagen de las trabéculas óseas menos compactas y desordenadas en los animales sin acupuntura, con respecto a los que sí la recibieron. Ese aspecto más ordenado y compacto en los animales sometidos a acupuntura podría evidenciar una mejor y más rápida osificación.

ESTUDIO EXPERIMENTAL EN EL TRATAMIENTO CON ACUPUNTURA DE LA FRACTURA ÓSEA EN EL PERRO

Se han realizado estudios enzimáticos de osteosíntesis, Isoenzima óseo de Fosfatasa Alcalina (ISOFA) y osteoclastia, Isoenzima de Fosfatasa Ácida Tartrato Resistente (IFATr)

Se ha realizado estudio histológico de los cambios producidos por la acupuntura en el hueso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han utilizado 12 perros (Beagle) de entre 14 y 16 meses.

Todos los animales, a los seis meses de realizada la osteotomía de estudio en extremidad derecha, y comprobada la recuperación funcional y ósea eran intervenidos de idéntica forma y protocolo de la extremidad izquierda, consiguiendo de esta manera un total de 24 Osteotomías para el estudio.

De los 24 casos estudiados 12 recibieron acupuntura y 12 fueron control.

A todos los animales se les realizó una osteotomía en diáfisis femoral. En la mitad de cada grupo (estudio y control) se protegió la zona de osteotomía con placa de osteosíntesis.

Para el estudio serológico (Isoenzima óseo de Fosfatasa Alcalina e Isoenzima de Fosfatasa Ácida Tartrato Resistente), se han realizado tres extracciones; antes de la osteotomía, a los 11 días y a los 21 días (antes de la biopsia).

El método análisis de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina consiste en electroforesis con el KIT HYDRAGEL ISO-PAL K20. Se añade lectina de germen de trigo para separar la isoenzima ósea.

El de la Fosfatasa Ácida Tartrato resistente fue por Espectrofotometría método BOEHRINGER Kit.

Los animales a estudio (12) fueron sometidos a tratamiento con Electro-acupuntura. Las agujas son típicas de acupuntura de 0'25X40 mm. Se ha usado electroestimulación.

Los puntos seleccionados son: 11V, 23V, 6 R. (bilateralmente) y en extremidad intervenida 39VB. y 30VB.

Se ha aplicado EE (8Hz.) entre los puntos 11V y 23 V (bilateralmente), y 39 VB con 30VB.

Se han realizado 6 sesiones de 15 minutos, a días alternos, desde el día siguiente a la osteotomía.

A los 21 días de realizada la osteotomía, se realizó en todos los casos una biopsia ósea incluyendo la zona de la osteotomía, para la realización del estudio histológico.

La muestra se sometió a una fijación en formol 10% y una decalcificación durante 45 días en una solución de Ac. Nítrico al 2% y Formol al 10%.

Las muestras del corte están teñidas con el método de “Tricrómico de Martin's”.

Se determinan los parámetros estadísticos de la muestra y se realiza su análisis mediante la t-student y la proximación de muestras mediante el método de Kolmogorov-Smirnov, con nivel de significación de 0'95.

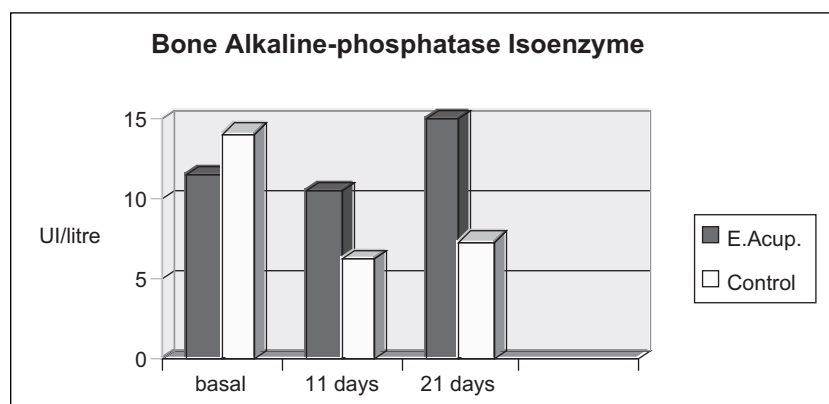
RESULTADOS

Resultados Serológicos:

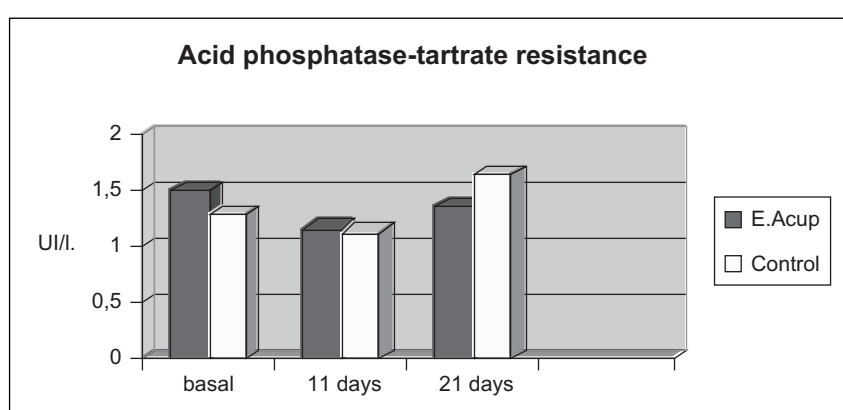
Podemos observar los resultados de Fosfatasa Alcalina en el grupo problema y en el control.

Si observamos el resumen podemos comprobar el incremento de FA en los tratados con EA y el descenso en los Control.

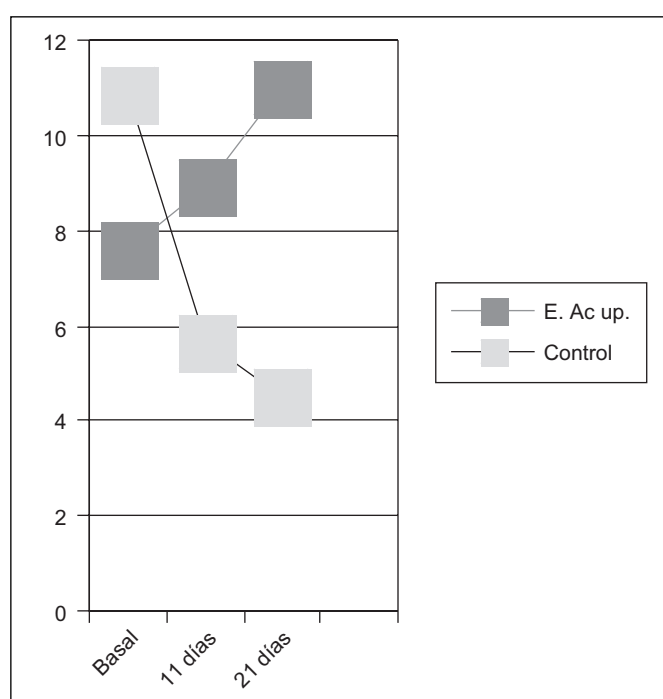
Podemos observar los resultados de Fosfatasa Ácida Tartrato R. en el grupo problema y en el control.



Si observamos el resumen podemos comprobar el descenso de FATr en los tratados con EA y el aumento en los Control.



Si consideramos que el IOFA es un índice de osteoformación y el IFATr lo es de destrucción ósea podemos dividir la Fosfatasa Alcalina por la Fosfatasa ácida y crear un hipotético Índice de FORMACIÓN ÓSEA, que nos indica la diferencia existente entre los animales con EA y los control.



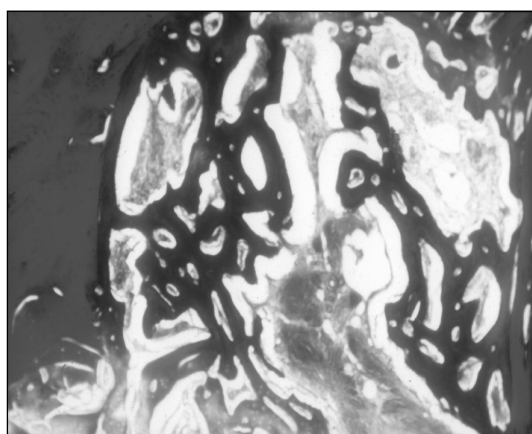
Estudio Histológico:

En el animal que no ha recibido acupuntura (2E) se aprecian trabéculas óseas finas que se unen formando redes. Y en la zona central se aprecia la presencia de tejido fibroso.

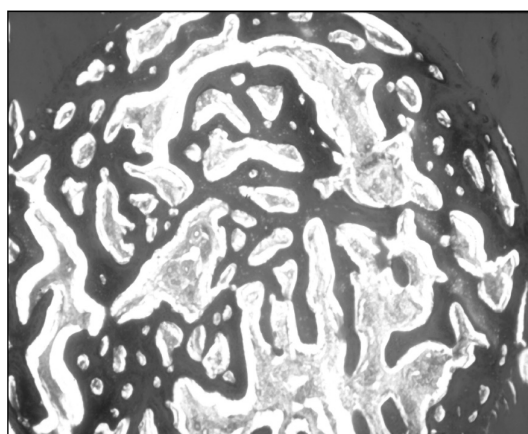
El animal que ha recibido acupuntura (2F) presenta una amplia red trabecular, más densa en la periferia que en el centro. Entre las distintas trabéculas se observan grandes lagunas rellenas de tejido medular. No se observan restos de tejido fibroso.

Por tanto la diferencia entre ambas es que en el tratado con EA:

- Hay más trabéculas, que ocupan la zona de la lesión.
- Hay más crecimiento por Aposición.
- Hay menos tejido intersticial fibroso.



WE-Control



Grupo Acupuntura.

Asociado a las imágenes histológicas podemos añadir los resultados enzimáticos, que justifican los resultados regenerativos en el animal con EA y el retraso en el control.

ANIMAL 2E (CONT.)	VALOR BASAL	A LOS 11 DÍAS	A LOS 21 DÍAS
Bone ALP	21,9	6,3	5,7
ACP	1,25	0,98	2,26
ANIMAL 2F (ACUP.)			
Bone ALP	16,5	13,5	23,0
ACP	1,74	0,83	1,71

- Una organización estructural más rápida, con una arquitectura del hueso que presenta más trabéculas óseas y menos tejido fibroso.
- Un gran incremento de FA y descenso de FATr.

BIBLIOGRAFÍA

- BONAFONTE, J.I.; VECINO, J.A.; GÁLVEZ, A.; LABODIA, A. SOPENA, J.; MARTÍNEZ, M.J.; WHYTE, A.; MAZO, R.: Acupuntura Veterinaria: Fundamentos y tratamiento de procesos osteoarticulares. Rev. Consulta de Difusión Veterinaria 1996: 31: 20-21
- BONAFONTE, J.I.; VECINO, J.A. Fisioterapia y rehabilitación En Sanchez-Valverde. Traumatología y ortopedia de pequeños animales. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana, 1997. pp.407-14.
- GÁLVEZ, A. Acupuntura en perros y gatos. Rev Especies 2000. Sep; 38: 18-21.
- VECINO, J.A. Acupuntura Tradicional China. Zaragoza: Ed. Mira, 2000.
- VECINO, J.A.; BONAFONTE, J.I.; WHYTE, A.; GÁLVEZ, A.; LABODÍA, A.; SOPENA, J.; MAZO, R. Resorción parcial de una calcificación discal en perro, tras el tratamiento con acupuntura. O Medico Veterinario 1998. (Jan/Fev/Mar); 54: 23-25.
- YA YIN CHEN et al. The association between postmenopausal Osteoporosis and Kidney Vacuity Syndrome in TCM. American Journal of Chinese Medicine. Vol.XXVII (1999); nº 1: 25-35.
- ZHAO YINGXIA. The presentstate and perspective in treatment of primary Osteoporosis by acupuncture and moxibustión. Journal of Traditional Chinese Medicine (2002). 22(1): 67-72.

ACTIVIDADES EN EL AGUA PARA EL TRATAMIENTO DE LESIONES DEPORTIVAS

PONENTE:

D. RAFAEL AGUELO BINABURO
FISIOTERAPEUTA DEL CAI ZARAGOZA

El trabajo en agua es, desde hace unos años una de las facetas principales en la recuperación, por ello, y cada vez con más fuerza aparecen diferentes técnicas con el fin de mejorar y acelerar la recuperación del deportista.

La fuerza con la que se han introducido dentro de la dinámica de trabajo de la medicina deportiva se debe a que, con este tipo de trabajo, conseguimos mejorar la flexibilidad, la actividad aeróbica, la resistencia músculo esquelética y la tonificación muscular.

Otro punto importante es la gran diversidad de lesiones que se pueden tratar en el agua, desde procesos músculo-esqueléticos que precisan de reposo deportivo, procesos pre y post-operatorios, recuperaciones que requieren de re-adaptación al gesto deportivo, patologías de la columna vertebral, lesiones del tejido conjuntivo, lesiones musculares, lesiones articulares,...

A la hora de plantearnos el trabajo en agua con nuestros deportistas debemos tener en cuenta la importancia de supervisar en todo momento el gesto deportivo para asegurar una correcta ejecución, mantener una frecuencia cardíaca elevada para conseguir un trabajo aeróbico adecuado que nos facilite el mantenimiento de la forma física del deportista durante la recuperación, para ello es fundamental no cansar mentalmente al deportista variando, en la medida de lo posible, los ejercicios a realizar, dado que, al ser una técnica con escasas contraindicaciones (heridas abiertas y pocas más), podemos hacer del trabajo en agua un ejercicio útil y divertido.

A la hora de planificar este trabajo debemos contar con una serie de materiales y de instalaciones adecuadas como son:

- Un vaso de 15-25 metros de largo por 4-12 metros de ancho por una profundidad variable desde 1,80 m a 3 m.
- Un vaso de 4 por 8 metros de largo y 4 por 8 metros de ancho con una profundidad variable de 1 m a 1,80 m.
- Un cinturón de flotación.
- Un balón de propiocepción.
- Unas aletas.

En el caso clínico de una contractura muscular con resultado de micro rotura muscular, dividimos el trabajo en 4 fases de dobles sesiones:

- Fase 1 (3 días):
 - 10' estiramientos en agua
 - 30' trabajo en flotación (running pool)
 - 10' estiramientos en agua
- Fase 2 (3 días)
 - 10' estiramientos en agua
 - 40' trabajo en flotación (running pool/potenciación)
 - 10' estiramientos en agua

- Fase 3 (3 días)
 - 10' estiramientos en agua
 - 40' trabajo en flotación (running pool/potenciación)
 - Trabajo propioceptivo
 - 10' estiramientos en agua
- Fase 4 (3 días)
 - 10' estiramientos en agua
 - 30' trabajo en flotación (running pool/potenciación)
 - Trabajo propioceptivo/pliométrico
 - 10' ejercicios en apoyo
 - 10' estiramientos en agua.

El trabajo en flotación es importante graduarlo para conseguir una frecuencia cardíaca equivalente al trabajo aeróbico del deportista en seco, para ello es fundamental tener anotados los registros de frecuencia cardíaca de cada uno de nuestros jugadores, para así poder adecuar la intensidad del trabajo. Para poder conocer el estado durante el ejercicio podemos utilizar un pulsómetro o hacer pequeños descansos con el fin de tomar pulsaciones y aumentar o disminuir la intensidad así como la frecuencia de la zancada.

Como en todo trabajo físico comenzamos el ejercicio con estiramientos realizados dentro del medio acuático respetando las limitaciones por dolor del deportista y siempre comenzando por la cadena posterior (gemelos e isquiotibiales) y terminando con cadena anterior (cuadriceps y psoas).

A continuación ya con las diferentes estructuras preparadas pasamos a ejecutar el gesto deportivo de carrera en flotación, remarcando la importancia de mantener los puños cerrados (para evitar ayudas en el impulso), evitando la inclinación del cuerpo hacia delante e intentado mantener el centro de gravedad lo más vertical posible para poder ejecutar correctamente las zancadas flexionando una pierna cuando la contraria está completamente extendida y por detrás del centro de gravedad.

El siguiente paso es el trabajo de potenciación subacuática intercalado o no en la fase de running pool, dicho trabajo nosotros lo realizamos pidiendo una carrera a máxima velocidad hasta la mitad del vaso grande (donde el deportista no toca fondo) para, una vez allí y con ayuda de las manos para no avanzar, pedir elevación de rodillas (a modo de “skipping”), elevación de talones o carrera en estático, con mucha intensidad y mucha frecuencia, para tras esta ejecución continuar con la carrera a máxima velocidad hasta alcanzar los 25 mts.

Tras el trabajo en flotación, y cuando el deportista y la patología nos lo permitan, pasaremos a realizar un trabajo en apoyo en el vaso pequeño consistente en carrera con pasos pequeños, split frontal, marcha hacia atrás, así como un trabajo propioceptivo con ayuda del balón (comenzando bipodalmente para progresar a un apoyo monopodal) y concluyendo con un trabajo pliométrico reforzado con la ejecución de ciertos gestos deportivos (reversos, rebotes, entradas, tiros, desplazamientos defensivos,...).

En el momento en que el deportista sea capaz de realizar todos estos ejercicios sin dolor estará preparado para pasar al trabajo de pista y después reincorporarse a la disciplina del equipo, el plazo normal es de 15 días.

CRONOBIOLOGÍA, ALGO A TENER EN CUENTA

PONENTE:

DR. ANTONI DíEZ NOGUERA

CATEDRÁTICO DE FISIOLÓGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA

INTRODUCCIÓN

En el curso de la evolución los organismos han optimizado su metabolismo para obtener la máxima energía de sus respectivos entornos. Han adquirido una forma y dimensiones óptimas para sus necesidades y se han adaptado temporalmente al entorno oscilante de la superficie terrestre. Hemos de considerar que desde la aparición de las primeras formas rudimentarias de vida, hace 3.000 millones de años, todos los organismos se han visto sometidos a condiciones cíclicas de iluminación, temperatura, campo magnético, etc. Es evidente que la tendencia espontánea a la oscilación de todos los organismos se ha adaptado a aquellas frecuencias evolutivamente más útiles, tales como los ritmos circaanuales, circalunares, y sobre todo los ritmos circadianos con un período aproximado de 24 horas. Hay que tener presente que en aquellos remotos tiempos ninguna molécula compleja con capacidad replicativa (ADN y ARN) podía permanecer estable bajo la intensísima radiación ultravioleta que reinaba durante las horas de luz, ya que no existía la actual capa atmosférica. Cualquier organismo debía disponer de algún sistema que le permitiese ocultarse sincrónicamente con los ciclos externos, para tener unas mínimas posibilidades de supervivencia. Esta prematura adaptación a los ritmos ambientales, junto con la utilización del oxígeno, y la adaptación a la gravedad, constituyen los primeros pasos de la evolución biológica sobre la tierra. Un curioso testimonio de esta lejana historia es el hecho de que el período del ritmo endógeno de algunas bacterias tiene la misma duración (21 horas) que tenían los ciclos diarios cuando ellas aparecieron en la tierra (1).

CARACTERÍSTICAS DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS

TERMINOLOGÍA

No hay duda de que el término más adecuado para designar a los ritmos biológicos sería el de bioritmos, pero desafortunadamente este término ha sido (y es) ampliamente utilizado en determinados ámbitos y publicaciones de dudoso carácter científico. La teoría de los bioritmos fue propuesta a principios del siglo XX por los psicólogos Swoboda y Fliess los cuales supusieron la existencia de tres ritmos de períodos diferentes cuya actividad se iniciaría en el preciso instante del nacimiento, manteniéndose de forma estable durante toda la vida. El supuesto interés de esta teoría consiste en calcular cuales son los días en que coincide el máximo de dichos ritmos: emocional, físico e intelectual. Algunos trabajos anecdóticos han pretendido establecer algún tipo de relación entre este tipo de cálculos y la consecución de marcas deportivas (2), pero estas hipótesis han sido totalmente descartadas cuando se han realizado trabajos correctamente planteados (3, 4). Por todo ello, cuando se trata del estudio científico de los procesos rítmicos, se utiliza el término de ritmos biológicos, en vez del de bioritmos.

En cuanto al concepto de ritmo, conviene diferenciarlo del de ciclo. Entendemos por ciclo la sucesión ordenada de una serie de acontecimientos, pero sin tener en cuenta el tiempo en que tiene lugar. En los ciclos el énfasis está en la ordenación, no en el tiempo. Así pues hablaremos del ciclo vital de un insecto para indicar las diferentes etapas de su vida, así como el orden en que transcurren. Cuando un ciclo tiene lugar en un intervalo de tiempo constante, entonces hablamos de ritmos, ya que el ciclo

se produce con una ritmicidad predecible. El tiempo que transcurre desde un determinado estado del ritmo hasta que se repite, es el período, y su inversa es la frecuencia, que nos indica el número de ciclos por unidad de tiempo.

En cronobiología se utiliza la frecuencia como criterio para clasificar los ritmos en tres grandes grupos, que toman como base la duración de un día. Se denominan ritmos circadianos a todos aquellos que tienen una frecuencia “casi” diaria. Más formalmente decimos que se trata de un ritmo circadiano cuando el período del mismo está comprendido entre 20 y 28 horas. En este grupo se encuentra la mayoría de los ritmos biológicos que se estudian en cronobiología. Los ritmos de frecuencia superior a la diaria (período inferior a 20 horas) son los ritmos ultradianos, entre los que encontramos el latido cardíaco, la ventilación pulmonar, la pulsatilidad de algunas hormonas, etc. Finalmente, cuando se trata de ritmos cuya frecuencia es inferior a la diaria, se denominan ritmos infradianos (período superior a 28 horas) y en este grupo se encuentran ritmos tan importantes como los ritmos estacionales (circanuales) presentes en algunas secreciones hormonales, o el ciclo menstrual de la mujer. En este apartado también se incluyen los ritmos circaseptanos (de 7 días), cuya existencia real aun es objeto de fuertes discusiones. No obstante, cada vez existe más evidencia de que realmente puedan existir ritmos de esta frecuencia de forma espontánea en los organismos y en la naturaleza (5). Algunos autores proponen que la existencia de tales ritmos, sería la base para explicar la adopción de la semana por la mayor parte de culturas de la tierra, pero a pesar de ello la discusión continua abierta.

