

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y HUESO

B.G. ROVAI* Y C. FERNÁNDEZ DELGADO**

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA. MADRID.

* FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD NACIONAL

DEL NORDESTE DE ARGENTINA.

** SECCIÓN DE REUMATOLOGÍA.

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término genérico usado para describir un grupo de trastornos inflamatorios crónicos de etiología desconocida que afectan preferente o exclusivamente al tracto gastrointestinal. Aunque no hay una prueba diagnóstica específica, sus hallazgos clínicos y radiológicos son lo suficientemente característicos como para permitir en la mayoría de los casos un diagnóstico seguro.

La EII se ha dividido en dos grupos: la colitis ulcerosa no específica y la enfermedad de Crohn. Ambas se caracterizan por el compromiso inflamatorio recurrente del intestino con diferentes manifestaciones clínicas y se presentan con un curso crónico e impredecible. Los segmentos habitualmente afectados son el intestino delgado y el colon, aunque en el caso de la enfermedad de Crohn se puede presentar desde la boca hasta el ano¹.

Aunque hay constancia de la descripción de casos similares desde 1813, la enfermedad de Crohn fue definida como tal por Crohn, Ginzburg y Oppenheimer en 1932 al comprobar que muchos de sus enfermos diagnosticados de enteritis regional podían tener afectado cualquier territorio de la mucosa gastrointestinal. La colitis ulcerosa fue descrita inicialmente por Ullks y Moxo en 1875².

FACTORES QUE ACTÚAN EN LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La etiología de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn sigue siendo desconocida. No obstante, se han implicado causas hereditarias, inmunológicas, infecciosas, ambientales y psicológicas³.

De acuerdo con estudios epidemiológicos se ha encontrado asociación entre la enfermedad de Crohn y el complejo HLA DR1, DR4, DQ5, así como mayor riesgo de espondilitis anquilosante (EA) asociada a HLA B27, psoriasis, colangitis, esclerósante primaria, síndrome de inmunodeficiencia variable común y síndrome de Turner.

Respecto a la colitis ulcerosa se ha demostrado una heterogeneidad genética. Existe un subgrupo que se asocia con el haplotipo HLA DR2, presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y mayor riesgo de desarrollar esclerosis múltiple. Esta predisposición genética no sería suficiente para el desarrollo de la enfermedad por lo que se sospecha que hay otros factores ambientales que desencadenan la reacción inmunológica. Estos factores pueden ser de origen biológico (bacterias o virus) o químicos (dietéticos, xenobióticos)³.

Interesante es el papel desempeñado por alteraciones en el grado de sulfatación y sialización, así como en la longitud de las cadenas de oligosacáridos de las mucinas, una lámina de la mucosa que actúa como lubricante y barrera física entre el contenido luminal y la superficie mucosa del tracto gastrointestinal y también como protección y factor de reparación de dicha mucosa. Estos cambios

pueden alterar la función de la barrera gastrointestinal siendo responsable de la EII⁴.

En los últimos años los estudios encaminados a esclarecer la patogenia de la EII se centran en la investigación de una respuesta inmunológica alterada. Así pues se ha confirmado que en la enfermedad de Crohn hay una respuesta predominantemente de células T-Helper con una producción exagerada de IL-12 y del interferón- α (INF- α) mientras en la colitis ulcerosa la reacción parece ser del tipo de hipersensibilidad mediada por anticuerpos.

A pesar de estas diferencias, el evento inflamatorio en las dos enfermedades es similar. Se encuentran en ambas valores elevados de IL-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral α (FNT- α), así como radicales libres como el óxido nítrico (ON) en exceso, con respecto a individuos sanos⁵. Por ello, se ha sugerido que las bacterias de la flora intestinal y sus productos de degradación están incriminados en la patogenia de la EII, al estimular la inflamación intestinal⁶. Por ejemplo, las bacterias gram-negativas tienen endotoxinas en la pared bacteriana y algunas bacterias grampositivas tienen peptidoglicanos con potencial inflamatorio. Todas estas sustancias son capaces de activar los macrófagos y las células del epitelio intestinal induciendo la secreción de las citocinas y otros mediadores inflamatorios, arriba comentados⁷.