ASPECTOS FUNCIONALES

Si observamos la temperatura o la actividad motora de un animal a lo largo de varios días es muy probable que detectemos de forma manifiesta la existencia de una oscilación bien definida. Si este mismo animal lo trasladamos a una habitación aislada, en condiciones ambientales constantes, veremos que continua presentándose la oscilación aunque con un periodo algo diferente de las 24 horas. Este sencillo experimento indica claramente que el ritmo observado en el animal es de naturaleza endógena y que no necesita del ritmo externo para su existencia. Podemos pues hablar de la existencia de un reloj endógeno, o *pacemaker*. Cuando un organismo se mantiene en condiciones ambientales constantes se dice que se encuentra *free running* y en tales condiciones el período del ritmo endógeno se denomina con la letra griega “tau” (τ). El valor de tau es una característica de cada especie, y es extremadamente estable a lo largo de la vida de cada individuo.

Para estudiar las características de los ritmos biológicos se suele utilizar un tipo de representación gráfica llamada en *double plot*. En este tipo de representación se colocan, una al lado de la otra, dos copias del mismo registro. Cada fila representa un día y el ancho de la columna corresponde a las 24 horas. Si estuviésemos representando un ritmo de actividad motora de un animal con un período de 24 horas, cada día se produciría el inicio de la fase de actividad aproximadamente a la misma hora, e igualmente ocurriría con el final de la misma. De este modo se obtendría una serie de trazos uno debajo del otro formando una columna vertical. Si el período fuese mayor de 24 horas, cada día se produciría un retraso respecto al día anterior, que se reflejará en un pequeño desplazamiento hacia la derecha en cada fila de la gráfica, lo que originará una columna inclinada en su base hacia la derecha. Del mismo modo, un desplazamiento de la columna de actividad hacia la izquierda indicaría que se trata de un ritmo con período inferior a 24 horas. Utilizando este tipo de representación se puede apreciar, una importante característica de los ritmos biológicos: el nivel de iluminación afecta el periodo endógeno del *pacemaker*. La temperatura, en cambio, no afecta la frecuencia del reloj biológico. El modo como el valor del período tau es modificado por la luz, es otra característica de cada especie y es totalmente diferente según se trate de especies nocturnas o diurnas. En el caso de los animales nocturnos, el aumento de la intensidad de la luz produce un alargamiento de tau, mientras que en los diurnos sucede al revés.

La mayoría de organismos presentan un tau diferente de 24 horas lo que les obliga a disponer de un mecanismo que les permita realizar la puesta en hora del *pacemaker* utilizando alguna referencia tem-

poral externa, que en muchos casos es la luz. Si a un animal en condiciones de curso libre le aplicamos estímulos luminosos, estos producen cambios de fase de diferente magnitud y sentido según el momento del ciclo en que se aplican. De este modo la aplicación diaria de estos estímulos produce cambios de fase que se estabilizan cuando dichos cambios son de una magnitud igual a la diferencia entre el periodo endógeno y las 24 horas. Cuando se produce esta situación se dice que existe *entrainment* del ritmo. Vemos pues que la luz (como otros muchos agentes) afecta al organismo de forma muy diferente, según la hora del día en que sea aplicada, y es precisamente esta característica la que permite a nuestro organismo ajustar el funcionamiento de nuestro reloj interno a los ciclos ambientales de luz y oscuridad. Para estudiar este tipo de respuestas se utilizan las *phase response curves*, en las que se puede apreciar como la luz es capaz de avanzar o de retrasar la fase de nuestro *pacemaker* según el momento en que es captada por el organismo.

Se podría pensar que sería más sencillo para el organismo disponer de un *pacemaker* con un periodo de 24 horas exactas, y así evitar la necesidad de realizar cada día un reajuste de la fase del reloj interno. Para explicar esta aparente complicación debemos tener en cuenta varias cosas. Por una parte, la duración de los ciclos de luz-oscuridad va cambiando a lo largo del año a razón de 4 minutos por día, de modo que en un año solo existen dos ciclos de 24 horas exactas. Por otra parte, si se asume la necesidad de realizar ajustes de fase cada día, es mucho más sencillo y preciso detectar y corregir desfases, si estos son suficientemente grandes. Esto explica que diariamente se corrijan con mayor facilidad desfases entre una y dos horas, que pequeños intervalos de varios minutos que apenas podrían ser percibidos por el sistema circadiano.

Existen diferentes factores o elementos ambientales que pueden ser utilizados por los organismos como referencias temporales para acomodarse al ritmo externo. Estos elementos son conocidos con el término alemán de *zeitgeber*, y el más universal de todos ellos es la luz. Además de la luz existen otros elementos que pueden actuar como *zeitgebers*, algunos de ellos han sido bien caracterizados en animales y en el hombre, mientras que en otros casos su efecto es aun dudoso. El contacto social con individuos de la misma especie es capaz de encarrilar el ritmo de numerosos mamíferos. No lo hace, en cambio, la aplicación de ruido a unas horas determinadas del día. El ruido actúa como *zeitgeber* únicamente en algunas especies de aves, cuando se trata de sonidos de la propia especie y por lo tanto tiene un marcado componente social (6). El acceso a la comida a unas horas fijas no se ha podido demostrar claramente que sea un *zeitgeber*. Existe evidencia para pensar que se trata de un *zeitgeber* muy débil que podría actuar únicamente en ausencia de cualquier otra señal (7). Existen también algunos casos curiosos como es el del ratón que puede ser encarrilado por cambios cíclicos del campo electrostático (8). Por último hay que destacar el importante papel que juega la actividad motora en el encarrilamiento. La realización de ejercicio físico a unas determinadas horas del día es capaz de encarrilar el ritmo de animales en condiciones ambientales constantes (9). Este hecho se ha utilizado para lograr el encarrilamiento de personas ciegas (por lesión retinal) incapaces de adaptarse, de otro modo, a los ritmos diarios de la sociedad. El efecto encarrilador de la actividad motora es tan importante que ha llevado a diferenciar dos tipos de encarrilamiento: el fótico, debido a la luz y el no-fótico, debido principalmente a la actividad motora. Incluso se considera que muchos otros *zeitgebers* ejercen su acción a través de los cambios de actividad motora que inducen en los sujetos (10, 11).

Con esta breve introducción ya disponemos de los elementos necesarios para poder imaginar un esquema elemental de como debe funcionar el sistema circadiano. Deben existir, por tanto, un *pacemaker*, un receptor para el *zeitgeber*, una vía que los comunique y unas eferencias a partir del *pacemaker* que actúen sobre la estructura que produce el ritmo tal como manifiesta al exterior. Hasta ahora hemos seguido el mismo camino que se ha seguido en el curso de la historia de la investigación cronobiológica. Hemos descrito los ritmos, hemos determinado sus características, hemos deducido qué elementos deben estar involucrados y hemos realizado un modelo teórico. Hasta aquí hemos estado considerando el sistema circadiano como una caja negra en la que deducimos su estructura a partir de las respuestas que proporciona a determinados estímulos.

Disponemos, pues, de una serie de elementos teóricos a los que hay que dar contenido fisiológico. Utilizando un símil de Benjamin Rusak (12) podemos decir que la situación de la cronobiología en

este punto, aproximadamente año 72, era similar a la del cuaderno de dibujo de un niño, en el que ya están dibujadas las siluetas y hay que darles un contenido llenándolas de color. A partir de este año numerosos descubrimientos han ido completando este dibujo y añadiendo nuevos elementos que han originado nuevos modelos que a su vez han originado nuevos descubrimientos. Esta continua interacción entre el planteamiento teórico de un modelo matemático y el conocimiento de las estructuras fisiológicas que lo integran, es quizá uno de los aspectos más característicos de la investigación en cronobiología.

EL SISTEMA CIRCADIANO EN LOS MAMÍFEROS

ESTRUCTURA GENERAL

Vamos ahora a repasar rápidamente la estructura y los elementos que componen el sistema circadiano hasta lo que hoy conocemos. Su estructura es muy similar en las diferentes especies pero existen importantes diferencias anatómicas y funcionales entre los diferentes grupos de organismos. En nuestro caso nos restringiremos a los mamíferos que son el grupo mejor estudiado. En 1972 dos grupos de investigadores (13, 14) descubrieron simultáneamente que el núcleo supraquiasmático (NSQ) es el principal *pacemaker* en la rata. Posteriormente este hecho se ha constatado de forma concluyente en otras muchas especies: se ha visto que su destrucción comporta la pérdida de prácticamente todos los ritmos circadianos en todas las especies estudiadas (15), y por otra parte cuando es estimulado eléctricamente se producen graves alteraciones en la manifestación de dichos ritmos (16). El transplante del NSQ a animales arrítmicos, a los que se les había extirpado previamente, restablece la conducta rítmica con el mismo período del donante (17, 18). Finalmente se ha comprobado que en cultivos "*in vitro*" derivados de células del NSQ, éstas mantienen ritmos circadianos metabólicos y de actividad eléctrica (19). Con toda esta evidencia es lógico considerar al NSQ como el principal *pacemaker* del sistema circadiano, ya que además es sensible a la información fótica captada por vía retinal, lo que le permite realizar el encarrilamiento.

A pesar de ello veremos que la definición precisa del *pacemaker* resulta más difícil de lo que a primera vista puede parecer. En determinadas situaciones experimentales, sobre todo trabajando con animales jóvenes, es muy frecuente observar la presencia simultánea de varios componentes rítmicos, presentando cada uno de ellos su propio periodo, sin mantener una relación de fases estable entre sí (20). Estas observaciones sugieren claramente la existencia de más de un oscilador con un cierto grado de independencia en su funcionamiento. De este modo surge una nueva pregunta. ¿Es correcto considerar al NSQ como un único oscilador, o bien está formado a su vez por diversos osciladores, que controlan cada uno de ellos ritmos específicos? Esta consideración ha originado la propuesta de numerosos modelos matemáticos, que incluyen uno, dos, tres o más osciladores, tanto independientes como jerarquizados.

En realidad se ha demostrado funcionalmente (no anatómicamente) la existencia de otros osciladores cercanos al NSQ en zonas próximas del hipotálamo. El más estudiado es el FEO (*food entrainable oscillator*), que como su nombre indica es encarrilable por ciclos de acceso a la comida. Este oscilador es capaz de encarrilar el ritmo de actividad correspondiente a la alimentación y este ritmo es a su vez capaz de encarrilar la actividad motora espontánea, cuando sus taús son similares (7). Este ritmo no desaparece con la destrucción del NSQ y tampoco es encarrilable por la luz. Aunque no se ha encontrado cual es su entidad física, podemos considerar que se trata realmente de otro oscilador autónomo. También se han descrito algunos ritmos encarrilables por la luz que persisten tras la destrucción del NSQ. Recientemente se han descrito tejidos con capacidad de generar ritmos de forma autónoma fuera del sistema nervioso, que se conocen como osciladores periféricos (21). Quizás, el caso más espectacular es el del hígado, cuyos hepatocitos contienen varios de los genes responsables de la generación de los ritmos circadianos en las neuronas del NSQ (22). La existencia de estos ritmos fuera del sistema nervioso, que

afectan algunas características de la función digestiva, podría explicar la existencia de diferentes tiempos de adaptación de algunas funciones orgánicas tras un cambio horario como el *jet-lag*.

Además de la existencia de osciladores fuera del NSQ, se han podido identificar diferentes áreas del NSQ que controlan diferentes ritmos. Haciendo lesiones selectivas de pequeñas áreas del NSQ ha sido posible eliminar algunos ritmos concretos sin que desaparezcan los demás. La explicación de este hecho sugiere la existencia de "subosciladores" dentro del NSQ, aunque ya veremos que también puede ser explicado de otro modo. De todas formas hay que tener presente en la interpretación de estos datos, la dificultad de definir anatómicamente una frontera precisa para delimitar el NSQ. Dentro del propio NSQ cabe distinguir dos regiones claramente diferenciadas tanto a nivel anatómico-histológico, por el tipo de neurotransmisores de sus neuronas (23), como a nivel funcional (24). Así, la región dorsoventral parece contener la parte más autónoma del oscilador ya que retiene las oscilaciones incluso en ausencia de ciclos externos (25), mientras que la región ventrolateral parece estar más relacionada con la función del encarrilamiento, a través de las fibras provenientes de la retina (26).

Se han identificado características anatómico-funcionales muy específicas para el NSQ, pero a pesar de todo la dificultad para marcar sus límites con precisión aun persiste, como lo demuestra el hecho de que para unos autores el volumen del NSQ de la rata es de 0,1 mm³ (27), mientras que para otros es de 0,3 mm³ (28). Ello depende del diferente criterio de tinción histológica que se utilice. En la rata se estima que está formado por unas 10.000 neuronas (28). Su ubicación es prácticamente la misma en todos los mamíferos, así como algunas de sus características. El tamaño de las neuronas es de las menores del cerebro, aproximadamente 8 micras de diámetro en la rata (29). Los axones son muy cortos y los campos dendríticos muy pequeños, presentando gran abundancia de circuitos locales. Predominan las sinapsis inhibitorias y existen numerosísimos contactos neuronales que permiten la interacción eléctrica (no sináptica) entre neuronas (29). Se encuentra una gran variedad de tipos de sinapsis: dendro-dendríticas, dendro-somáticas, somato-dendríticas y dendro-sinápticas (30). Las neuronas inhibitorias presentan numerosos circuitos recurrentes, ya sea sobre si mismas o través de otras interneuronas (31, 32).

Funcionalmente presenta características realmente singulares, respecto a las demás zonas del cerebro. Por una parte su actividad no se ve afectada por los cambios de temperatura. Esta propiedad es básica para un "buen reloj". Es sorprendente que, tanto *in vivo* como *in vitro*, la Q10 del conjunto es 1!... (Q10 mide el cambio de velocidad en los procesos metabólicos producido por un incremento de 10° C). En cuanto a la frecuencia espontánea de descarga de las neuronas que lo integran es muy baja, del orden de 5 Hz en la rata (33). En el cerebro se encuentran frecuencias similares en otras zonas del hipotálamo, pero una característica diferencial del NSQ es que se produce de forma muy regular y con una muy baja actividad sináptica. Todas estas características nos permiten diferenciar el NSQ pero no sabemos hasta que punto son necesarias para su funcionamiento como *pacemaker*. En estudios comparativos se ha observado una elevada constancia morfológica en los NSQ de los mamíferos, ha diferencia de lo que se observa en otras áreas del cerebro. Se considera que su estructura es relativamente estable con anterioridad a la diferenciación en monotremas, marsupiales y placentarios, a principios del jurásico, mientras que en el resto de áreas cerebrales se ha producido una enorme diferenciación. Esto podría reflejar la importancia de la presión evolutiva ejercida en este sentido.

En lo que se refiere a la información luminosa que constituye el *zeitgeber*, ésta accede al NSQ a través de la retina y fundamentalmente a través del tracto retinohipotalámico (TRH). Esta es una vía que tiene su origen en receptores retinales específicos y que transcurre de forma paralela con el nervio óptico, del cual se separa al llegar al quiasma óptico para acceder al NSQ (34), y más concretamente a la región ventrolateral del mismo (35). Los receptores, aunque se encuentran en la retina, no son los conos ni los bastones, sino unas células ganglionares especiales que poseen un pigmento fotosensible llamado melanopsina (36). La información recibida no permite la discriminación visual, ya que los campos receptores asociados a las fibras del TRH son enormemente amplios, en comparación con los receptores visuales. Por otra parte estas fibras presentan actividad a partir de 0,1 lux en la rata (10 lux en el hámster) y se saturan a partir de los 500 lux (37). Si comparamos estos valores con el rango de iluminación natural que comprende desde 4·10⁻⁵ hasta 105 lux, vemos que únicamente es posible una

discriminación fótica (no visual) durante las fases del anochecer y del atardecer. La información fótica también accede al NSQ por otra vía que es el tracto genículo-hipotalámico (TGH), que se origina a partir del cuerpo geniculado, el cual recibe información visual de la retina. Esta vía no es necesaria para que tenga lugar el encarrilamiento, pero su destrucción modifica considerablemente la respuesta de los animales a los cambios de iluminación. También se ha observado que tanto la lesión de la lámina intergenicular (LIG) como su estimulación producen cambios en el periodo tau en curso libre y se ha relacionado su función con los mecanismos responsables del encarrilamiento no-fótico (38, 39).

Hasta aquí hemos repasado las principales aferencias del NSQ, nos queda aún por ver a través de qué vías se comunica con las estructuras que producen los ritmos manifiestos. Revisemos cuales son los ritmos que desaparecen totalmente tras la destrucción del NSQ. Entre los más importantes encontramos los correspondientes a la actividad motora (40), ingestión de comida (41), bebida (14), conducta sexual (42), temperatura central (43), ciclo sueño-vigilia (43), ACTH (44), corticosterona (13), prolactina (45), melatonina (46) y gonadotropina (47). Los centros que controlan estas funciones se encuentran todos ellos muy próximos al NSQ, básicamente en el propio hipotálamo, por tanto, en la mayoría de los casos, se puede tratar tanto en una comunicación nerviosa como humoral. Recientemente se han identificado una proteína (prokinetina 2) que a través de las eferencias del NSQ ejercen su acción sobre varios núcleos próximos del hipotálamo, controlando el nivel de actividad motora de los animales (48).

El hecho de que el trasplante del NSQ a animales lesionados restaure los ritmos de actividad motora y de bebida, a pesar de la ausencia de creación de nuevas sinapsis apunta hacia una posible comunicación humoral. En cambio, otros experimentos sugieren un mecanismo neuronal. Se pueden obtener efectos idénticos a la extirpación del NSQ, únicamente aislándolo quirúrgicamente de los tejidos circundantes (15). Por otra parte la sección quirúrgica de las zonas periféricas del NSQ produce la eliminación selectiva de ritmos, haciendo pensar que lo que ocurre es una interrupción de las eferencias correspondientes (49, 50). Esta misma explicación se podría emplear para los ensayos que hemos comentado anteriormente referentes a la existencia de varios osciladores dentro del NSQ.

Al estudiar las eferencias del NSQ nos encontramos una vez más ante la presencia de "*feedback*" dentro del sistema circadiano. Se ha podido demostrar la existencia de eferencias al rafe (51), al cuerpo geniculado lateral (52) y hacia la retina (53). De algún modo parece ser que el propio NSQ regula su propia entrada de información. Un ejemplo de ello es el ritmo de susceptibilidad a la luz que se observa en la retina. De todas formas parece ser que este ritmo se origina de forma endógena en la propia retina actuando como un *pacemaker* independiente, si bien podría estar controlado por la acción del NSQ (53). Hay que señalar que prácticamente todas las eferencias se originan en la periferia del NSQ y ninguna de ellas lo hace en sus áreas más internas. Aunque anatómicamente curioso, no se sabe cual es la razón de esta disposición. La última pieza de este complejo *puzzle*, proviene del descubrimiento de que para que se mantengan las oscilaciones en la región ventrolateral del NSQ en condiciones de *free-running*, es necesaria la presencia de la retina (54).

DESARROLLO DEL SISTEMA CIRCADIANO Y MECANISMO INTERNO

En los mamíferos se ha detectado la presencia de ritmos circadianos antes del nacimiento (55), si bien el sistema circadiano no existe como tal en ese momento sino que se completa su desarrollo durante el periodo postnatal. En nuestro laboratorio hemos podido establecer que las características rítmicas de la rata adulta no quedan establecidas hasta los 40-45 días de edad (56), lo cual se correlaciona con los datos anatómicos de otros autores. La observación detallada de este proceso de maduración del ritmo en condiciones de curso libre durante varias generaciones, nos ha permitido establecer la presencia de una fase de hipoactividad durante la transición del patrón ultradiano (o casi arrítmico) al circadiano (57). Por otra parte analizando los patrones de maduración bajo diferentes condiciones de iluminación, observamos que la luz ejerce un efecto inhibitorio en la maduración del sistema, o al menos en su manifestación.

Estos resultados, nos han llevado a la formulación de un modelo del sistema circadiano, que de acuerdo con los conocimientos actuales, nos ha permitido simular la mayor parte de situaciones experimentales descritas (58). El modelo supone la existencia de varios osciladores, localizados mayoritariamente en el NSQ. El control de un ritmo concreto se produciría como consecuencia de la actividad de un subgrupo de osciladores, pudiendo estar cada uno de ellos involucrado en más de un ritmo. Estos osciladores probablemente correspondan a "*clusters*" de neuronas con ritmo propio, si bien entre ellos existiría un medio de comunicación que permitiese una interacción mutua. La actividad de este medio vendría determinada y modulada por las señales provenientes del exterior a través del tracto retinohipotalámico u otras vías. De este modo resulta factible sincronizar el sistema por medio de un *zeitgeber* externo. Así hemos obtenido, mediante simulación por ordenador, encarrilamientos del modelo con unas curvas de fases de respuesta muy similares a las reales.

Experimentos posteriores de electrofisiología de cultivos de neuronas "*in vitro*", han demostrado que cada neurona tiene capacidad para actuar como un oscilador autónomo (59), aunque en condiciones normales el NSQ actúa como un solo oscilador con todas sus neuronas sincronizadas. En la última década, gracias a los avances en las técnicas de biología molecular, ha sido posible conocer el mecanismo genético responsable de la generación autónoma de oscilaciones dentro de cada célula (60). Este mecanismo consiste en la expresión del gen *Cry*, que induce la formación de Criptocromo, y de los genes *Per1*, *Per2* y *Per3* que inducen la síntesis de las proteínas correspondientes. Una vez en el citoplasma, estas proteínas forman varios tipos de dímeros. Por una parte el Criptocromo-Per2 entra de nuevo al núcleo y una vez allí activa a los genes *Clock* y *Bmal1* que inducen la formación de las correspondientes proteínas, que una vez dimerizadas en el citoplasma entran al núcleo y activan la expresión de los genes *Cry* y *Per* cerrando un bucle de retroalimentación positiva. El otro dímero formado es el Criptocromo-Per1, el cual entra en el núcleo y pasa a inhibir directamente la expresión de los genes *Cry* y *Per* cerrando así un bucle de retroalimentación negativa, que combinado con el anterior es el responsable de la actividad oscilatoria del sistema.

Tal como ya se ha dicho, el NSQ funciona como una sola unidad osciladora, aunque recientemente se ha demostrado que en hámsteres, mantenidos en condiciones de iluminación constante, es posible que cada uno de los núcleos pueda presentar su propio ritmo de actividad sincronizado en antifase con su homólogo (61) pero de igual período. Los resultados aún no publicados de nuestros últimos experimentos con ratas mantenidas bajo ciclos externos de iluminación de 22 horas (62), muestran que en estas condiciones los animales presentan ritmos independientes con diferente periodo y hemos demostrado que estas oscilaciones corresponden a las dos regiones del NSQ. Ambos experimentos ponen de manifiesto la extrema plasticidad del NSQ en función de las condiciones externas.

Es interesante constatar que aunque actualmente se conoce con un buen nivel de detalle el mecanismo molecular y genético de la oscilación, continúan existiendo los interrogantes a nivel de los mecanismos de regulación y procesos fisiológicos controlados. Algunos autores proponen esta situación como un paradigma de la necesidad de adoptar un punto de vista más integrativo (63). Por el momento continúan siendo más numerosas las preguntas que las respuestas. Al pasar las páginas de aquel cuaderno de dibujo de niños que comentábamos al principio, han aparecido nuevos diseños, en los que aún quedan muchos huecos por colorear y nuevas páginas que pasar.

RITMOS CIRCADIANOS Y SALUD

El correcto funcionamiento del organismo es el resultado de la complejísima interacción de miles de procesos fisiológicos. Del mismo modo que cada función debe realizarse en un lugar concreto, también ha de suceder en un momento concreto del ciclo diario. Generalmente no se ha prestado demasiada atención al aspecto temporal de las funciones orgánicas, pero la cronobiología nos demuestra que se trata de una cuestión fundamental para la salud. Una forma de entender el delicado orden temporal del organismo es mediante la confección de los mapas de fase en los que se aprecia claramente la relación

temporal existente entre diversas variables biológicas. Hay que insistir en el hecho de que algunos estados patológicos pueden ser debidos simplemente al desarreglo temporal de una determinada función, aunque esta tenga lugar de forma correcta, pero a una hora inadecuada. Un claro ejemplo de este tipo de desajustes son los trastornos asociados a los turnos de trabajo cambiantes, o el *Jet-lag* que se observa en grado variable después de los vuelos transmeridianos.

Resulta sorprendente observar como se ignora este aspecto temporal en la interpretación de numerosas variables clínicas. Vale la pena recapacitar sobre el hecho de que la inmensa mayoría de las variables que se determinan en un análisis clínico de rutina, presentan ritmos circadianos. Los valores que a una hora del día se consideran normales pueden no serlo en otro momento diferente. Más sorprendente aún resulta el empleo de costosas técnicas analíticas, para aumentar la precisión de los resultados, sin tener en cuenta el momento de la extracción de la muestra. En la mayoría de los casos la variabilidad debida a las fluctuaciones del ritmo circadiano es bastante superior a la precisión de la técnica analítica, llegando en algunos casos, como las determinaciones hormonales, a ser entre 100 y 1000 veces superior.

DESCRIPCIÓN DE ALGUNOS RITMOS CIRCADIANOS

Realizar una lista de todas las funciones y variables que presentan ritmos circadianos sería casi tanto como hacerla de todas las funciones y variables del organismo. Es evidente que no todos los ritmos tienen la misma importancia ni la misma repercusión en la salud, pero lo cierto es que si se observa el funcionamiento del organismo con suficiente precisión, es mucho más difícil encontrar una variable sin ritmo que una con ritmo. Por lo tanto los ritmos que a continuación se comentarán son solo algunos de los ejemplos más notorios, entre la infinidad de ritmos que cada día suceden en nuestro organismo.

Al estudiar las características de un ritmo concreto en humanos (igual que ocurre en otras especies) surge frecuentemente la cuestión de si se trata de un ritmo verdadero (endógeno) o de si es simplemente el reflejo de otros ritmos internos o externos. Este tipo de cuestiones pueden plantearse de forma recurrente hasta llegar al origen último de los ritmos en un intento de encontrar cual es el verdadero oscilador principal. Una vez más la realidad práctica no permite realizar este tipo de distinciones con facilidad, y debemos limitarnos a la descripción de los ritmos de la forma más objetiva posible. Para ello la situación ideal es la realización de experimentos en curso libre, pero debido a las dificultades obvias que esto tendría en el caso del hombre, este tipo de estudios se realizan bajo las denominadas condiciones de “rutina constante” con el fin de minimizar el efecto de los factores exógenos. En este tipo de ensayos el sujeto permanece acostado durante un día completo (como mínimo), bajo un régimen de iluminación moderada constante, sin realizar ejercicio físico, recibiendo la comida en frecuentes intervalos regularmente espaciados y manteniéndose despierto durante todo el ensayo mediante la realización de algunas tareas sencillas.

Entre los ritmos más conocidos ya desde la antigüedad se encuentra el de temperatura corporal. Es un ritmo endógeno muy visible, con una oscilación diaria de cerca de un grado entre el mínimo, que suele presentarse alrededor de las 4 de la noche, y el máximo que tiene lugar aproximadamente a las 6 de la tarde (64). Este ritmo se ve fuertemente afectado por factores exógenos como el sueño y el ejercicio, aunque su amplitud varía poco si se mide en condiciones de rutina constante, lo que indica su inquestionable carácter endógeno. Parece ser que el origen de tal ritmo se debe fundamentalmente a los cambios en las pérdidas de calor, y no tanto a la producción del mismo. En cambio algunos autores suponen que sí que se producen cambios en la producción central de calor precisamente para compensar las pérdidas derivadas del predominio de la actividad adrenérgica que alcanza su pico hacia el mediodía (65). Un aspecto curioso del ritmo de temperatura corporal es la inversión de fases que existe entre la temperatura periférica y la central, de modo que el máximo de una coincide con el mínimo de la otra, (66) lo cual se debe a los cambios de flujo sanguíneo que se producen en las regiones periféricas a lo largo del día.

Una especial mención merecen los ritmos cardiovasculares. La frecuencia cardíaca experimenta cambios del orden del 15% entre los valores más bajos y los más altos, que se registran durante la tarde (67). Cambios similares se han descrito para la mayor parte de variables cardiovasculares tales como el flujo sanguíneo, el gasto cardíaco, y la presión arterial (65). Estos ritmos son afectados fuertemente por diferentes factores exógenos tales como el sueño, la postura, la ingestión de alimentos y el ejercicio (68), hasta el punto de que se discute la verdadera naturaleza exógena de tales variaciones (69).

Algunos de los indicadores más característicos de la función respiratoria también presentan un acusado ritmo circadiano. Tal es el caso del volumen espiratorio forzado y del máximo flujo espiratorio, los cuales presentan sus valores mínimos durante la noche entre las 3 y las 8 de la madrugada (70). Se ha descrito que la amplitud de tales ritmos está muy aumentada en los pacientes asmáticos (71) lo que hace que la reducción natural de la función respiratoria durante la noche esté mucho más acusada, provocando la exacerbación de los síntomas del asma durante la noche (72).

Otro grupo de ritmos bien caracterizado es el de los relacionados con la función gastrointestinal. Se han descrito ritmos en los patrones de motilidad gastrointestinal, en la absorción intestinal, en la actividad de los enzimas gastrointestinales y en la secreción ácida del estómago (73). Todas estas variables presentan sus valores máximos durante el día. En el caso de la tasa de vaciamiento gástrico existe una gran diferencia en función de la hora en que se tome el alimento. La tasa de vaciamiento a las 8 de la tarde es prácticamente la mitad que la que se registra a las 8 de la mañana (74).

Los ritmos observados en la secreción de hormonas presentan en muchos casos unos patrones muy complejos, manifestándose simultáneamente diversos ritmos. Es frecuente la presencia de ritmos ultradianos de 3-4 horas de periodo, junto con ritmos circadianos a los que se les superponen cambios estacionales que tienen lugar con una periodicidad circaanual. En otros casos los patrones de secreción pueden presentar dos o más picos durante el día, como es el caso de la hormona del crecimiento y del cortisol (75). Con respecto a la adrenalina y la nor-adrenalina, éstas presentan un marcado pico de concentración plasmática durante el mediodía y principio de la tarde (74), ritmo que se mantiene prácticamente inalterado incluso en condiciones de rutina constante durante varios días. Algunos autores consideran que todos estos ritmos han de verse reflejados en diferencias de rendimiento y de humor a lo largo del día. Independientemente de cual sea el origen de tales cambios, se han descrito ritmos en la fatiga (76), en el nivel de somnolencia (77), en el nivel de alerta (78), y en el estado de humor (79), presentando bastante coincidencia, los dos últimos, en el momento de alcanzar sus valores más altos durante la tarde.

ALTERACIONES DE LOS RITMOS CIRCADIANOS

Los ritmos circadianos están presentes en la manifestación de los síntomas de numerosas patologías, pero en algunos casos son los propios ritmos circadianos, y las estructuras que los gobiernan, las que se encuentran afectadas por diversos estados patológicos. Esto suele conducir al incorrecto funcionamiento de la regulación temporal interna, estado que se denomina de forma general con el término “desincronosis”. En el estudio de tales alteraciones hay que diferenciar entre las alteraciones del sistema circadiano producidas por agentes exógenos y las que se deben a alteraciones endógenas del propio sistema, las cuales son mucho menos frecuentes.

En el primer grupo podemos citar los trastornos producidos por los cambios de horario como consecuencia de los viajes transmeridianos, los cuales se conocen con el nombre genérico de *Jet-lag*. La sintomatología incluye fatiga, trastornos digestivos, dificultad de concentración, cambios de humor y trastornos del sueño. En algunos individuos es suficiente un cambio de tres horas pero en general se requieren cambios del orden de 5 horas para que el trastorno se manifieste de forma clara. La causa de tales alteraciones son las diferentes velocidades de adaptación de los ritmos al nuevo horario. En el supuesto de un cambio de 6 horas, el ritmo de sueño-vigilia tarda unos 2 días en resincronizarse mientras que el de temperatura tardaría entre 5 y 8 días y algunos ritmos endocrinos podrían necesitar entre 2 y

4 semanas para hacerlo. Durante este tiempo es obvio que la estructura temporal del organismo está alterada, lo cual es la causa de la mayoría de los trastornos que sufren los viajeros. Dado que el período endógeno del organismo humano es próximo a las 25 horas, es más fácil adaptarse al nuevo horario cuando el período se alarga (caso de los vuelos hacia el oeste) que cuando el período se acorta (vuelos hacia el este).

El hecho de que el período endógeno del hombre sea próximo a las 25 horas también tiene su repercusión cotidiana en lo que se ha venido a llamar el “síndrome del lunes”. Durante el fin de semana, debido a la falta de sincronizadores sociales, nuestro organismo tiende a seguir su propio ritmo endógeno de casi 25 horas, de modo que el lunes por la mañana, al recuperar el horario habitual, se pone de manifiesto el desfase de casi 3 horas acumulado durante las noches anteriores. Aunque este desfase tiene muy poca incidencia en la población normal, en algunos casos puede producir una disminución perceptible del nivel de atención. La solución para estos casos es tan simple como el no alterar de forma importante los horarios durante el fin de semana. En el caso del *Jet-lag* se han propuesto varias medidas (80) para reducir sus efectos, entre ellas las más simples son la exposición a la luz solar durante las horas del mediodía en el lugar de destino así como la realización de ejercicio. Recientemente se ha ensayado con éxito la utilización de melatonina para corregir la fase del reloj interno. Esta acción de la melatonina se debe a la presencia de receptores específicos para la melatonina en el propio núcleo supraquiasmático. Aunque se trata de un tratamiento muy eficaz, éste debe realizarse bajo estricto control cronobiológico, ya que la acción de la melatonina sobre el sistema circadiano es totalmente diferente según la hora del día en que se administre: durante la noche subjetiva produce avances de fase mientras que durante el día produce importantes retrasos (81). La incorrecta administración de la melatonina podría conducir a un empeoramiento de los síntomas del *Jet-lag* (82).

Los trabajos que implican la realización de turnos con cambios de horario generan un tipo de trastornos muy parecidos a los anteriores. Es frecuente que los trabajadores de hospitales, servicios de urgencia, empleados de industrias pesadas, policía, etc. sometidos a este tipo de horarios, se quejen de problemas en la calidad del sueño, además de otros pequeños trastornos orgánicos. En estas situaciones se añade el problema social que representa el no poderse integrar en las actividades de los propios familiares que siguen los horarios normales. Por esta razón es frecuente que se adopten hábitos de sueño-vigilia poco recomendables, con el fin de intentar atender tanto al trabajo como a la vida social (83). Como resultado se pueden producir graves alteraciones del sistema circadiano, el tratamiento de las cuales se está ensayando en base a la administración de luz brillante (84) y melatonina (85) en determinadas horas del día.

En el grupo de las alteraciones endógenas del sistema circadiano, encontramos varios tipos de alteraciones del sueño tales como el síndrome de la fase retrasada del sueño y su contrario, el síndrome de la fase adelantada del sueño (86, 87). En ambos casos se trata de alteraciones del mecanismo de encarilamiento, en los que se observa una importante alteración de la curva de fases de respuesta. En el primer caso los enfermos son incapaces de conciliar el sueño antes de las cuatro o las cinco de la madrugada, mientras que en el segundo caso experimentan una profunda somnolencia al final de la tarde. Hay que indicar que se trata de alteraciones reales, y no de cambios ligados a las costumbres ni al estilo de vida. Una característica de estas alteraciones es que cuando se trata de modificar los horarios de dormir para adaptarlos a los considerados como normales, se producen diversos tipos de trastornos generales.

Finalmente citaremos algunos tipos de depresión en los que se han descrito también alteraciones de los ritmos circadianos caracterizadas por el avance de fase de los ritmos de temperatura, melatonina, cortisol, etc. Se supone que el período endógeno de estas personas es inferior a 24 horas, ya que la mayoría de los fármacos efectivos en el tratamiento de estas depresiones se caracterizan por producir un alargamiento del valor de tau en los animales de experimentación. Durante mucho tiempo se supuso que el origen de tales depresiones se debía a la alteración del sistema circadiano, pero trabajos más recientes cuestionan esta hipótesis (88, 89) aunque sin embargo corroboran la existencia de trastornos del sistema circadiano asociados a dichos casos.

RITMOS CIRCADIANOS EN EL DEPORTE

Como en cualquier otra actividad, en la actividad deportiva los ritmos circadianos también tienen una especial relevancia ya que, tanto la actividad física, con todos sus diversos aspectos funcionales, como la actividad mental e intelectual, experimentan marcados cambios a lo largo del día. El conocimiento de estos cambios, así como la correcta manipulación de los mismos pueden ser utilizados para optimizar los resultados deportivos, en los que a menudo pequeñísimas mejoras pueden ser de enorme trascendencia a la hora de batir un récord, o marcar la diferencia entre ganar o perder una competición.

RENDIMIENTO FÍSICO

El estudio de los ritmos circadianos en la actividad deportiva presenta un especial grado de complejidad por las circunstancias que rodean a dicha actividad. Básicamente cabe diferenciar tres tipos de estrategias (90): a) estudiar estadísticamente los momentos del día en los que los deportistas obtienen los mejores (o peores) resultados en competiciones reales, b) realización de competiciones simuladas a diferentes horas del día, y c) estudiar las respuestas a pruebas de laboratorio, en condiciones estrictamente controladas. La dificultad está en que los resultados obtenidos en condiciones experimentales no siempre son extrapolables a las competiciones reales y, a su vez, en las competiciones reales no es posible hacer determinadas manipulaciones experimentales, para no interferir en los resultados.

Uno de los ritmos que, de forma general, se correlaciona en mayor medida con el rendimiento es el de temperatura. Tal como ya se ha comentado, este ritmo es uno de los que mas fácilmente puede ser cuantificado y tiene un claro carácter endógeno que se pone de manifiesto en los ensayos de rutina constante en los que presenta un rango de variación de unos 0,4 o 0,5 °C (91), a diferencia de lo que se observa en condiciones de vida normal en las que la variación es prácticamente el doble. Esto demuestra la influencia que las actividades externas ejercen sobre esta variable que, en su componente endógeno, refleja esencialmente los cambios metabólicos del organismo.

Los cambios metabólicos pueden estudiarse a partir del registro de la ventilación pulmonar que muestra una variación del 11% respecto al valor medio (92), lo que representa un descenso nocturno del orden de 2 litros/minuto, determinando un importante reducción de la capacidad vital. Estas variaciones están relacionadas con el aumento de la resistencia debidas a la secreción de catecolaminas. Por otra parte, tanto el consumo de O₂ como la producción de CO₂ muestran cambios prácticamente paralelos a lo largo del día con un máximo sobre las 18 horas (92). Estos cambios tienen una amplitud del 7%. El coeficiente VCO₂/VO₂ (RER o *Respiratory Exchange Ratio*) se mantiene prácticamente constante a lo largo del día entorno a 0,81, lo que indica que la contribución de lípidos y carbohidratos a la producción de energía es prácticamente constante. Estos valores pueden experimentar pequeños cambios debidos a las comidas. A la vista de la amplitud del ritmo de ventilación y considerando un Q₁₀ (incremento de la tasa metabólica asociado a un incremento de 10° de la temperatura corporal) de 2, se deduce que sólo un tercio de la variación metabólica puede ser atribuida a la variación circadiana de la temperatura. Finalmente hay que tener en cuenta la importancia que juega el volumen minuto en la capacidad de suministro de O₂ a los tejidos, el cual también experimenta cambios circadianos debidos principalmente a los cambios del ritmo de frecuencia cardiaca (93) con una amplitud, en reposo, de un 6-7% y el máximo situado a las 14 horas, el cual es fuertemente afectado por factores exógenos.

Varios estudios se han encaminado a determinar los cambios de rendimiento a lo largo del día. Es importante señalar que aunque tales ritmos están claramente descritos, no siempre son percibidos por el deportista. En un estudio en el que los sujetos escogen la carga de esfuerzo para realizar un ejercicio intenso de 30 minutos en una bicicleta ergométrica, se observó una variación de un 7% con el máximo a las 18 horas, mientras que la percepción subjetiva del esfuerzo realizado se mantuvo prácticamente constante (94). En otro estudio similar se estudió el cambio en la intensidad seleccionada a lo largo de sesiones de entrenamiento de 80 minutos (95), observándose que por la tarde tiende a disminuirse la

intensidad, mientras que por la mañana sucede lo contrario. Este resultado es explicado por los autores por el efecto de la temperatura externa (más alta por la tarde) dificultando la disipación del calor.

Además de los aspectos metabólicos y de rendimiento físico, otro de los factores de capital importancia en el deporte es la fuerza muscular. No todos los grupos musculares experimentan los mismos cambios, aunque las diferencias entre ellos son relativamente pequeñas. En el caso de la fuerza medida mediante un dinamómetro de mano, se constata un ritmo con el máximo cerca de las 19 horas y una amplitud del 8% respecto a la media (96). Este ritmo se correlaciona muy bien con otros grupos musculares, como la pierna. Es interesante señalar que ante cambios horarios, la adaptación de los ritmos de las manos izquierda y derecha evolucionan con diferente velocidad, lo que sugiere la existencia de mecanismos diferentes. Otro factor como la elasticidad también manifiesta un ritmo circadiano con su máximo entorno a las 18 horas (aunque no parezca tener una relación directa con la temperatura) pero en este caso con una enorme variación de cerca un 40% (96).

Dada la importancia del ritmo de temperatura, por el grado de correlación existente con la mayor parte de factores estudiados, merece la pena señalar las diferencias existentes entre individuos matutinos y vespertinos. Estas diferencias pueden ser del orden de hasta 3 horas, lo cual no es nada despreciable a la hora de programar un ejercicio o una competición. La temperatura puede tener aún más importancia en deportes como la natación en el que el intercambio de calor con el entorno es mayor. En experimentos realizados en condiciones controladas, con el agua a temperatura constante, se observa un descenso gradual de los tiempos obteniéndose los mejores registros al final del día y los peores por la mañana (96). Es posible que este resultado se deba a cambios en la capacidad de termorregulación.

RENDIMIENTO MENTAL

Las capacidades mentales de alerta, concentración, motivación y memoria son determinantes en la mayoría de deportes. Tales capacidades parecen seguir una dinámica totalmente diferente de las relacionadas con el rendimiento físico, diferenciándose claramente del ritmo de temperatura corporal (97). A su vez, no todos los aspectos estudiados siguen patrones semejantes, sino que se observan grandes diferencias entre la memoria, el grado de alerta, etc. En general se observa una tendencia a obtener mejores puntuaciones en las diferentes tareas por la mañana, mostrándose el máximo de alerta subjetiva cerca de las 12 horas.

El caso de la memoria y el aprendizaje requiere de una consideración especial. Se han descrito ritmos en los que un determinado aprendizaje (en animales de laboratorio) muestra un máximo a una hora determinada. En cambio se constata que el mismo aprendizaje puede mostrar su máximo a una hora diferente si la prueba de verificación se realiza a otra hora. Este resultado sugiere que la hora de la prueba puede determinar el momento óptimo para realizar el correspondiente aprendizaje. Ello se puede verificar fijando el proceso de aprendizaje a una hora concreta, y realizando las pruebas a diferentes horas. Así, los mejores resultados se obtienen cuando la prueba se realiza a la misma hora que se ha hecho el aprendizaje. Todos estos resultados sugieren que la identificación temporal es utilizada por el sujeto en el proceso de refuerzo (98). Con las debidas precauciones, estos resultados sugieren que los aspectos cognitivos e intelectuales podrían practicarse a las horas previstas de competición para facilitar su recuerdo en el momento en el que sean requeridos.

En relación con estos resultados cabe señalar un estudio en el que se realizaba una prueba ciclista a las 7 de la mañana. Se hicieron dos grupos de sujetos: uno realizó un entreno ligero el día anterior a las 7 mientras que el otro lo realizó a las 12 horas. El grupo que lo hizo a la misma hora que la prueba, mejoró en un 2% el resultado del otro grupo (99). De todos modos este resultado puede ser interpretado en base a otros factores tales como el tiempo transcurrido entre las pruebas.

JET LAG

Aunque ya se ha tratado el *jet-lag* de forma general, vamos a tratar algunos aspectos relacionados específicamente con el deporte, ya que ha demostrado tener una gran importancia. Así lo demuestran algunos estudios estadísticos realizados en Estados Unidos, país en el que los diferentes equipos que participan en competiciones de ámbito nacional deben viajar frecuentemente grandes distancias que comportan cambios horarios de 4 y hasta 5 horas.

En un estudio publicado en la revista *Nature* (100), sobre los resultados de la liga de *baseball* entre los años 1991 a 1993, se observó que los equipos que viajaban hacia el oeste obtenían un 56,2% de victorias, mientras los que viajaban hacia el este ganaban en un 62,0% de ocasiones. Esta diferencia era estadísticamente significativa y demuestra lo que ya se había comentado respecto la mayor dificultad de adaptación cuando se trata de un acortamiento del periodo que cuando se trata de un alargamiento del mismo.

Resultados parecidos se obtuvieron en otro estudio, esta vez sobre la liga de basket. En este caso se estudiaron 8.495 partidos de la NBA comprendidos entre los años 1987 y 1995 (101). El estudio se orientó a ver el efecto en el resultado, del tiempo transcurrido entre partidos, observándose que los mejores resultados se obtenían cuando este intervalo era de tres días. De manera colateral también se vio que la distancia viajada antes del partido, no tenía ningún efecto significativo sobre el resultado, pero en cambio si que lo tenía el sentido del viaje realizado: cuando los equipos viajaban hacia el este obtenían unas puntuaciones superiores en 4 puntos a las que lograban cuando el viaje se hacía en sentido contrario, confirmando los resultados del experimento anterior.

Concluiremos este apartado con una recomendación para reducir el efecto del *jet-lag*. El método se basa en el conocimiento de la curva de respuestas de fase que nos indica que la máxima capacidad de modificación de la fase es del orden de 2 horas (viajando hacia el oeste). Ante un cambio de más de 6 horas, la recomendación consiste en hacer una adaptación gradual de 1 a 2 horas por día, con el objeto de “guiar” el ritmo durante el proceso de adaptación para evitar posible desajustes erráticos que fácilmente se pueden producir ante un cambio de fase importante.

REFERENCIAS

1. HALBERG F, CONNER RL. Circadian organization and microbiology: variance spectra and periodogram on behavior of *Escherichia Coli* growing in fluid culture. *Proc Minn Acad Sci* 1961; 29: 227-239.
2. WOLF W. Rhythmic functions in living systems. *Ann NY Acad Sci* 1962; 98:753-1326.
3. REILLY T, YOUNG K, SEDDON R. Investigation of biorhythms in female athletic performance. *Appl Ergon* 1983; 14: 215-217.
4. QUIGLEY BM. Biorhythms and Australian track and field records. *J Sports Med Phys Fitness* 1981; 21: 81-89.
5. HALBERG F. The week in phylogeny and ontogeny: opportunities for oncology. *In vivo* 1995; 9: 269-278.
6. MENAKER M, ESKIN A. Entrainment of circadian rhythm by sound in *Passer Domesticus*. *Science* 1966; 154: 1579-1581.
7. ASCHOFF J, VON GOETZ C. Effects of feeding cycles on circadian rhythms in squirrel monkeys. *J Biol Rhythms* 1986; 1: 267-276.

8. DOWSE HB, PALMER JD. Entrainment of circadian activity rhythms in mice by electrostatic fields. *Nature* 1969; 222: 564-566.
9. REEBS SG, MROSOVSKY N. Large phase-shifts of circadian rhythms caused by induced running in a re-entrainment paradigm: the role of pulse duration and light. *J Comp Physiol* 1989; 165: 819-825.
10. MROSOVSKY N. Phase response curves for social entrainment. *J Comp Physiol A* 1988; 162: 35-46.
11. VAN REEETH O, VANDERHAEGHAN JJ, TUREK FW. Phase advancing effects of benzo-diazepines on the hamster circadian clock can be blocked by preventing the associated hyperactivity. *Soc Res Biol Rhythms Abstr* 1988; 1: 29.
12. RUSAK B. The mammalian circadian system: models and physiology. *J Biol Rhythms* 1989; 4: 121-134.
13. MOORE RY, EICHLER VB. Loss of circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic nucleus lesions in the rat. *Brain Res* 1972; 42: 201-206.
14. STEPHAN FK, ZUKER I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 1583-1586.
15. RUSAK B, ZUCKER I. Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol Rev* 1979; 59: 449-526.
16. RUSAK B, GROS GA. Suprachiasmatic stimulation phase shifts rodent circadian rhythms. *Science* 1982; 215: 1407-1409.
17. SAWAKI Y, NIHONMATSU I, KAWAMURA H. Transplantation of the neonatal suprachiasmatic nuclei into rats with complete bilateral suprachiasmatic lesions. *Neurosci Res* 1984; 1: 67-72.
18. LEHMAN MN, SILVER R, GLADSTONE WR, KAHN RM, GIBSON M, BITTMAN EL. Circadian rhythmicity restored by neural transplant: immunohistochemical characterization of the graft and its integration with host brain. *J Neurosci* 1987; 7: 1626-1638.
19. WELSH DK, LOGOTHETIS DE, MEISTER M, REPPERT SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 1995; 14: 697-706.
20. CAMBRAS T, DÍEZ-NOGUERA A. Changes in motor activity during the development of the circadian rhythm in the rat. *J Interdisciplinary Cycle Res* 1988; 19: 65-74.
21. BALSALOBRE A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell Tissue Res* 2002; 309:193-199.
22. STOKKAN KA, YAMAZAKI S, TEI H, SAKAKI Y, MENAKER M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 2001; 291:490-493.
23. MOORE RY, SPEH JC, LEAK RK. Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Res* 2002; 309:89-98.
24. IBATA Y, OKAMURA H, TANAKA M, YAMADA Y, HAYASHI S, IRIJIMA N, MATSUDA T, MUNAKA K, TAKAMATSU T, HISA Y, SHIGEYOSHI Y, AMAYA F. Functional morphology of the suprachiasmatic nucleus. *Frontiers Neuroendocrinol* 1999; 20:241-268.
25. HAMADA T, LESAUTER J, VENUTI JM, SILVER R. Expression of Period genes: rhythmic and nonrhythmic compartments of the suprachiasmatic nucleus pacemaker. *J Neurosci* 2001; 21:7742-7750.

26. LUCAS RL, FREEDMAN MS, LUPI D, MUNOZ M, DAVID-GRAY ZK, FOSTER RG. Identifying the photoreceptive inputs to the mammalian circadian system using transgenic and retinally degenerate mice. *Behav Brain Res* 2001; 125:97-102.
27. GÜLDNER FH. Synaptology of the from rat suprachiasmatic nucleus. *Cell Tissue Res* 1976; 165: 509-544.
28. VAN DEN POOL AN. The hypothalamic suprachiasmatic nucleus of the rat intrinsic anatomy. *J Comp Neorol* 1980; 191: 661-702.
29. VAN DEN POOL AN, POWLEY T. A fine-grained anatomical analysis of the role of the rat suprachiasmatic nucleus in circadian rhythms of feeding and drinking. *Brain Res* 1979; 160: 307-326.
30. GÜLDNER FH. Synapses of optic nerve afferents in the rat suprachiasmatic nucleus. II. Structural variability as revealed by porphometric examination. *Cell Tissue Res* 1978; 194: 37-54.
31. GÜLDNER FH, WOLFF JR. Dendro-dendritic synapses in the suprachiasmatic nucleus of the rat hypothalamus. *J Neurocytol* 1974; 3: 245-250.
32. GÜLDNER FH, WOLFF JR. Self-innervation of dendrites in the rat suprachiasmatic nucleus. *Exp Brain Res* 1978; 32: 77-82.
33. NISHINO H, KOIZUMI K. Responses of neurons in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus to putative transmitters. *Brain Res* 1977; 120: 167-172.
34. MOORE RY. Retinohypothalamic projections in mammals: a comparative study. *Brain Res* 1973; 49: 403-409.
35. CHENG MY, BULLOCK CM, LI C, LEE AG, BERMAK JC, BELLUZZI J, WEAVER DR, LESLIE FM, ZHOU QY. Prokineticin 2 transmits the behavioural circadian rhythm of the suprachiasmatic nucleus. *Nature* 2002; 417:405-410.
36. LUCAS RJ, HATTAR S, TAKAO M, BERSON DM, FOSTER RG, YAU KW. Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science* 2003; 299:245-247.
37. MEIJER JH, GROOS GA, RUSAK B. Luminance coding in a circadian pacemaker: the suprachiasmatic nucleus of the rat and the hamster. *Brain Res* 1986; 382: 109-118.
38. CARD JP, MOORE RY. Ventral lateral geniculate nucleus afferents to the rat suprachiasmatic nucleus exhibit avian pancreatic polypeptide-like immunoreactivity. *J Comp Physiol* 1982; 206: 390-396.
39. CARD JP, MOORE RY. The suprachiasmatic nucleus of the golden hamster: immunohistochemical analysis of cell and fiber distribution. *Neuroscience* 1984; 13: 415-431.
40. RUSAK B. The role of the suprachiasmatic nuclei in the generation of the circadian rhythms in the golden hamster *Mesocricetus Auratus*. *J Comp Physiol* 1977; 118: 145-164.
41. NAGAI K, NISHIO T, NAKAGAWA H, NAKAMURA S, FUKUDA Y. Effect of bilateral lesions of the suprachiasmatic nucleus on the circadian rhythm of food intake. *Brain Res* 1978; 142:384-389.
42. ESKES GA. Neural control of the daily rhythm of sexual behavior in the golden hamster. *Brain Res* 1984; 127: 127-141.
43. EASTMAN CI, MISTLBERGER RE, RECHTSCHAFFEN A. Suprachiasmatic nuclei lesions eliminate circadian temperature and sleep rhythms in the rat. *Physiol Behav* 1983; 32: 357-368.

44. ASSENMACHER I. CNS structures controlling circadian neuroendocrine and activity rhythms in rats. En *Vertebrate circadian systems*, editado por Aschoff J, Daan S, Groos GA. Berlin: Springer-Verlag 1982, pp. 87-96.
45. BETHEA CL, NEILL J. Lesions of the suprachiasmatic nuclei abolish the cervically stimulated prolactin surges in the rat. *Endocrinology* 1980; 107: 1-5.
46. KLEIN DC, MOORE RY. Pineal-N-Acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyl-transferase. Control by the retino hypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 1979; 174: 245-262.
47. KAWAKAMI M, ARITA J, YOSHIOKA E. Loss of estrogen induced daily surges of prolactin and gonadotropin by suprachiasmatic nucleus lesions in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1980; 106: 1087-1092.
48. CHENG MY, BULLOCK CM, LI C, LEE AG, BERMAK JC, BELLUZZI J, WEAVER DR, LESLIE FM, ZHOU QY. Prokineticin 2 transmits the behavioural circadian rhythm of the suprachiasmatic nucleus. *Nature* 2002; 417:405-410.
49. DARK J. Partial isolation of the suprachiasmatic nuclei: effects of the circadian rhythms of the rat drinking behavior. *Physiol Behav* 1980; 25: 863-873.
50. HONMA S, HONMA K, HIROSHIGE T. Dissociation of the circadian rhythms in rats with hypothalamic island. *Am J Physiol* 1984; 246: R949-R954.
51. BONS N, COMBES A, AZAFARCZYK A, ASSENMACHER I. Efferences extrahypothalamiques du noyau suprachiasmatic chez le rat. *C R Acad Sci Paris* 1983; 297: 347-350.
52. WATTS AG, SWANSON LW, SANCHEZ-WATTS G. Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus. I. Studies using anterograde transport of phaseolus vulgaris leucoagglutinin in the rat. *J Comp Neurol* 1987; 258: 204-229.
53. BOBBERT AC, BRANDENBURG J. Characteristics of the interaction between the central circadian mechanism and the retina in rabbits. En *Vertebrate circadian systems*, editado por Aschoff J, Daan S, Groos GA. Berlin: Springer-Verlag 1982, pp. 52-61.
54. LEE HS, NELMS JL, NGUYEN M, SILVER R, LEHMAN MN. The eye is necessary for a circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *Nat neurosci* 2003; 6:11-112.
55. REPPERT SM, SCHWARTZ WJ. The suprachiasmatic nuclei of the fetal rat: characterization of a functional circadian clock using ¹⁴C-labeled deoxyglucose. *J Neurosci* 1984; 4: 1677-1682.
56. CAMBRAS T, DÍEZ-NOGUERA A. Evolution of rat motor activity circadian rhythm under three different light patterns. *Physiol Behav* 1991; 49: 63-68.
56. DÍEZ-NOGUERA A, CAMBRAS T. Sex differences in the development of the motor activity circadian rhythm in rats under constant light. *Physiol Behav* 1990; 47: 889-894.
58. DÍEZ-NOGUERA A. A functional model of the circadian system based on the degree of intercommunication in a complex system. *Am J Physiol* 1994; 267: R1118-R1135.
59. WELSH DK, LOGOTHETIS DE, MEISTER M, REPPERT SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 1995; 14:697-706.
60. REPPERT SM, WEAVER DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol* 2001; 63:647-676.
61. DE LA IGLESIA HO, MEYER J, CARPINO A, SCHWARTZ WJ. Antiphase oscillation of the left and right suprachiasmatic nuclei. *Science* 2000; 290: 799-801.

62. DE LA IGLESIA HO, CAMBRAS T, SCHWARTZ WJ, DÍEZ-NOGUERA A. Personal communication.
63. ROENNEBERG T, MERROW M. Circadian clocks – from genes to complex behaviour. *Reprod Nutr Dev* 1999; 39:277-294.
64. MINORS D, WATERHOUSE J. Circadian rhythms and the human. London: Wright PSG, 1981.
65. SMOLENSKY MH, TATAR SE, BERGMAN SA, et al. Circadian rhythmic aspects of human cardiovascular function: a review by chronobiological statistical methods. *Chronobiologia* 1976; 3: 337-371.
66. DAMM F, DÖRING G, HILDEBRANDT G. Untersuchungen über den tagesgang von hautdurchblutung und hauttemperatur unter besonderer berücksichtigung der physikalischen temperaturregulation. *Z Phys Med u Rehab* 1974; 15: 1-5.
67. REILLY T. Human circadian rhythms and exercise. *Crit Rev Biomed Eng* 1990; 18: 165-180.
68. PICKERING TG. The influence of daily activity on ambulatory blood pressure. *Am Heart J* 1988; 116: 1141-1145.
69. BAUMGART P, WALGER P, FUCHS G, et al. Twenty-four-hour pressure is not dependent on endogenous circadian rhythm. *J Hypertens* 1989; 7: 331-334.
70. GAULTIER C, REINBERG A, GIRARD F. Circadian rhythms in the lung resistance and dynamic lung compliance of healthy children. Effect of two bronchodilators. *Resp Physiol* 1977; 31: 169-182.
71. SMOLENSKY MH, SCOTT PH, BARNES PJ, et al. The chronopharmacology and pharmacotherapy of asthma. *Annu Rev Chronopharmacol* 1986; 2: 229-273.
72. SMOLENSKY MH, ALONZO GED. Nocturnal asthma: mechanisms and chronotherapy. En *Biological rhythms in clinical and laboratory medicine* editado por Toitou Y, Haus E. Berlin: Springer-Verlag 1992, pp. 453-469.
73. MOORE JG. Chronobiology of the gastrointestinal system. En *Biological rhythms in clinical and laboratory medicine*, editado por Toitou Y, Haus E. Berlin: Springer-Verlag 1992, pp. 410-417.
74. GOO RH, MOORE JG, GREENBERG E. Circadian variation in gastric emptying of meals in man. *Gastroenterology* 1987; 93: 515-518.
75. VELDHUIS JD, JOHNSON ML, IRANMANESH A, et al. Rhythmic and non-rhythmic modes of anterior pituitary hormone release in man. En *Biological rhythms in clinical and laboratory medicine*, editado por Toitou Y, Haus E. Berlin: Springer-Verlag 1992, pp. 277-291.
76. AKERSTEDT T, FROBERG JE. Interindividual differences in circadian patterns of catecholamine excretion, body temperature, performance and subjective arousal. *Biol Psychology* 1976; 4: 277-292.
77. HODDES E, ZARCONE V, SMYTHE HR, et al. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973; 10: 431-416.
78. ATKINSON G, COLDWELLS A, REILLY T, et al. An age-comparison of circadian rhythms in physical performance measures. En *Towards healthy aging – international perspectives. Part 1. Physiological and biomedical aspects*, editado por Harris S, Era P, Souminen H, et al. Albany: Center for the study of aging 1994, pp. 205-218.
79. MCNAIR DM, LORR M, DROPPLEMA LF. EITS Manual for the profile of mood states. San Diego: Educational and industrial testing service, 1971.

80. GRAEBER RC, Jet lag and sleep disruption. En Principles and practice of sleep medicine, editado por Kryger MH, Roth T, Dement WC. New York: Saunders 1994, pp. 463-470.
81. LEWY AJ, AHMED S, JACKSON JMC, SACK RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase response curve. *Chronobiol Int* 1992; 9: 380-392.
82. ARENDT J. Melatonin and the mammalian pineal gland. London: Chapman & Hall 1995.
83. MONK TH. SHIFT WORK. En Principles and practice of sleep medicine, editado por Kryger MH, Roth T, Dement WC. New York: Saunders 1994, pp. 471-476.
84. EASTMAN CI, STEWART KT, MAHONEY MP, et al. Dark goggles and bright light improve circadian rhythm adaptation to night-shift work. *Sleep* 1994; 17: 535-543
85. LEWY AJ, AHMED S, SACK RL. Phase shifting of human circadian clock using melatonin. *Behav Brain Res* 1996; 73: 131-134.
86. WARNER DR. Circadian rhythm sleep disorders. En Handbook of sleep disorders, editado por Thorpy M. New York: Dekker 1990.
87. ROEHRS T, ROTH T. Chronic insomnias associated with circadian rhythm disorders. En Principles and practice of sleep medicine, editado por Kryger MH, Roth T, Dement WC. New York: Saunders 1994, pp. 444-481.
88. WIRZ-JUSTICE A. Biological rhythms in mood disorders. En Psychopharmacology: the fourth generation of progress, editado por Bloom FE, Kupfer DJ. New York: Raven 1995, pp. 999-1017.
89. HEALY D, WATERHOUSE J. The circadian system and the affective disorders. *Pharmacol Therap* 1995; 65: 241-263.
90. REILLY T, ATKINSON G, WATERHOUSE J, Biological Rhythms and Exercise. Oxford: Oxford University Press 1997.
91. DRUST B, WATERHOUSE J, ATKINSON G, EDWARDS BJ, REILLY T. Circadian rhythms in sports performance – an update. *Chronobiol Int* 2005; 22:21-44.
92. REILLY T, BROOKS GA. Selective persistence of circadian rhythms in physiological responses to exercise. *Chronobiol Int* 1990; 7:59-67.
93. REILLY T, BROOKS GA. Investigation of circadian rhythms in metabolic responses to exercise. *Ergonomics* 1986; 25:1093-7.
94. ATKINSON G, COLDWELLS A, REILLY T, WATERHOUSE J. A comparison of circadian rhythms in work performance between physically active and inactive subjects. *Ergonomics* 1993; 36:273-81.
95. ATKINSON G, COLDWELLS A, REILLY T, WATERHOUSE J. The influence of age on diurnal variations in competitive cycling performance and the physiological responses to exercise (abstr.) *J Sports Sci* 1994; 12:127.
96. BAXTER C, REILLY T. Influence of time of day on all-out swimming. *Brit J Sports Med* 1983; 17:122-7.
97. FOLKARD S. Circadian performance rhythms: some practical and theoretical implications. *Phil Trans Roy Soc London* 1990; B327:543-53.
98. RALPH MR, KO CH, ANTONIADIS EA, SECO P, IRANI F, PRESTA C, MCDONALD RJ. The significance of circadian phase for performance on a reward-based learning task in hamsters. *Behav Brain Res* 2002; 136:179-84

99. EDWARDS BJ, EDWARDS W, WATERHOUSE J, ATKINSON G, REILLY T. Can cycling performance in an early morning, laboratory-based cycle-trial be improved by morning exercise the day before? *Int J Sports Med* 2005; 26:651-6.
100. RECHT LD, LEW RA, SCHWARTZ WJ. Baseball teams beaten by jet-lag. *Nature* 1995; 377:583.
101. STEENLAND K, DEDDENS JA. Effect of travel and rest on performance of professional basketball players. *Sleep* 1997; 20:366-9.

GENÉTICA Y DEPORTE. ESTADO ACTUAL

PONENTE:

DR. JOSÉ LUIS TERREROS BLANCO

DIRECTOR DEL CENTRO DE MEDICINA DEL DEPORTE.
GOBIERNO DE ARAGÓN

El siglo XXI se inicia con un avance científico colosal. Tras décadas de progresos en la investigación genética, se ha completado la secuencia del genoma humano. En este genoma se esconden los secretos más importantes de la arquitectura, el funcionamiento y la conducta del ser humano. La información del genoma incluye también las claves de la tendencia a las enfermedades y de la respuesta a los fármacos.

El mundo del deporte y del ejercicio es una de las áreas del conocimiento más consciente de la importancia de los factores genéticos. Observadores externos sin conocimientos especiales en fisiología del ejercicio ni de las ciencias del entrenamiento han sido capaces de reconocer como el rendimiento motor y deportivo estaba fuertemente influenciado por características innatas del deportista. En un futuro muy próximo las Ciencias del Deporte van a experimentar una completa revolución: el conocimiento del modo en que la genética dirige el comportamiento de los parámetros relacionados con el ejercicio, con el entrenamiento deportivo y con la salud y la enfermedad relacionadas con el ejercicio.

Podemos definir al genoma como la información genética total de un ser vivo, es decir la suma total de sus genes. La genómica estudiará la forma, ubicación y funciones de estos genes. La genómica se ocupa del mapa de los genes, es decir de conocer la localización de cada uno de ellos dentro del genoma, también se encarga de la secuenciación de los genes, es decir del conocimiento de los pares de bases que componen cada gen y del orden en que se presentan. Otro campo de actuación es el del conocimiento de la función de cada uno de los genes y de las partes de sus secuencias.

La base de la información genética es la molécula de ácido dextrirribonucleico (ADN). La doble hélice del ADN contiene cuatro bases nitrogenadas (timina (T), guanina (G), adenina (A) y citosina (C)), que se organizan en pares T-A y G-C. El genoma humano está formado por unos 3.200 millones de estos pares, y su orden determina la herencia. Los genes son la unidad básica, ellos contienen la información para ensamblar las proteínas que conforman al ser vivo y sus funciones. El genoma garantiza la transmisión de los rasgos entre las generaciones, ya que es capaz de replicarse.

Pero solo un 5% del ADN contiene información codificando proteínas. A pesar de la secuenciación del ADN humano, todavía desconocemos las funciones de la mayor parte del contenido celular en esta molécula. Durante mucho tiempo se ha especulado con la cantidad de genes que contendría el ADN humano, se esperaba un número por encima de 100.000. Hoy en día sabemos que el número de genes del hombre es sorprendentemente bajo, menos de 30.000 genes nucleares codifican nuestra estructura. A estos genes hay que añadir los incluidos en el ADN mitocondrial. En la mitocondria humana existen 16.569 pares de bases que configuran 37 genes en un bucle de ADN mitocondrial con dos cadenas (ligera y pesada). El genoma mitocondrial contiene una información muy densa, ya que la práctica totalidad codifica ARN y proteínas muy importantes para la vida. El ADN mitocondrial se hereda solo de la madre y está presente en las mitocondrias del óvulo; el espermatozoide carece de estos orgánulos. Entre las proteínas codificadas por el ADN mitocondrial, se hallan 13 subunidades de 4 complejos de la cadena respiratoria, en el ejercicio esta pequeña cantidad del genoma tiene una gran importancia, ya que se relaciona directamente con las fuentes energéticas del músculo. Además este genoma tiene una alta tasa de mutaciones, mutaciones que afectan a exones y que se expresan con mucha frecuencia en forma de enfermedades mitocondriales que suelen cursar con intolerancia al ejercicio.

Es sorprendente la baja correlación entre el número de genes y la complejidad de los organismos, hay animales mucho más simples que poseen mucho más material genético que el hombre (como el tritón que posee hasta 15.000 millones de pares de bases). Al parecer los fenómenos de regulación de

los animales superiores les permiten procesar ARN para varias proteínas a partir de un solo gen, además cuanto más complejo es el ser vivo mejor puede responder al medio ambiente sin necesidad de adaptaciones regidas por el genoma.

Se estima que los codones (tripletas de bases) de nuestro ADN codifican unas 120.000 proteínas diferentes. Aunque todas las células contengan la misma información, en cada tejido solo se expresan determinados genes para dar lugar a los 75 billones de células, de 200 estirpes, que nos configuran. En nuestro genoma más del 99.9% de la información es compartida entre todos los seres humanos, solo unos 3 millones de bases nos hacen diferentes los unos de los otros.

Los cromosomas son capaces de recombinarse aleatoriamente entre los maternos y paternos durante las dos fases de meiosis que dan lugar a los gametos, de este modo nuestros 23 pares de cromosomas darían lugar a $2^{23}=8.388.608$ posibilidades diferentes para un solo gameto. Sin embargo debemos recordar que durante la primera fase de meiosis (profase I) se produce un intercambio de ADN entre dos de las cromátidas no hermanas de dos cromosomas, este fenómeno de recombinación es una de las principales fuentes de variedad genética de los eucariotas y aumenta las posibilidades de gametos diferentes hasta casi el infinito.

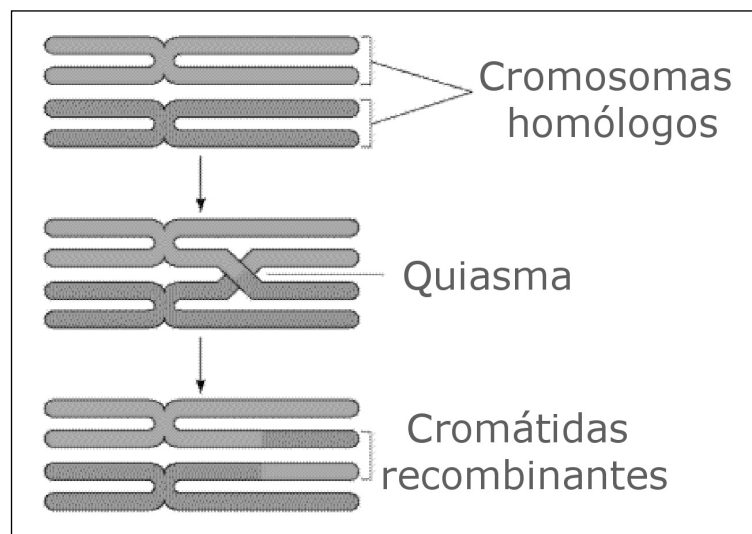


Figura 1. Recombinación de dos de las cromátidas no hermanas, entre los cromosomas homólogos.

La variabilidad genética de las especies se origina a partir de las mutaciones que introducen la variabilidad en el genoma. La replicación del material genético en la división celular de la gametogénesis es un proceso extraordinariamente complejo que suele tener fallos, las ADN polimerasas suelen reconocer y reparar estos fallos, pero algunos quedan sin reparar. La mayor parte de estas mutaciones afectan a zonas no expresadas del genoma y contribuyen a la variabilidad del material genético sin afectar a la variabilidad de los fenotipos. Si las mutaciones afectan a exones que se expresan, generalmente provocan cambios en las proteínas que hacen inviables a los cigotos e impiden su anidamiento o provocan abortos en fases muy precoces. Muy ocasionalmente las mutaciones son compatibles con el desarrollo y la vida del ser, entonces causan una nueva variabilidad de los fenotipos que se puede seguir transmitiendo a la descendencia. A veces estas mutaciones son fuente de pequeñas deficiencias funcionales, a veces de graves enfermedades. Todavía más raramente, una de estas mutaciones expresadas y compatibles con la vida conlleva por azar una ventaja adaptativa que es favorable en la cadena evolutiva, ello hace que después de largo tiempo de exposición al medio consiga ir aumentando su presencia en la especie.

Las mutaciones espontáneas se deben a la interacción del genoma con el medio ambiente, donde diversos agentes mutágenos naturales pueden elevar la tasa de mutaciones. Aunque estas mutaciones son

aleatorias, en el genoma existen “puntos calientes” donde se concentran mutaciones con mayor frecuencia que la esperada al azar. Además de las mutaciones espontáneas, se puede cambiar el genoma de un modo experimental o terapéutico de una forma dirigida. La experimentación en los genes y las proteínas que expresan son una gran esperanza para conocer los mecanismos de las enfermedades y poder actuar de un modo preventivo, para conocer la influencia de los fenotipos en la respuesta a los fármacos e incluso para tratar directamente enfermedades mediante la terapia genética que comienza a ser una incipiente y esperanzadora realidad en la medicina del siglo XXI.

1. ÁREAS DE INTERÉS DE LA MEDICINA DEL DEPORTE EN LA GENÉTICA

Hemos detectado tres áreas de interés en los avances de la Genética para la Medicina del Deporte:

- **VARIABILIDAD DE LOS FENOTIPOS Y DEPORTE:** Existen numerosos polimorfismos con alelos que tienen una relación con la capacidad de rendimiento motor en el deporte, con las adaptaciones al entrenamiento, e incluso con cuestiones como la cantidad de ejercicio que realizamos espontáneamente. Todo ello puede ser visto desde la óptica del rendimiento deportivo o desde la del ejercicio para la salud. Observar esta variabilidad puede ser importante para conocer las capacidades de respuesta de un individuo ante el ejercicio o ante el entrenamiento, para comprender las bases de los efectos saludables o nocivos del ejercicio y para conocer los principios de las patologías con intolerancia al ejercicio.
- **TERAPIA GENÉTICA Y DEPORTE:** Conocer las áreas de experimentación actuales y las posibilidades de futuro de esta terapia en la Medicina del Deporte, con sus implicaciones clínicas y éticas.
- **DOPING GENÉTICO:** Muchos de quienes rodean a los deportistas de competición están siempre atentos a cuanto surge del área de la investigación para tratar de mejorar el rendimiento por encima del de sus pares, sin reparar en los riesgos o en los propios reglamentos deportivos. El uso de productos procedentes de la investigación o de la terapia génica, sin los requisitos científicos y experimentales necesarios convierten a estos productos en un enorme riesgo para la salud de los deportistas o incluso a la Salud Pública.

2. EL MAPA GENÉTICO HUMANO DE FENOTIPOS LIGADOS AL RENDIMIENTO Y LA SALUD POR EL EJERCICIO

Existe un grupo reconocido de científicos de diferentes países que se ocupan de mantener un registro de aquellos marcadores genéticos y loci que las publicaciones indexadas muestran como relacionados con fenotipos ligados al rendimiento y salud por ejercicio. Este grupo compuesto actualmente por 9 investigadores de 6 países publica desde 2000 y de forma anual, el mapa genético médico-deportivo (146).

La última versión publicada de este mapa, en 2005, se compone de 160 genes o localizaciones (quantitative loci trait o QTL):

- 140 en autosomas
- 4 en el cromosoma X
- 16 genes mitocondriales

En el momento de escribir esta reseña los autores tienen en prensa la versión del mapa genético de 2005, aunque existen otras revisiones menos completas (80). Después de revisar las bases de datos de 2005 y 2006, y de modo incompleto podemos añadir a estos 160, 27 genes o QLT, ligados al Rendimiento y la Salud por el Ejercicio.

Estos genes y localizaciones se hallan en todos los autosomas, en el cromosoma X y en el genoma mitocondrial.

Las Figuras 2 y 3 corresponden a un esquema de los mapas genéticos cromosómico y mitocondrial.

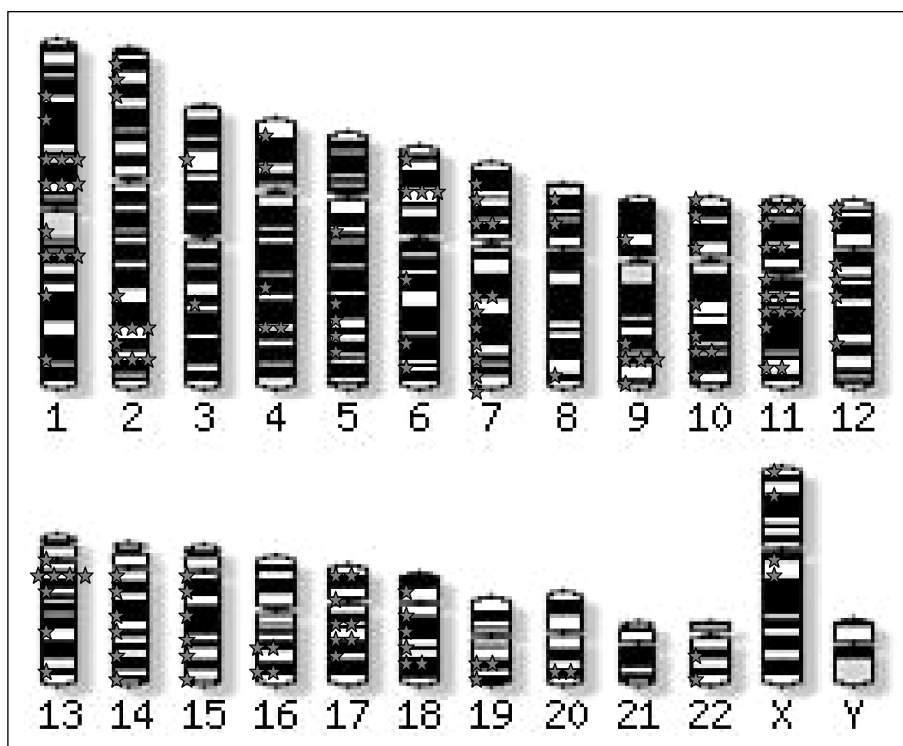


Figura 2. Esquema del mapa genético deportivo cromosómico.

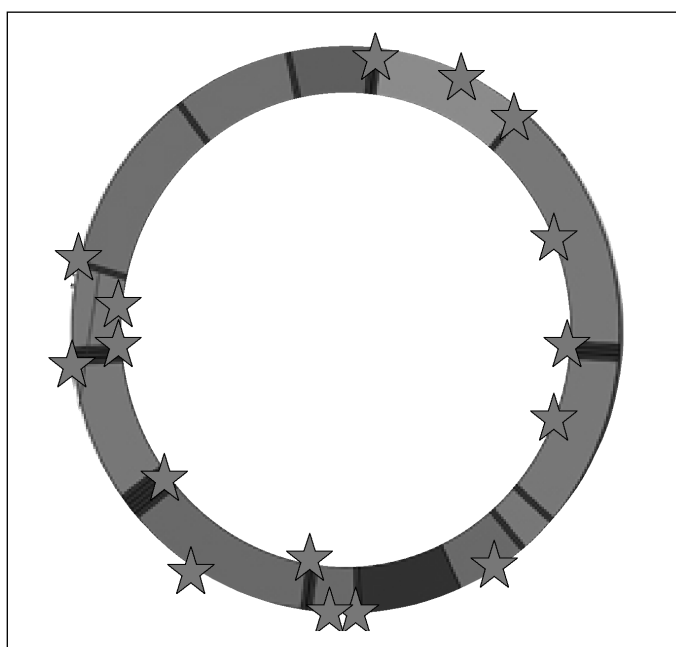


Figura 3. Esquema del mapa genético deportivo mitocondrial.

Los fenotipos de rendimiento físico para los que tenemos datos genéticos incluyen: adaptación cardiorrespiratoria al ejercicio, nivel deportivo como atleta de élite, fuerza muscular, otros factores de rendimiento y rasgos de intolerancia al ejercicio.

Los fenotipos ligados a la salud y el ejercicio son: rasgos de comportamiento hemodinámico, antropometría, metabolismo glucídico e insulina, perfil lipídico y factores de la hemostasia.

No vamos a hacer una exhaustiva revisión de todos los genes incluidos en el mapa, ni de todos los estudios publicados y relacionados con cada uno de los rasgos fenotípicos para lo que remitimos a la bibliografía; solo nos proponemos presentar una introducción general a las categorías de estos fenotipos subrayando el papel de alguno de los genes o QTL por su importancia o por que ya está siendo desarrollado de algún modo en la práctica médica o deportiva.

2.1. FENOTIPOS LIGADOS AL RENDIMIENTO

2.1.1. Fenotipos ligados al fondo

Los estudios realizados por el método **caso-control** tratan de detectar la existencia de alelos que sean más frecuentes entre buenos deportistas de fondo que en la población general. El gen de la *enzima convertidora de la angiotensina (ACE 17q23)* posee un polimorfismo con dos alelos (I/D), de ellos el alelo ACE-I tiene frecuencias consistentemente mayores en deportes de fondo, como carrera a pie (32, 79, 84), nadadores (144), triatletas (20), incluso en montañeros (132), o entre deportistas de otras especialidades no de fondo, pero de alto nivel (3, 126). Aunque en ciclistas profesionales podría asociarse el alelo de delección (ACE-D) (67). En los genes *ADRA2A* (147), *ACTN3* (85, 149) y *AMPD1* (102) también han sido descritos polimorfismos más frecuentes en deportistas de fondo.

Un estudio ha demostrado diferencias entre los haplogrupos del heterocromosoma Y en corredores de fondo de élite etíopes y la población general (69).

Los estudios de **asociación transversales** buscan asociaciones entre las variaciones del genoma y los fenotipos que ya sabemos que se relacionan con el ejercicio. También en estos estudios los polimorfismos del *ACE* se ligan a rasgos fenotípicos importantes en deportes de fondo, especialmente a $VO_2\text{max}$ (1, 40, 41, 52, 150), en diferentes poblaciones. El gen de los *receptores adrenérgicos β_2 (ADRB2 5q31-q32)* es consistente en los estudios de asociación con este tipo de fenotipos (68).

Otros genes como *PPARGC1A*, *HKA-A*, *IL6*, *CFTR*, *ADRB1*, *SCGB1A1*, *UCP2*, *HIF1A*, *BDKRD2*, *HP*, *CKM*, muestran asociaciones con rasgos fenotípicos relacionados con los deportes de fondo.(146).

Además existen 3 genes mitocondriales ligados al $VO_2\text{max}$: *MTDN5* *gen de la subunidad 54 de la HADH deshidrogenasa (mtDNA12337-14148)* y *MTTE* *o gen de RNA mitocondrial de transferencia del ácido glutámico (mtDNA 14674-14742)* ambos en las primeras investigaciones sobre genética mitocondrial (26), y *MTCYB* *o gen del citocromo b (mtDNA 14747-15887)*.

Se han descrito acumulaciones en haplogrupos mitocondriales, en atletas de fondo finlandeses (85). En los estudios del grupo de investigación de la Universidad de Zaragoza y el CMD del Gobierno de Aragón hemos descrito que el *clado mitocondrial HV* acumula a deportistas con un mayor $VO_2\text{max}$ y una mayor capacidad de rendimiento máximo dentro de un grupo muy seleccionado de 144 deportistas de fondo (72).

Otros estudios han tenido como objetivo estudiar los fenotipos y su relación con los cambios fisiológicos provocados por el entrenamiento. Se trataría, pues, del mapa genético de la **entrenabilidad** en deportes de fondo. En estos estudios son los polimorfismos de *ACE* los que con mas frecuencia se ligan a diferentes factores del rendimiento (146), entre ellos los resultados de 294 descendientes en el estudio “HERITAGE” (96).

En estudios de entrenabilidad el *gen de la adenosina-fosfato deaminasa (AMPD1 1p13)* también muestra una relación con la variación de $VO_2\text{max}$ sobre una población de 400 del “HERITAGE” (99).

Otros genes relacionados con la entrenabilidad en fondo; *ATP1A2*, *HIF1A*, *APOE*, *CKM* (146), y entre los genes mitocondriales *MTDN5* (26).

Los estudios de **ligamiento (linkage)** muestran la cercanía entre dos genes o fragmentos de restricción como función inversa de las probabilidades de ser separados en las recombinaciones. Dos loci con alto ligamiento no se separarán. De este modo se muestran las localizaciones más probables de genes ligados a fenotipos como $VO_2\text{max}$ o capacidad de rendimiento máxima, al menos 17 localizaciones cromosómicas muestran ligamientos con estas características, las mostramos en la Tabla1 (146).

Tabla 1. Ligamientos con fenotipos relacionados con ejercicio de fondo

LOCALIZACIÓN / FENOTIPO	LOCALIZACIÓN / FENOTIPO
1p31 / $VO_2\text{max}$	7q36 / $VO_2\text{max}$
1q21-q23 / $VO_2\text{max}$, Wmax	10q23 / Wmax
1q21 / Wmax	11p15.1 / $VO_2\text{max}$
1q22 / Wmax	13q11 / Wmax
4p13 / Wmax	13q12 / $VO_2\text{max}$
4q28-q31 / $VO_2\text{max}$	13q33 / Wmax
5q23 / Wmax	16q22 / $VO_2\text{max}$
7q32 / $VO_2\text{max}$	18q12 / Wmax
7q34 / $VO_2\text{max}$	19q13,2 / $VO_2\text{max}$
	20q13.1 / $VO_2\text{max}$

2.1.2. Fenotipos ligados a fuentes energéticas anaeróbicas y a la fuerza muscular

En estudios de **asociación**, el *gen del factor de diferenciación de crecimiento (miostatina) (GDF8 (MSTN) 2q32.2)* aparece asociado con fenotipos de esta clase y un alelo de este gen de la miostatina es muy frecuente en razas vacunas cárnicas de gran desarrollo (Blue-Belgian y Piamontesa), en el hombre este alelo es poco frecuente, pero han estudiado acumulaciones en familias humanas de desarrollo muscular y fuerza (109).

Sabemos que los precursores insulínicos de los factores de crecimiento I y II (IGF1 e IGF2) tienen una relación con el desarrollo muscular y con la fuerza que los músculos producen. Hay estudios mostrando que los genes que codifican estas proteínas (*IGF1 12q22-q23* e *IGF2 11p.5.5*) se asocian con fenotipos de fuerza tanto en tren superior como inferior (105, 115). Alelos del *gen IGF2*, han mostrado relación con el mantenimiento de la fuerza a lo largo de la vida (105).

La variabilidad del *gen del receptor de la vitamina D (VDR 12q12-q14)* se asocia con fenotipos de mayor fuerza en miembro superior (33) e inferior (37, 101), así como, recientemente, en la contracción isocinética (141). Se han encontrado acumulaciones en polimorfismos del *gen de la alfa-3 actinina (ACTN3 11q13-q14)*, en corredores de velocidad (149).

El *gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE)* también ha demostrado asociaciones con fenotipos de fuerza y velocidad (13, 44, 145).

ACTN3 ha mostrado asociación con mejoras de fuerza en estudios de **entrenamiento** (17).

Otros genes cromosómicos asociados con fenotipos de fuerza, velocidad y trabajo anaeróbico son: *NR3C1*, *CFTR*, *CNTFR*, *CTNF*, *COL1A1* (146).

Respecto a la genética mitocondrial y el rendimiento en deportes de tipo anaeróbico, en los estudios que desarrollamos en el grupo de la Universidad de Zaragoza y el CMD del Gobierno de Aragón, hemos encontrado acumulación significativa del *clado HV* en corredores de élite de 400m respecto a otros atletas de nivel comparable (125).

Los linkages o ligamientos con fenotipos de fuerza (146) se reflejan en la Tabla 2.

Tabla 2. Ligamientos con fenotipos relacionados con fuentes energéticas anaeróbicas y con la fuerza muscular

LOCALIZACIÓN / FENOTIPO
2q32.2 / Rodilla Extensión y Flexión
6p21.3 / Rodilla Extensión y Flexión
11p15 / Rodilla Extensión y Flexión
13p14.2 / Abdominal

2.2. FENOTIPOS LIGADOS A LA SALUD

2.2.1. Fenotipos de respuesta hemodinámica

En estudios sobre las respuestas hemodinámicas **al ejercicio físico** y los polimorfismos cromosómicos, la mayor parte de las asociaciones se encuentran con fenotipos relacionados con la presión arterial en ejercicio. Así, el *gen del angiotensinógeno* (*AGT 1q42-q43*) se asocia muy consistentemente con la respuesta de la presión arterial diastólica máxima (71) y submáxima (97) en ejercicio, así como con la frecuencia cardíaca máxima (57). Igualmente el *gen AMPD1* tiene relación con la presión arterial sistólica máxima en ejercicio (99).

Pero es el *gen ACE* el que muestra una asociación mas frecuente en los estudios con fenotipos hemodinámicos, como presiones arteriales sistémicas (28), presiones arteriales y resistencias pulmonares (48, 49, 50, 51), frecuencias cardíacas submáximas (41), y la hipertrofia ventricular izquierda (52).

Otros genes que se relacionan con hemodinámica y ejercicio son los *EDN1*, *GNB3*, *ANG*, *TGBF1* y *ADRB1* (86, 146).

Los estudios sobre efectos del **entrenamiento** y variabilidad genética reflejan la relación de los polimorfismos del *gen ACE* con la variación después de entrenamiento de: la masa ventricular izquierda (27, 78, 82), frecuencia cardíaca en ejercicio (97), presión arterial en reposo (39) y vasodilatación arterial (120).

AGT se relaciona con la variación de presión arterial basal después de entrenamiento de fuerza (23).

El *gen AMPD1* se relaciona con la variación postentrenamiento de la presión arterial diastólica máxima en ejercicio (99).

Otros genes con variabilidad asociada a la respuesta hemodinámica al entrenamiento son: *AGT*, *TTN*, *NOS3*, *LPL*, *GNB3*, *BOKRB2*, *APOE*, *PPARA* (146).

Hasta 31 QTL se relacionan con fenotipos de respuesta hemodinámica, y han sido obtenidos principalmente en el estudio “HERITAGE” (4, 94, 95, 146).

2.2.2. Mutaciones que cosegregan con arritmias familiares en ejercicio

Se han descrito mutaciones en tres genes, que cosegregan con familias afectadas por arritmias que se producen en el ejercicio.

El *gen de la calsecuestrina-2 en el músculo cardíaco (CASQ2 1p13.3-p11)* posee un alelo recesivo que se asocia con una arritmia familiar de tipo polimórfico, desencadenada por el ejercicio (58, 91).

Un alelo dominante del *gen del receptor 2 de la rianodina (RYR2 1q42.1-q43)* se asocia con otra arritmia familiar de tipo polimórfico desencadenada por el ejercicio (59).

Se ha descrito que homocigotos Arg389 del *gen ADRB1*, especialmente hombres presentan menor frecuencia de extrasístoles ventriculares en ejercicio (86).

El *gen 1 de la subfamilia KQT de los canales de potasio (KCNQ1 11p15.5)* se relaciona de modo muy documentado con una forma de síndrome de QT largo electrocardiográfico (108, 146).

2.2.3. Fenotipos antropométricos y de composición corporal

En estudios de **asociación** con ejercicio físico, el *gen de los receptores adrenérgicos $\beta 2$ (ADRB2)* se relaciona con el peso y el Índice de Masa Corporal en hombres (77) y mujeres (21).

El *gen del receptor de la vitamina D (VDR)* se reconoce en numerosos trabajos como asociado a la densidad mineral ósea en mujeres adultas (10, 135) y jóvenes (56, 64), y en deportistas hombres (84).

Otros genes asociados a fenotipos antropométricos ligados a la salud y el ejercicio son: *GDF8 (MSTN)*, *NPY*, *ADRB3*, *UCP3* (146).

Pero el aspecto más importante de la antropometría ligada a la salud es el estudio de los efectos del **entrenamiento**. La variabilidad de *ADRB2* muestra una asociación con la variabilidad de fenotipos de respuesta al entrenamiento, con la composición corporal y su proporcionalidad en hombres y mujeres (31, 89).

El *gen VCR* también se relaciona con mejoras de densidad ósea después de entrenamiento de fuerza (92).

Otros genes con asociaciones con fenotipos de variaciones antropométricas en estudios de entrenamiento: *PPARG*, *ESR1*, *LPL*, *ADRB3*, *IL6*, *IL15RA*, *UCP3*, *GNB3*, *VDR*, *IGF1*, *CYP1A91A*, *PNMT*, *ACE* y *COMT*.

Además se describen 2 marcadores de QTL que presentan **ligamiento (linkage)** con fenotipos antropométricos (146).

2.2.4. Fenotipos metabólicos y ejercicio

Entre los fenotipos relativos a la respuesta metabólica de la **glucosa y la insulina** en estudios de **ejercicio**, el *gen del receptor de la vitamina D (VDR)* muestra relación con la glucemia en ayunas en un gran grupo de más de 1500 hombres jóvenes (87).

En estudios de **entrenamiento**, el *gen ADRB2* se relaciona con genotipos metabólicos de la relación **glucosa/insulina** en hombres (47) y mujeres (69). El *gen ACE* se relaciona con los cambios de la sensibilidad a la insulina después del entrenamiento (24). Trabajos recientes encuentran asociación entre fenotipos de respuesta al entrenamiento y el *gen del receptor de la peroxisoma gamma (PPARG 3p25)* (2, 47, 142), y el *gen de la lipasa hepática (LIPC 15q21-q23)* (122).

Otros genes relacionados: *UCP1*, *ADRB3*, *LEPR*, *LEP*, *IL6* (146).

Se mencionan 6 QTL en estudios de ligamiento (**linkage**), con fenotipos del metabolismo de la glucosa y ejercicio o entrenamiento (5, 146).

Respecto a estudios de asociación y **ejercicio agudo** en fenotipos del **metabolismo lipídico**, alelos del *gen ADRB2* se asocian con la lipólisis y las tasas de oxidación de lípidos (70, 79).

En **entrenamiento**, es el *gen de la apolipoproteína E (APOE 19q-13.2)* el que muestra una relación más clara con el **perfil lipídico** tanto en postentrenamiento (63, 127), como en estudios de relaciones ejercicio-genotipo (9, 22, 90, 118). Otro gen cuya variabilidad se asocia con los cambios lipídicos que provoca el entrenamiento es el *gen de la paroxonasa 1 (PON1 7q-21.3)* (110, 129).

Otros genes relacionados: *NPY, APOC3, LPL, CETP, LIPG, APOA2, LIPC* (146).

Los estudios de nuestro grupo sobre el clado mitocondrial HV muestran que, entre deportistas, en este clado existe acumulación de fenotipos con mayor nivel plasmático de LDL (72).

Varios genes han mostrado asociación con cambios postentrenamiento en la **hemostasia** y en los procesos de la **inflamación**: *FG, STS, FGA, SERNIPE, IL-1* (18, 146).

Finalmente, se han encontrado relaciones entre la variabilidad del genotipo en el *gen VDR* y el riesgo de cánceres de colon y recto y su interacción con el ejercicio físico (114).

2.2.5. Intolerancia al ejercicio

Se han descrito mutaciones en numerosos genes nucleares que se corresponden con pacientes con intolerancia al ejercicio.

Diversos autores han relacionado mutaciones del *gen de la carnitina-palmitoitransferasa (CPT2 1p32)* (73, 117, 121, 136, 137).

Mutaciones en dos genes codificando enzimas musculares relacionadas con las cadenas de producción de energía se describen en varios estudios relacionadas con intolerancia al ejercicio: *el gen de la fosofgliceratomutasa 2 (PGAM2 7p13-p12)* (38, 130, 134), y el *gen de la fosofructokinasa (PFKM 12q13.3)* (111, 133, 139).

Otros genes nucleares con mutaciones que podrían causar intolerancia al ejercicio: *AMPD1, PGAM2, LDHA, PYGM, SGCG, ENO3, ACADVL, SGCA, GK, PHKA1, PGK1* (146).

A pesar del pequeño número de genes que conforman el genoma mitocondrial, la importancia de las proteínas, enzimas y ARN expresados, la frecuencia de las mutaciones y su casi total incidencia sobre exones, hace que las patologías con intolerancia al ejercicio ligadas a mutaciones mitocondriales sean muy frecuentes (15, 43, 122). Se han descrito 14 genes con mutaciones en el ADN mitocondrial que se asocian con miopatías e intolerancia al ejercicio. El *gen mitocondrial del citocromo b (MTCYB)* es el más estudiado en este aspecto (6, 12, 53, 60, 75, 106).

Otros genes mitocondriales con mutaciones que cursan con intolerancia al ejercicio: *MTTL1, MTND1, MTTI, MTTM, MTTY, MTCO1, MTT1, MTCO2, MTTK, MTTCO3, MTTCO4, MTTTL2 y MMTE* (146).

A pesar de que las miopatías mitocondriales producen intolerancia al ejercicio, el hecho de entrenar físicamente hace que estos enfermos sean capaces de mantener niveles energéticos mejores (119).

2.3. FENOTIPOS LIGADOS A LA ACTIVIDAD FÍSICA

Aunque los factores medio ambientales y sociales tienen una gran importancia en los niveles de actividad física de la personas, estudios en gemelos mono y dicigóticos, y en familias, indican que los factores genéticos pueden ser muy importantes. Así la heredeabilidad de este rasgo se calcula entre 30 y 83% en los estudios con gemelos y entre 10 y 30% en los estudios con familias.

En animales existen genes que se relacionan con la actividad física y en ratones se conocen mecanismos ligados al transporte de dopamina (29, 54). Incluso en la drosófila se ha llegado a modificar un gen y a alterar sus pautas de actividad (88).

En el ser humano, los alelos I/D del *gen ACE* presentan asociación con el ejercicio físico diario (143). Otros genes candidatos en estudios de asociación con los niveles de actividad física incluyen el *gen receptor de la leptina (LEPR 1p31)* (116), el *gen del receptor calcio-sensible (CASR 3q21-q24)* (65), El *gen del receptor D2 de la dopamina (DRD2 11q23)* (112) el *gen del citocromo P450 aromata-sa (CYP19A1 15q21.1)* (103).

En el estudio “Quebec Family Study Cohort” (113) se ha realizado el primer barrido de **ligamientos (linkages)** con fenotipos de actividad física. 8 loci presentan linkages con estos fenotipos, con la evidencia más fuerte en el cromosoma 2 (2p22-p16).

3. TERAPIA GENÉTICA Y MEDICINA DEL DEPORTE

La terapia genética consiste en la inserción de material genético (ADN, ARN o células modificadas) en las células de un ser vivo para producir un efecto terapéutico. La terapia genética nació para el tratamiento de enfermedades genéticas, para reemplazar o reparar los genes desaparecidos o mutantes. Hoy en día la terapia genética tiene un enfoque mucho más amplio y se dirige a tratar también enfermedades infecciosas, degenerativas y cánceres.

El material genético se puede transferir a la célula de dos modos. El más habitual es el empleo de vectores virales (generalmente adeno o retrovirus) que son modificados genéticamente para evitar su potencial infeccioso. Además de los virus se usan medios físico químicos como liposomas, que favorecen la captación celular del material genético. (131).

En el ADN existen secuencias promotoras que codifican la expresión (*on*) o la no expresión (*off*) de la proteína. De este modo se trata de regular el tiempo de duración de la terapéutica. Estas proteínas pueden quedar confinadas en la célula donde se sintetizan o ser secretadas y actuar en otros puntos de la economía.

Hasta el momento unos 3000 pacientes han sido tratados en estudios experimentales con terapia genética con unos resultados esperanzadores, capaces de curaciones de enfermedades peligrosas y graves (40). A pesar de ello deben transcurrir años antes de que se convierta en el tratamiento estándar de estas enfermedades.

Aunque la terapia genética está en fases de experimentación animal o de estudios clínicos iniciales, existen dos productos farmacológicos en el mercado basados en mecanismos genéticos: El *Vitravene* (Ciba), unas gotas oculares con ADN que bloquea la replicación de citomegalovirus en conjuntivitis, el *Gendicine* (Si-Biono) desarrollada y únicamente aceptada en China para la supresión de la proteína de crecimiento tumoral p53 en células cancerosas.

El Consejo de Europa ha dictado 3 directivas sobre el uso de estas técnicas para proteger a trabajadores y consumidores en relación con los organismos genéticamente modificados. En Europa los laboratorios que trabajan con material genético deben seguir las normas de la Buenas Prácticas de Laboratorio y los productores las Buenas Prácticas de Fabricación. La Agencia Europea del Medicamento regula la autorización de comercialización (19). En Estados Unidos son la FDA y los Institutos Nacionales de Salud quienes dictan normas similares.

El ADN para la terapia genética se obtiene en grandes cantidades en forma de plásmidos (ADN extra-nuclear), a través de cultivos bacterianos. Este ADN se purifica y pasa un exhaustivo control de calidad.

Los liposomas u otros vectores químicos se manejan con relativa facilidad por medios farmacéuticos. Sin embargo los vectores virales, más efectivos, precisan métodos de producción también más di-

fíciles. Después de ser cultivados en células murinas o humanas, deben ser purificados, el control ha de ser extremadamente riguroso para evitar que se contaminen con material proveniente de virus salvajes (40).

En el área deportiva, la terapia genética podría aplicarse al tratamiento de lesiones deportivas, como lesiones musculares, roturas de ligamentos, roturas tendinosas, lesiones meniscales, lesiones de cartílagos articulares y fracturas óseas, mediante transferencias de genes codificando factores de crecimiento, como el *MGF* (*factor mecánico de crecimiento*) que se deriva del *IGF-1* (34, 45, 76), o la inhibición de la *miostatina* (74). Estas posibilidades se están estudiando en modelos animales y en los años próximos años se irán convirtiendo en realidad.

Hasta el momento la terapia genética se ha revelado bastante segura (55). De los 3000 pacientes tratados en ensayos clínicos solo uno murió debido a una sobredosis de vector viral (98). Otros tres pacientes tratados de inmunodeficiencia adquirieron una leucemia, aunque en estudios clínicos posteriores no se ha vuelto a repetir esta complicación (14, 19). Recientemente se ha informado de una grave reacción autoinmune al gen EPO en macacos (30).

No obstante, los efectos secundarios esperados más fuertes, suelen ser similares a los de una gripe.

Hasta el momento, afortunadamente, no existen evidencias de transferencia de material genético modificado a células germinales o a personas del entorno de los pacientes (36, 123).

Otro aspecto importante que conlleva unas fuertes implicaciones de tipo ético, es la aplicación de tests genéticos (**microarrays** o **chips**) para comparar el genotipo de candidatos a la práctica deportiva y el mapa genético para el deporte (40, 76). De este modo se determinaría el grado de aptitud genética a cada tipo de deporte.

Existe un chip de detección para determinar el *alelo R577X* del *gen ACTN3* (Sport Gene Test Genetics Technologies) (104). Por otro lado Clinical Micosensores (USA) comercializa un chip para *ACE*, que también puede tener aplicaciones deportivas.

Aunque la ética de esta información sobre tendencias genéticas relacionadas con el deporte es motivo de controversias, se han descrito efectos psicológicos positivos después de recibir información de ese tipo (35).

4. DOPING GENÉTICO

Según la Agencia Mundial Antidopaje (AMA), el doping genético es el empleo no terapéutico de células, genes o elementos genéticos con la capacidad de mejorar el rendimiento deportivo (148).

El problema es la frontera entre empleo terapéutico y no terapéutico. En un futuro no lejano se podrán tratar lesiones con la aportación de genes apropiados, pero estos genes tienen todas las posibilidades de mejorar la fuerza muscular. ¿Se prohibirá a los atletas tratar sus lesiones con estos métodos? ¿Se les permitirá competir con la aprobación de una Autorización de Uso Terapéutico (AUT)? Una vez que el uso de las terapias genéticas se extienda, será difícil denegar su acceso a los deportistas.

Numerosos tratamientos genéticos pueden en el futuro ser empleados como doping depotivo (99). Entre los genes que se hallan actualmente en diferentes fases de estudios en animales o clínicos, los principales genes candidatos para su uso en el doping genético serían:

El gen de la eritropoyetina (EPO 7q22). La introducción en un tejido de una copia adicional del gen EPO puede estimular la producción y secreción de esta hormona desde ese tejido a la sangre. La EPO segregada provocará el aumento de células rojas y de la capacidad de transporte de oxígeno a los músculos en ejercicio (25, 76).

Se ha introducido este gen en líneas de ratones y de primates, provocando aumentos enormes del hematocrito en los animales (hasta 80%) (151). Una veintena de macacos desarrollaron una anemia autoinmune muy severa que no se ha repetido en otros estudios. Esto mantiene al producto fuera de las fases de estudios clínicos en humanos (16, 30), aunque existen sospechas fundadas de su uso en medios deportivos.

El **gen IGF-1**. Se trata de una terapia cuya investigación y desarrollo están especialmente dirigidos a pacientes con distrofias musculares. Pero, además de mejorar la función muscular en aquellos músculos que reciben el gen, el IGF-1 tiene un importante papel anabolizante. La combinación de una sobreexpresión del gen IGF-1 combinado con entrenamiento no específico de fuerza conduce a un enorme desarrollo muscular en ratones, muy superior al entrenamiento específico de fuerza sin tratamiento (7, 61). Este gen se aplica sobre los músculos elegidos y al parecer el efecto se mantiene localizado. Posiblemente los ensayos clínicos comenzarán en un plazo no excesivamente largo, después de que los experimentos con primates evalúen la eficacia y toxicidad del método (34). Es muy probable que se haya iniciado o se inicie muy pronto su uso como doping.

El **gen del crecimiento vascular endotelial (VEGF 6p12)**. Se investiga este gen al objeto de fomentar la creación de puentes (bypasses) vasculares en pacientes con cardiopatía isquémica o con arteriopatías periféricas. Los ensayos clínicos están en marcha en pacientes humanos con una eficiencia muy prometedora (7, 8, 66, 93, 128).

Se trata de un gen con un efecto localizado en los vasos del lugar de inyección que podría ser empleado para aumentar la vascularización de una zona muscular específica en un deportista de larga duración. Se trata de un producto en fase de ensayo que actualmente podría ser conseguido fácilmente por las redes de abastecimiento de doping a los deportistas.

El **gen de la miostatina (GDF8)**. En este caso se trata de un gen cuyos alelos favorables son los que sintetizan menor cantidad de este regulador negativo para la formación de tejido muscular. La miostatina se forma en los miocitos, actúa localmente y además es secretada. Mediante bloqueadores de la miostatina o con receptores mutantes de la activina 2, se produce un enorme aumento de la masa muscular tanto por hipertrofia, como por hiperplasia de las fibras musculares, con disminución del tejido graso intramuscular (62, 74, 138).

Se han descrito familias humanas con mutaciones de este gen y gran desarrollo muscular (107). El bloqueo de la expresión de este gen en distrofias musculares como la de Duchenne o la de Baker se baraja como alternativa terapéutica (11).

Este bloqueo, total o parcial (homocigosis o heterocigosis de genes mutantes), ha provocado en diferentes especies diferentes incrementos de la masa muscular (los ratones homocigóticos aumentaron hasta 200%, los heterocigotos sobre 50%, en las razas cárnicas homocigóticas solo aumenta un 30%). Además los genes mutantes han provocado también muy distintas alteraciones en otros órganos, especialmente el corazón. Todavía no se conocen los efectos secundarios que podrían producirse en el ser humano (138).

Sin embargo los deportistas podrían estar usando estos sistemas de doping genético o los pueden usar en un futuro próximo (74, 138).

La AMA justifica la definición de un método como doping en el cumplimiento de al menos dos de tres criterios:

- Que el método pueda mejorar el rendimiento deportivo.
- Que el método cause o pueda causar un daño a la salud del atleta.
- Que el método viole el “espíritu del deporte” (una miscelánea poco clara de valores como: ética, juego limpio, honestidad...).

El doping genético puede mejorar el rendimiento deportivo y en el estado actual de la terapia genética, es un riesgo para la salud del deportista. Todavía no conocemos el comportamiento a largo plazo

del material genético modificado. Es posible que se produzcan alteraciones por transferencia de material genético a las células germinales con transmisión de mutaciones no deseadas a la descendencia, o por transmisión de material genético potencialmente peligroso al medio ambiente.

El uso de material genético y vectores virales, sin purificación suficiente, procedentes de laboratorios clandestinos puede conllevar riesgos muy graves respecto a la salud del atleta e incluso a la salud pública. Por otro lado las normas de estricto control de los sujetos sometidos a estudios clínicos se perdería y el material genético podría tender a replicarse de un modo incontrolado. Los retrovirus modificados como vectores, pero contaminados con cepas de virus salvajes, o aún peor de otros virus experimentales, pueden suponer un peligro incalculable para la salud pública.

Por otro lado, la farmacogenética permitirá ajustar el tipo de medicamento y las dosis a la escala del genoma del individuo, contribuyendo a perfeccionar los efectos terapéuticos de los fármacos actuales y los futuros. Los estudios farmacogenéticos aplicados al dopaje multiplicarán los efectos de las drogas sobre el rendimiento y contribuirán a eliminar el lado humano de los resultados deportivos colocándolos como productos de la ciencia.

Respecto a las posibilidades de detección, la investigación en este momento está en fases muy iniciales para establecer algún método realmente aplicable.

El ADN que se usa es de origen humano y no es distinguible del ADN natural del deportista. Una solución es que la industria farmacéutica marque de algún modo estos productos. Si bien esto se ha intentado sin éxito con diferentes hormonas en el dopaje farmacológico y no se ha conseguido, en el caso de productos para producir modificaciones genéticas la presión de los consumidores sobre la agricultura genéticamente modificada podría ayudar. Pero aún en este caso, el material genético podría proceder de laboratorios clandestinos y no estar marcado.

La detección de los vectores virales o químicos plantea la necesidad de tomar biopsias musculares, ya que la aplicación local de la técnica podría no dejar rastros en sangre ni orina. Además la permanencia de estos vectores en los tejidos es limitada en el tiempo. Hay que tener en cuenta que una inyección de material genético puede expresar una proteína secretada desde el punto de inyección (por ejemplo EPO), punto que podría ser cualquiera del organismo.

Se propone el desarrollo del estudio del proteoma y del ARN celulares como marcadores de alteraciones de la fisiología normal. Para ello se necesitaría conocer el comportamiento normal previo de estos marcadores en el deportista. El desarrollo de microarrays capaces de examinar la expresión cientos de proteínas y de ARN a la vez, podría en el futuro ser válida en el control del doping genético (34, 42, 99).

Actualmente no solo no existe ningún método disponible para detectar el doping genético, además la tecnología actual no está todavía lista para desarrollarlo. Por ello será muy difícil conseguirlo en un futuro próximo y la única forma de evitarlo será el empleo de medidas preventivas de tipo educativo.

Por otro lado la mayor parte de los expertos están de acuerdo en que el doping genético puede ser una realidad en los próximos años (42) o incluso estar empleándose en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABRAHAM, M. R., L. J. OLSON, and M. J. JOYNER. Angiotensin – converting enzyme genotype modulates pulmonary function and exercise capacity in treated patients with congestive stable heart failure. *Circulation* 106:1794-1799, 2002.
2. ADAMO KB, SIGAL RJ, WILLIAMS K, KENNY G, PRUD'HOMME D and TESSON F. Influence of Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 polymorphism on glucose response to exercise training in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 48:1503-1509, 2005.

3. ALVAREZ, R., N. TERRADOS, and R. ORTOLANO. Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur. J. Appl. Physiol.* 82:117-120, 2000.
4. AN, P., T. RICE, T. RANKINEN, A.S. LEON, J.S. SKINNER, J.H. WILMORE, C. BOUCHARD and D.C. RAO. Genome-wide scan to identify quantitative trait loci for baseline heart rate and its response to endurance exercise training. The HERITAGE Family Study. *Int. J. Sports Med.* 27:31-36, 2006.
5. AN P, TERAN-GARCIA M, RICE T, RANKINEN T, WEISNAGEL SJ, BERGMAN RN, BOSTON RC, MANDEL S, STEFANOVSKI D, LEON AS, SKINNER JS, RAO DC and BOUCHARD C. Genome-wide linkage scans for prediabetes phenotypes in response to 20 weeks of endurance exercise training in nondiabetic whites and blacks: the HERITAGE Family Study. *Diabetologia* 48:1142-1149, 2005.
6. ANDREU, A. L., M. G. HANNA, and H. REICHMANN. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *N. Engl. J. Med.* 341:1037-1044, 1999.
7. BARTON-DAVIS ER, SHOTURMA DI, MUSARO A, ROSENTHAL N and SWEENEY HL. Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95: 15603-15607, 1998.
8. BAUMGARTNER I, PIECZEK A, MANOR O, BLAIR R, KEARNEY M, WALSH K and ISNER JM. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circul.* 97: 1114-1123, 1998.
9. BERNSTEIN, M. S., M. C. COSTANZA, and R. W. JAMES. Physical activity may modulate effects of ApoE genotype on lipid profile. *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol.* 22:133-140, 2002.
10. BLANCHET, C., Y. GIGUERE, D. PRUD'HOMME, M. DUMONT, F. ROUSSEAU, and S. DODIN. Association of physical activity and bone: influence of vitamin D receptor genotype. *Med. Sci. Sports Exerc.* 34:24-31, 2002.
11. BOGDANOVICH S, Krag TO, BARTON ER, MORRIS LO, WHITTEMORE LA, AHIMARS and KHURANA TS. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature.* 420: 418-421, 2002.
12. BRUNO, C., F. M. SANTORELLI, and S. ASSERETO. Progressive exercise intolerance associated with a new muscle-restricted nonsense mutations (G142X) in the mitochondrial cytochrome b gene. *Muscle Nerve* 28:508-511, 2003.
13. CAM, F.S., M. COLAKOGLU, C. SEKURI, S. COLAKOGLU, C. SAHAN and A. BERDELLI. Association between the ACE I/D gene polymorphism and physical performance in a homogeneous non-elite cohort. *Can. J. Appl. Physiol.* 30:74-86, 2005.
14. CAVAZZANA-CALVO M and FISCHER A. Efficacy of gene therapy for SCiO is being confirmed. *Lancet* 364: 2155-2156, 2004.
15. CHABI, B., P.J. ADHIHETTY, V. LJUBICIC and D.A. HOOD. How is the mitochondrial biogenesis affected in mitochondrial disease? *Med. Sci Sports Exerc.* 37:2102-2110, 2005.
16. CHENUAUD P, LARCHER T, RABINOWITZ JE, PROVOST N, CHEREL Y, CASADEVALL N, SAMULSKI RJ and MOULLIER P. Autoimmune anemia in macaques following erythropoietin gene therapy. *Blood*, 103: 3303-3304, 2004.
17. CLARKSON, P.M., J.M. DEVANEY, H GORDISS DRESSMAN, P.D. THOMPSON, M.J. HUBAL, M. URSO, T.B. PRICE, T.J. ANGELOPOULOS, P.M. GORDON, N.M. MOYNA, L.S. PESCATELLO, P.S. VISICH, R.F. ZOELLER, R.L. SEIP and E.P. HOFFMAN. ACTN3 phenotype is associated with increase in muscle strength in response to resistance training in women. *J. Appl. Physiol.* 99:154-163, 2005.

18. CLARKSON P.M., E.P. HOFFMAN, E. ZAMBRASKI, H. GORDISH-DRESSMAN, A. KEARNS, M. HUBAL, B. HARMON, AND J. M. DEVANEY ACTN3 and MLCK genotype associations with exertional muscle damage. *J Appl Physiol* 99:564-569, 2005.
19. COHEN-HAGUENAUER O, ROSENTHAL F, GANSBACHER B, BOLHUIS R, DORSCH-HASLER K, ESHHAR Z, GAHRTON G, HOKLAND P, MELANI C, RANKIN E, THIELEMANS K, VILE R, ZWIERZINA H and CICHUTEK K. Opinion paper on the current status of the regulation of gene therapy in Europe. *Hum Gene Ther*; 13: 2085-2110, 2002.
20. COLLINS, M., S. L. XENOPHONTOS, and M. A. CARIOLOU. The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons. *Med. Sci. Sports Exerc.* 36:1314-1320, 2004.
21. CORBALAN, M. S. The 27Glu polymorphism of the beta2-adrenergic receptor gene interacts with physical activity influencing obesity risk among female subjects. *Clin. Genet.* 61.:305-307, 2002.
22. CORELLA D., M. GUILLEN, and C. SAIZ. Environmental factors modulate the effect of the APOE genetic polymorphism on plasma lipid concentrations: ecogenetic studies in a Mediterranean Spanish population. *Metabolism* 50:936-944, 2001.
23. DELMONICO, M.J., R.E. FERRELL, A. MEERASAHIB, G.F. MARTEL, S.M. ROTH, M.C. KOSTEK and B.F. HURLEY. Blood pressure response to strength training may be influenced by angiotensinogen A-20C and angiotensin II type receptor A1166C in older men and women. *J. Am. Ger. Soc.* 53:204-210, 2005.
24. DENGEL, D. R., M. D. BROWN, R. E. FERRELL, T. H. REYNOLDS IV, and M. A. SUPIANO. Exercise-induced changes in insulin action are associated with ACE gene polymorphisms in older adults. *Physiol. Genomics* 11: 73-80, 2002.
25. DIAMANTI-KANDARAKIS E.; P. KONSTANTINOPOULOS, J. PAPALIOU, S.A. KANDARAKIS, A. ANDREOPOULOS and G.P. SYKIOTIS. Erythropietin abuse and erythropietin gene doping. *Sports Med.* 35:831-840, 2005.
26. DIONNE, F. T., L. TURCOTTE, M. C. THIBAUT, M. R. BOULAY, J. S. SKINNER, and C. BOUCHARD. Mitochondrial PNA sequence polymorphism, VO₂max, and response to endurance training. *Med. Sci. Sports Exerc.* 23:177-185, 1991.
27. FATINI, C., R. GUAZZELLI, and P. MANETTI. RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32:1868-1872, 2000.
28. FRIEDL, W., F. KREMPLE, F. SANDHOFER, and B. PAULWEBER. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting-enzyme gene and blood pressure during ergometry in normal males. *Clin. Genet.* 50:541-544, 1996.
29. GAINETDINOV, R. R., W. C. WETSEL, S. R. JONES, E. D. LEVIN, M. JABER, and M. G. CARON. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 283:397-401, 1999.
30. GAO G, LEBHERZ C, WEINER OJ, GRANT R, CALCEDO R, MCCULLOUGH B, BAGG A, ZHANG Y and WILSON JM. Erythropoietin gene therapy leads to autoimmune anemia in macaques. *Blood* 103: 3300-3302, 2004
31. GARENC, C., L. PERUSSE, and Y. C. CHAGNON. Effects of beta2 – adrenergic receptor gene variants on adiposity: the HERITAGE Family Study. *Obes. Res.* 11:612-618, 2003.
32. GAYAGAY, G., B. YU, and B. HAMBLY. Elite endurance athletes and the ACE I allele, the role of genes in athletic performance. *Hum. Genet.* 103:48-50, 1998.

33. GEUSENS, P.; VANDEVYVER, C.; VANHOOF, J.; CASSIMAN, J.J.; BOONEN, S. and RAUS, J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly nonobese women. *J. Bone Miner. Res.* 12:2082-2088, 1997.
34. GOLDSPIK, G. Research on mechano growth factor: its potential for optimising physical training as well as misuse in doping. *Br. J. Sports Med.* 39:787-788, 2005.
35. GORDON E.S., H. A. GORDISH-DRESSMAN, J. DEVANEY, P. CLARKSON, P. THOMPSON, P. GORDON, L. S, PESCATELLO, M. J. HUBAL, E. E. PISTILLI, G. GIANETTI, B. KELSEY and E. P. HOFFMAN Nondisease genetic testing: reporting of muscle SNPs shows effects on self-concept and health orientation scales. *Eur J Hum Genet.* 13:1047-1054, 2005
36. GRISCELLI F, OPOLON P, SAULNIER P, MAMI-CHOUAIB F, GAUFIER E, ECHCHAKIR H, ANGEVIN E, LE CT, BATAILLE V, SQUIBAN P, TURSZ T and ESCUDIER B. Recombinant adenovirus shedding after intratumoral gene transfer in lung cancer patients. *Gene Ther*, 10: 386-395, 2003.
37. GRUNDBERG, E; BRANDSTROM E.; RHOM, E.L.; LJUNDGREN, O.; MALLMIN, H. and KINDMARK, A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in swedish women. *Eur. J. Endocrinol.* 150:232-328, 2004.
38. HADJIGEORGIOU, G. M., N. KAWASHIMA, and C. BRUNO. Manifesting heterozygotes in a Japanese family with a novel mutation in the muscle-specific phosphoglycerate mutase (PGAM-M) *Neuromuscul. Disord.* 9:399-402, 1999.
39. HAGBERG, J. M., R. E. FERRELL, D. R. DENGEL, and WILUND K. R. Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent *Hypertension* 34:18-23, 1999.
40. HAGBERG, J.M.; FERRELL, E.; MCCOLE, D.; WILUND, K.R. and MOORE, G.E. VO_2 max is associated with ACE polymorphism genotype in postmenopausal women. *J. Appl. Physiol.* 85:1842-1846, 1998.
41. HAGBERG, J.M.; MCCOLE, D. and BROWN, M.D ACE insertion/deletion polymorphism and submaximal exercise hemodynamics in postmenopausal women. *J. Appl. Physiol.* 92:1083-1088, 2002.
42. HAISMA, H.J and O. DE HON. Gene doping. *Int. J. Sports Med.* 27:257-266, 2006.
43. HOOD, D.A. and A.M. JOSEPH Mechanism of mitochondrial disease and the role of exercise: A symposium. *Med. Sci. Sports Exerc.* 37:2084-2085, 2005.
44. HOPKINSON, N.S.; NICKOL, A.H. and PAYNE, J. Angiotensin converting enzyme genotype and strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170:395-399, 2004.
45. HUARD J, LI Y, PENG H, and FU FH. Gene therapy and tissue engineering for sports medicine. *J. Gene Med*; 5: 93-108, 2003.
46. KAHARA, T., T. HAYAKAWA, Y, NAGAI, A. SHIMIZU, and T. TAKAMURA. Gln27Glu polymorphism of the beta2 adrenergic receptor gene in healthy Japanese men is associated with the change of fructosamine level caused by exercise. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 64:207-212, 2004.
47. KAHARA, T., T. TAKAMURA, and T. HAYAKAWA. PPARgamma gene polymorphism is associated with exercise-mediated changes of insulin resistance in healthy men. *Metabolism* 52:209-212, 2003.

48. KANAZAWA, H., K. HIRATA, and J. YOSHIKAWA. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. *Thorax* 58:629-631, 2003.
49. KANAZAWA, H., K. HIRATA, and J. YOSHIKAWA. Influence of oxygen administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in COPD patients with different ACE genotypes. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 23:332-336, 2003.
50. KANAZAWA, H., T. OTSUKA, K. HIRATA, and J. YOSHIKAWA. Association between the angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and tissue oxygenation during exercise in patients with COPD. *Chest* 121:697-701, 2002.
51. KANAZAWA, H., Y. TATEISHI, and J. YOSHIKAWA. Acute effects of nifedipine administration in pulmonary haemodynamics and oxygen delivery during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease: implication of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 24:224-228, 2004.
52. KASIKCIOGLU, E., A. KAYSERLIOGLU, CIOGLU, F., AKHAN, H. OFIAZ, S., PEKER, I. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, left ventricular remodeling, and exercise capacity in strength-trained athletes. *Heart Vess.* 19:287-293, 2004.
53. KEIGHTLEY, J. A., R. ANITORI, M. D. BURTON, F. QUAN, N. R. BUIST, and N. G. KENNAWAY. Mitochondrial encephalomyopathy and complex III deficiency associated with a stop-codon mutation in the cytochrome b gene. *Am. J. Hum. Genet.* 67:1400-1410, 2000.
54. KELLY, M. A., M. RUBINSTEIN, and T. J. PHILLIPS. Locomotor activity in D2 dopamine receptor-deficient mice is determined by gene dosage, genetic background, developmental adaptations. *J. Neurosci.* 18:3470-3479, 1998.
55. KIMMELMAN, J. Recent developments in gene transfer: risk and ethics. *BMJ* 2005; 330: 79-82
56. KITAGAWA, I., Y. KITAGAWA, T. NAGAYA, and S. TOKUDOME. Interplay of physical activity and vitamin D receptor gene polymorphism on bone mineral density. *J. Epidemiol.* 11: 229-232, 2001.
57. KRIZANOVA, O., J. KOSKA, M. VIGAS, and R. KVETNANSKY. Correlation of M235T DNA polymorphism with cardiovascular and endocrine responses during physical exercise in healthy subjects. *Physiol. Res.* 47:81-88, 1998.
58. LAHAT, H., E. PRAS, and T. OLENDER. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am. J. Hum. Genet.* 69:1378-1384, 2001.
59. LAITINEN, P. J., K. M. BROWN, and K. PIIPPO. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 103:485-490, 2001
60. LAMANTEA, E., F. CARRARA, C. MARIOTTI, L. MORANDI, V. TIRANTI, and M. ZEVIANI. A novel nonsense mutation (Q352X) in the mitochondrial cytochrome b gene associated with a combined deficiency of complexes I and III. *Neuromuscul. Disord.* 12:49-52, 2002.
61. LEE S, BARTON ER, SWEENEY HL and FARRAR RP. Viral expression of insulin-like growth factor-1 enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats. *J. Appl. Physiol.* 96: 1097-1104, 2004.
62. LEE SJ and MCPHERRON AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98:9306-9311, 2001.

63. LEON, A. S., K. TOGASHI, and T. RANKINEN. Association of apolipoprotein E polymorphism with blood lipids and maximal oxygen uptake in the sedentary state and after exercise training in the HERITAGE family study. *Metabolism* 53:108-116, 2004,
64. LORENTZON, M., R. LORENTZON, and P. NORDSTROM. Vitamin D receptor gene polymorphism is related to bone density, circulating osteocalcin, parathyroid hormone in healthy adolescent girls. *J. Bone Miner. Metab.* 19:302-307,2001.
65. LORENTZON, M., R. LORENTZON, U. H. LERNER, and P. NORDSTROM. Calcium sensing receptor gene polymorphism, circulating calcium concentrations and bone mineral density in healthy adolescent girls. *Eur. J. Endocrinol.* 144:257-261, 2001.
66. LOSORDO DW, VALE PR, HENDEL RC, MILLIKEN CE, FORTUIN FD, CUMMINGS N, SCHATZ RA, ASAHARA T, ISNER JM and KUNTZ RE. Phase 1/2 place controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial endothelial growth factor 2 gene. transfer by catheter delivery in patlents wlth chronic myocardlal ischemla. *Cjrcul.* 105:2012-2018, 2002.
67. LUCIA, A., F. GOMEZ GALLEGO, J.L. CHICHARRO, J. HOYOS, K. CELAYA, A. CORDOVA, G. VILLA, J.M. ALONSO, M. BARRIOPEDRO, M. PEREZ. C.P. EARNEST. Is there an association between ACE and CKMM polymorphisms and cycling performance status during 3 week races? *Int. J. Sports Med.* 26:442-447, 2005.
68. MACARTHUR, A., K. NORTH. Genes and human elite performance. *Hum. Gen.* 116:331-339, 2005.
69. MACHO-AZCARATE, T., A. MARTI, J. CALABUIG, and J. A. MARTINEZ. Basal fat oxidation and after a peak oxygen consumption test in obese women with a beta2 adrenoceptor gene polymorphism. *J. Nutr. Biochem.* 14:275-279, 2003.
70. MACHO-AZCARATE, T., A. MARTI, A. GONZALEZ, J. A. MARTINEZ, and J. IBAÑEZ. Gln27Glu polymorphism in the beta2 adrenergic receptor gebe and lipid metabolism during exercise in obese women. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26:1434-1441,2002.
71. MANCUSO, M., M. FILOSTO, and J. C. STEVENS. Mitochondrial myopathy and complex III deficiency in a patient with a new stop-codon mutation (G339X) in fue cytochrome b gene. *J. Neurol. Sci.* 209:61-63, 2003.
72. MARCUELLO, A. Consecuencias fenotípicas de la variabilidad mitocondrial humana en la práctica del ejercicio físico. *Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza*, 2005.
73. MARTIN, M. A., J. C. RUBIO, and P. DEL Hoyo. Identification of novel mutations in Spanish patients with muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Hum. Mutat.* 15:579-580, 2000.
74. MATSAKAS A and DIEL P. The growth factor myostatin, a key regulator skeletal muscle growth and homeostasis. *Int. J. Sports Med.* 26: 83-89, 2005.
75. McCOLE, S. D., M. D. BROWN, and G. E. MOORE. Arigiotensino-gen M235T polymorphism associates with exercise hemodynamics in postmenopausal women. *Physiol. Genomics.* 10:63-69, 2002
76. McCRORY P. Super athletes or gene cheats? *Br. J. Sports Med.* 37:192-193, 2003.
77. MEIRHAEGHE, A., N. HELBECQUE, D. COTTEL, and P. AMOUYEL. Beta2-adrenoceptor gene polymorphism, body weight, physical activity. *Lancet* 353:896, 1999.
78. MONTGOMERY, H. E., P. CLARKSON, and C. M. DOLLERY, Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 96:741-747, 1997,

79. MONTGOMERY, H.E.; MARSHALL, R. and HEMINGWAY, H. Human gene for physical performance. *Nature* 393:221-222, 1998.
80. MOORE, G.E.; SHULDINER, J.M.; ZMUDA, J.M.; FERRELL, R.E.; MCCOLE, D. and HAGBERG, J.M. Obesity gene variant and elite endurance performance. *Metabolism* 50: 1391-1392. 2001.
81. MORAN, C.N., R.A. SCOTT, S.M. ADAMS, S.J. WARRINGTON, M.A. JOBLIN, R.H. WILSON, W.H. GOODWIN, E. GEORGIADIS, B. WOLDE, Y.P. PITSILADIS. Y chromosome haplogroups of elite Ethiopian endurance runners. *Hum. Gen.* 115:492-497, 2004.
82. MYERSON, S. G., H. E. MONTGOMERY, and M. WHITTINGHAM. Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE gene insertion/deletion polymorphism: a randomized controlled trial with losartan. *Circulation* 103:226-230, 2001.
83. NAKAMURA, O., T. ISHII, and Y. ANDO. Potential role of vitamin D receptor gene polymorphism in determining bone phenotype in young male athletes. *J. Appl. Physiol.* 93:1973-1979, 2002.
84. NAZAROV, I.B; WOODS, D.R. and MONTGOMERY, H.E. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur. J. Hum. Gen.* 9:797-801, 2001.
85. NIEMI, A.K., K. MAJAMAA. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finish elite endurance and sprint athletes. *Eur. J. Hum. Gen.* 13:965-969, 2005.
86. NIEMINEN, T., T. LEHTIMAKI, J. LAHIO, R. RONTU, K. NIEMELA, T. KOOBI, J. VJIK, I. TURJANMAA, M. KAHONEN. Effects of polymorphisms in beta(1)-adrenoreceptor and alpha subunit on G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study. *J. Appl. Physiol.* 100:507-511, 2006.
87. ORTLEPP, J. R., J. METRIKAT, M. ALBRECHT, A. VaN KORFF, P. HANRATH, and R. HOFFMANN. The vitamin D receptor gene variant and physical activity predicts fasting glucose levels in healthy young men. *Diabet. Med.* 20:451-454, 2003.
88. OSBORNE, K. A., A. ROBICHON, and E. BURGESS. Natural polymorphism due to a cGMP-dependent protein kinase of *Drosophila*. *Science* 277:834-836, 1997.
89. PHARES, D. A., A. A. HALVERSTADT, and A.R. SHULDINER Association between body fat response to exercise training and multilocus ADR genotypes. *Obes. Res.* 12:807-815, 2004.
90. PISCIOTTA, L., A. CANTAFORA, and A. PIANA. Physical modulates effects of some genetic polymorphisms affecting diovascular risk in men aged ayar 40 years. *Nutr. Metab diovasc. Dis.* 13:202-210, 2003.
91. POSTMA, A. V., I. DENJOY, and T. M. HOORNTJE. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circo Res.* 91:e21-26, 2002.
92. RABONSTITH, K.M., J.M. HAGBERG, D.A. PHARES, M.C. KOSTEK, M.J DELMONICO, S.M. ROTH, R.E. FERRELL, J.M COMWAY, A.S. RYAN and B.F. HURLEY. Vitamin D receptor Foki genotyoe influences bone mineral density response to strength training, but no aerobic training. *Exp. Physiol.* 90:653-661, 2005.
93. RAJAGOPALAN S, MOHLER ER III, LEDERMAN R], MENDELSON FO, GOLDMAN CK, BLEBEA J, MACKO J, KESSLER PO, RASMUSSEN H and ANNEX BH. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication *Circul.*; 108:1933-1938, 2003.

94. RANKINEN, T., P. AN, and L. PERUSSE. Genome-wide linkage, for exercise stroke volume and cardiac output in the HERITAGE Family Study. *Physiol. Genomics* 10:57-62, 2002.
95. RANKINEN, T., P. AN, and T. RICE. Genomic scan for exercise blood pressure in the Health, Risk Factors, Exercise Training Genetics (HERITAGE) Family Study. *Hypertension* 38:30-37, 2001.
96. RANKINEN, T.; PERUSSE, L. and GAGNON, J. Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the HERITAGE study. *J. Appl. Physiol.* 88:346-351, 2000.
97. RANKINEN, T., J. GAGNON, and L. PERUSSE. AGT M235T and ACE polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* H368-374, 2000.
98. RAPER SE, CHIRMULE N, LEE FS, WIVEL NA, BAGG A, GAO GP, WILSON JM and BATSHAW ML. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol. Genet. Metab.*; 80: 148-158, 2003.
99. RICO-SANZ J.; RANKINEN, J.T. and JOANISSE R. Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T AMPD1 gene polymorphism in the HERITAGE family study. *Physiol. Genomics* 14:161-166, 2003.
100. RIEU, M. The fight against doping: today and tomorrow. *Bull. Acad. Nat. Med.* 188:955-971, 2004.
101. ROTH, S.M.; ZMUDA, J.A.; CAULEY, J.A.; SHEA, P.R. and FERRELL, R.E. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 59:10-15, 2004.
102. RUBIO, J.C., M.A. MARTIN, M. RABADAN, F. GOMEZ GALLEGO, A.F. SAN JUAN, J.M. ALONSO, J.L. CHICHARRO, M. PEREZ, J. ARENAS, A. LUCIA. Frequency of the C34T mutation of the AMPD1 gene in world-class endurance athletes: does this mutation impair performance? *J. Appl. Physiol.* 98:2108-2112, 2005.
103. SALMEN, T., A. M. HEIKKINEN, and A. MAHONEN. Relation of aromatase gene polymorphism and hormone replacement therapy to serum estradiol levels, bone mineral density, fracture risk in early postmenopausal women. *Ann. Med.* 35:282-288, 2003.
104. SAVULESCU, J. and B. FODDY. Comment: Genetic test available for sports performance. *Br. J. Sports Med.* 39:472, 2005.
105. SCHRAGER, M.A., S.M. ROTH, R.E. FERRELL, E.J. METTER, N.A. LYNCH, R.S. LINDLE and B.F. HURLEY. Insulin-like growth factor-2 genotype, fat-free mass and muscle performance across the adult life span. *J. Appl. Physiol.* 97: 2176-2183, 2004.
106. SCHUELKE, M., H. KRUDE, and B. FINCKH. Septo-optic dysplasia associated with a new mitochondrial cytochrome b mutation. *Ann. Neurol.* 51:388-392, 2002.
107. SCHUELKE M, WAGNER KR, STOLZ LE, HUBNER C, RIEBEL T, KOMEN W, BRAUN T, TOBIN JF and LEE SJ. Myostatin mutation associated with muscle hypertrophy in a child. *N. Engl. Med.* 350: 268, 2004.
108. SCHWARTZ, P. I., S. G. PRIORI, and C. SPAZZOLINI. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103:89-95, 2001.
109. SEIBERG, M.J.; XUE, Q.L.; FRIED, L.P. and WALSTON, J.D. Polymorphic variation in the human myostatin (GDF-8) gene and associations with strength measures in the Women's Health and Aging study II cohort. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49:1093-1096, 2001.

110. SENTI, M., C. AUBO, R. ELOSUA, I. SALA, M. TOMAS, and I. MARRUGAT. Effect of physical activity on lipid levels in a population-based sample of men with and without the Arg192 variant of the human paraoxonase gene. *Genet. Epidemiol.* 18:276-286, 2000.
111. SHERMAN, I. B., N. RABEN, and C. NICASTRI. Common mutations in the phosphofructokinase-M gene in Ashkenazi lewish patients with glycogenesis VII-and their population frequency. *Am. J. Hum. Genet.* 55:305-313, 1994.
112. SIMONEN, R. L., T. RANKINEN, and L. PERUSSE. A doparnine D2 receptor gene polymorphism and physical activity in two family studies. *Physiol. Behav.* 78:751-757, 2003.
113. SIMONEN, R. L., T. RANKINEN, and L. PERUSSE. Genome-wide linkage scan for physical activity levels in the Quebec Family study. *Med. Sci. Sports Exerc.* 35:1355-1359, 2003.
114. SLATTERY, M. L., M. MURTAUGH, B. CAAN, K. N. MA, R. W. OLFF, and W. SAMOWITZ. Associations between BMI, energy intake, energy expenditure, VDR genotype and colon and rectal cancers (United States). *Cancer Causes Control* 15:863-872, 2004.
115. SUN, G.; GAGNON, J. And CHAGNON, Y.C. Association and linkage between and insulin-like growth factor – I gene polymorphism and fat free mass in the HERITAGE Family Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 23:929-935, 1999.
116. STEFAN, N., B. VOZAROVA, and A. DEL PARIGI. The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26:1629-1632, 2002.
117. TAGGART, R. T., D. SMAIL, C. APOLITO, and G. D. VLADUTIU. Novel mutations associated with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Hum. Mutat.* 13:210-220, 1999.
118. TAIMELA, S., T. LEHTIMAKI, K. V. PORKKA, L. RASANEN, and J. S. VIIKARI. The effect of physical activity on serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations varies with apolipoprotein E phenotype in male children and young adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Metabolism* 45:797-803, 1996.
119. TAIVASALO, T. and R.G. HALLER. Exercise and training in mitochondrial diseases. *Med. Sci. Sports Exerc.* 37:2094-2101, 2005.
120. TANRIVERDI, H., H. EVRENGUL, S. TANRIVERDI, S. TURGUT, B. AKDAG, H.A. KAFTAN, E. SEMIZ. Improved endothelium dependent vasodilatation and its relation with ACE I/D polymorphism. *Circ. J.* 69:1105-1110, 2005.
121. TARONI, F., E. VERDERIO, F. DWORZAK, P. J. WILLEMS, P. CAVADINI, and S. DRDONATO. Identification of a common mutation in the carnitine palmitoyltransferase II gene in familial recurrent myo-globinuria patients. *Nat. Genet.* 4:314-320, 1993.
122. TARNOPOLSKY M.A. and S. RAHA. Mitochondrial myopathies: Diagnosis, exercise intolerance, and treatment options. *Med. Sci. Sports Exerc.* 37:2086-2093, 2005.
123. TENENBAUM L, LEHTONEN E and MONAHAN RE. Evaluation of risks related to the use of adeno-associated virus-based vectors. *Curr. Gen. Ther.* 3:545-565, 2003
124. TERAN-GARCIA M, SANTORO N, RANKINEN T, BERGERON J, RICE T, LEON AS, RAO DC, SKINNER JS, BERGMAN RN, DESPRES JP and BOUCHARD C. Hepatic lipase gene variant -514C>T is associated with lipoprotein and insulin sensitivity response to regular exercise: the HERITAGE Family Study. *Diabetes.* 54:2251-2255, 2005.
125. TERREROS, J.L.; MARCUELLO, A.; DAHMANI, Y.; ARAGONES, T.; ECHAVARRI J.M.; LACLETA, J.J.; QUILEZ, J.; LAYUS, F.; LOPEZ PEREZ, M.J. and DIEZ, C. Mitochondrial genetic background as a factor of high sport performance. *Med. Sci. Sports Exercise.* 36: S260, 2004.

126. THOMIS, M.A.; HUYGENS, W. and HEUNINCKX, S. Exploration of myostatin polymorphisms and the angiotensin converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training. *Eur. J. Appl. Physiol.* 92:267-274, 2004.
127. THOMPSON, P. D., G. J. TSONGALIS, and R. L. SEIP. Apolipoprotein E genotype and changes in serum lipids and maximal oxygen uptake with exercise training. *Metabolism* 53:193-202, 2004.
128. TIO RA, WIJPKEMA JS, TAN ES, ASSELBERGS FW, HOSPERS GA, JESSURUN GA and ZIJLSTRA F. Functional characteristics of coronary vasomotor function following intramyocardial gene therapy with naked DNA encoding for vascular endothelial growth factor 165. *Endothelium* 12:103-106, 2005.
129. TOMAS, M., R. ELOSUA, and M. SENTI. Paraoxonase1-192 poly-morphism modulates the effects of regular and acute exercise on paraoxonase1 activity. *J. Lipid Res.* 43:713-720, 2002.
130. TOSCANO, A., S. TSUJINO, G. VITA, S. SHANSKE, C. MESSINA, and S. DIMAURO. Molecular basis of muscle phosphoglycerate mutase (PGAM-M) deficiency in the Italian kindred. *Muscle Nerve* 19: 1134-1137, 1996.
131. TRENT, R.J and E. ALEXANDER Gene Therapy in sport. *Br. J. Sports Med* 40:4-5, 2006.
132. TSIANOS, G., K.L. ELEFThERIOU, E. HAWE, L. WOOLRICH, M. WATT, I. WATT, A. PEACOCK, H. MONTGOMERY, S. GRANT. Performance at altitude and angiotensin-1 converting enzyme genotype. *Eur. J. Appl. Physiol.* 93:630-633, 2005.
133. TSUJINO, S., S. SERVIDEI, P. TONIN, S. SHANSKE, G. AZAN, and S. DIMAURO. Identification of three novel mutations in non-Ashkenazi Italian patients with muscle phosphofructokinase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 54:812-819, 1994.
134. TSUJINO, S., S. SHANSKE, S. SAKODA, G. FENICHEL, and S. DI-MAURO. The molecular genetic basis of muscle phosphoglycerate mutase (PGAM) deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 52:472-477, 1993.
135. TSURITANI, I., K. S. BROOKE-WAVELL, S. S. MASTANA, P. R. JONES, A. E. HARDMAN, and Y. YAMADA. Does vitamin D receptor polymorphism influence the response of bone to brisk walking in postmenopausal women? *Horm. Res.* 50:315-319, 1998.
136. VLADUTIU, G. D., M. J. BENNETT, and N. M. FISHER. Phenotypic variability among first-degree relatives with carnitine palmitoyl transferase II deficiency. *Muscle Nerve* 26:492-498, 2002.
137. VLADUTIU, G. D., M. J. BENNETT, D. SMAIL, L. J. WONG, TAGGART, and H. B. LINDSLEY. A variable myopathy associated with heterozygosity for the R503C mutation in the carnitine palmitoyl transferase II gene. *Mol. Genet. Metab.* 70:134-141, 2000.
138. VOLK, E. The myostatin gene.
<http://mesomorphosis.com/articles/volk/myostatin.htm>. (15/06/2006)
139. VORGERD, M., J. KARITZKY, and M. RISTOW. Muscle phosphofructokinase deficiency in two generations. *J. Neurol. Sci.* 141:95-99, 1996.
140. WANG, Q., M. E. CURRAN, and I. SPLAWSKI. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat. Genet.* 12:17-23, 1996.
141. WANG, K., L.H. MA, Y. WANG, W. ZHANG, Q. TIAN, D.N. CAO, GX. ZHENG and Y.L. SUN. Association between polymorphisms of Vitamin D receptor gene Apal, Bsm1 and Taql and muscular strength in young Chinese women. *Int. J. Sports Med.* 27:182-186, 2006.
142. WEISS EP, KULAPUTANA O, GHIU IA, BRANDAUER J, WOHN CR, PHARES DA, SHULDINER AR, HAGBERG JM. Endurance training-induced changes in the insulin res-

- ponse to oral glucose are associated with the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala genotype in men but not in women. *Metabolism*. 54:97-102. 2005.
143. WINNICKI, M., V. ACCURSO, and M. HOFFMANN. Physical activity and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in mild hypertensives. *Am. J. Med. Genet. A*. 125:38-44, 2004.
 144. WOODS, D.; HICKMAN, N. and JAMSHIDI, J. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum. Gen.* 108:230-232, 2001.
 145. WOODS, D., ONAMBELE, G. and WOLEDGE, R. Angiotensin-I converter enzyme genotype-dependent benefit from hormone replacement therapy in isometric muscle strength and bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:2200-2204, 2001.
 146. WOLFARTH, B; BRAY, M.S, HAGBERG, J.M.; PERUSSE, L; RAURAMAA, R; RIVERA, M.A.; ROTH, S.M.; RANKINEN, T and BOUCHARD, C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: 2004 update. *Med. Sci. Sports Exerc.* 37:881-903, 2005.
 147. WOLFARTH, B; RIVERA, M.A. and OPPERT, J.M. A polymorphism in the alpha2a-adrenoceptor gene and endurance athlete status. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32:1709-1712, 2000.
 148. WORLD ANTIDOPING AGENCY, WADA. The world anti-doping code. The 2006 prohibited list. International standard. WADA. Keynote address: WADA health medical and research committee, 2005.
 149. YANG, N.; MCARTHUR, G. and GULBIN, J.P. ACTN3 genotype is associated with human elite athlete performance. *Am. J. Hum. Genet.* 73:627-631, 2003.
 150. ZHAO, V.; MOOCHHALA, M. and; THAM, S. Relationship between angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and VO₂max of Chinese males. *Life Sci.* 73:2625-2630, 2003.
 151. ZHOU S, MURPHY E, ESCOBEDO A and, DWARKI V. Adeno-associated virus mediated delivery of erythropoietin leads to sustained elevation of hematocrit in nonhuman primates. *Gene Ther.* 5: 665-670, 1998.

COLECCIÓN CUADERNOS TÉCNICOS DEL DEPORTE

Títulos publicados:

1. Educación Física de mantenimiento para adultos.
2. Actas III Seminario Aragonés sobre actividades físico-deportivas y municipios: *Ayuntamientos y deporte en edad escolar*.
3. Actividades Físicas para la tercera edad.
4. Actas IV Seminario Aragonés sobre actividades físico-deportivas y municipios: *Deporte para los jóvenes*.
5. Normativa para la construcción de instalaciones deportivas.
6. Actas V Seminario Aragonés sobre actividades físico-deportivas y municipios: *Actividades deportivas y de recreación en el medio natural*.
7. Aspectos básicos del ordenamiento jurídico.
8. Actas IV Jornadas Nacionales de medicina en atletismo.
9. Actas VI Seminario Aragonés sobre actividades físico-deportivas y municipios: *Análisis del sistema deportivo de Aragón*.
10. Manual del técnico deportivo: *Formación común nivel I*.
11. Actas VII Seminario Aragonés sobre actividades físico-deportivas y municipios: *Las instalaciones deportivas en los pequeños municipios*.
12. Actas VIII Seminario Aragonés sobre actividades físico-deportivas y municipios: *Los servicios comarcales de deporte en Aragón*.
13. Actas I Congreso Aragonés del Deporte.
14. Actas IX Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *El deporte municipal en los 90*.
15. Los Servicios Comarcales de Deportes en Aragón.
16. Actas II Congreso Aragonés del Deporte.
17. Plan general de instalaciones deportivas.
18. Actas X Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *Actividades físico deportivas para adultos*.
19. Actas XI Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *El deporte federado en el medio rural*.
20. Los Servicios Comarcales de Deportes en Aragón. 2ª edición.
21. Actas XII Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *La ley del deporte y los municipios aragoneses*.
22. Actas III Congreso Aragonés del Deporte.
23. Actas XIII Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *Competencias deportivas y gestión municipal*.
24. Resoluciones deportivas aragonesas: selección y comentario.
25. Actas XIV Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *El parámetro “responsables” en el sistema deportivo aragonés*.
26. Actas XV Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *El deporte para todos*.
27. Actas XVI Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *Mujer y deporte*.

28. Fisiología del ejercicio aplicada al deporte
29. Actas XVII Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *Actividades físico-deportivas en el medio natural.*
30. Actas XVIII Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *Actividades físico-deportivas y personas mayores en el ámbito municipal.*
31. Actas del VIII Congreso de la Federación Española de Medicina del Deporte y III Congreso Hispano-luso de Medicina del Deporte.
32. Actas XIX Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *El parámetro “responsables” en el sistema deportivo de Aragón II.*
33. Actas XX Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *La calidad en el deporte base.*
34. Actas XXI Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *El deporte comarcal y su financiación.*
35. Actas XXII Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *Organización Deportiva en Ayuntamientos y Comarcas.*
36. Actas de las Jornadas sobre Prevención de lesiones en baloncesto.
37. Actas XXIII Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *La educación a través del deporte.*
38. Actas XXIV Seminario Aragonés “Municipio y Deporte”: *Deporte federado en municipios y comarcas.*
39. Datos de 25 Años de Deporte Municipal Aragonés.
40. Actas I Jornadas Internacionales de Medicina de Deporte.
41. Actas Jornadas sobre el Deporte y la Educación Física.
42. Actas XVII Jornadas de la Asociación Española de Médicos de Baloncesto.