También se ha encontrado aumento de las neurocininas (NK) -1 o sustancia P y 2 o NK A en mucosa dañada y normal del intestino de los individuos con EII. Estos hallazgos también se observan en las células endoteliales de los capilares y vénulas de estos individuos^{8,9}.

Correspondencia: B.G. Rovai
Servicio de Medicina Interna
Clínica de la Concepción
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid.

Aceptado para su publicación el 6-II-2001

FACTORES QUE ACTÚAN EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

INTRÍNSECOS

La inflamación que ocurre a nivel intestinal en estos enfermos desencadena la liberación a la sangre de citocinas, tales como IL-1, IL-6, IL-8, FNT α y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Éstos estimularían al osteoblasto para liberar un factor activador de osteoclastos que desacopla el remodelado óseo con la consecuente desmineralización ósea¹⁰.

Citocinas proinflamatorias, tales como la IL-1, FNT- α y INF- α , tienen potentes efectos sobre el remodelado óseo y son estimulantes de la producción de ON en las células óseas¹¹. Posiblemente el ON actúe como mediador de dichas citocinas en el remodelado óseo. En trabajos experimentales en ratas se ha confirmado que el aumento de ON en relación con estos estados inflamatorios se correlacionó inversamente con la densidad mineral ósea (DMO). La pérdida ósea y las anormalidades del remodelado óseo revierten con un inhibidor de la síntesis de ON¹².

Estudios *in vitro* sobre el papel del ON en la resorción ósea le atribuyen un papel bifásico: cifras bajas de ON son esenciales para la maduración y formación del osteoclasto normal¹³, niveles moderados potencian la resorción ósea inducida por la IL-1 y FNT. En contraste, el aumento de los valores de ON inducen apoptosis de los progenitores de osteoclasto e inhiben la actividad del osteoclasto maduro disminuyendo la resorción ósea^{14,15}.

El efecto neto del ON en el esqueleto depende de la interacción con otros estímulos que regulan el recambio óseo. Mientras empeora la pérdida ósea en presencia de dichos estados inflamatorios, en el individuo sano protege dicha pérdida.

EXÓGENOS

El ingreso de calcio por debajo de las recomendaciones del Instituto Nacional de la Salud norteamericano es común en enfermos con EII, en parte relacionado con

las dietas bajas en lactosa por la idea de que ésta empeora los síntomas de la enfermedad. Otros motivos por los que se compromete el ingreso de calcio son la estatorrea, las bajas concentraciones de vitamina D y las resecciones intestinales. En algunas investigaciones el ingreso de calcio en estos enfermos no se asoció con una baja DMO. Otros factores, tales como la respuesta inflamatoria local, el uso de esteroides orales y la deficiencia de hormonas sexuales desempeñan un papel importante en el desarrollo de osteopenia, lo que enmascara estos resultados¹⁶⁻¹⁹.

Se han encontrado valores bajos de vitamina D en estos enfermos, lo que se atribuye a dietas astringentes, pobres en vitamina D. Resecciones yeyuno-ileales, disminución de la circulación enterohepática de la vitamina D (por problemas hepatobiliares que disminuyen la liberación de sales biliares) y falta de exposición solar relacionada con la menor actividad física inducida por esta enfermedad. Estas cifras bajas de 25-OH-colecalciferol pueden asociarse a un hiperparatiroidismo secundario, más común en enfermos con EII desnutridos. A pesar de todos estos hallazgos, aún no se conoce el papel que los bajos niveles de vitamina D pueda desempeñar en la patogénesis de la baja masa ósea de estos enfermos²⁰⁻²³.

En todos los casos, la malnutrición con aporte inapropiado de minerales y vitaminas es un factor fundamental²⁴. En algunos casos, la ingesta de ácidos grasos, la leptina o la nutrición parenteral mantienen un importante papel²⁵.

La función jugada por un defecto en el ejercicio físico se conoce bien en individuos sanos pero en enfermos con EII sólo encontramos un trabajo que analiza la actividad física como variable múltiple en relación con la DMO sin encontrarse relación positiva entre ambas²⁶.

TERAPÉUTICA

Es frecuente el uso de corticosteroides para controlar los episodios agudos que ocurren en la EII en estos enfermos. Es bien conocido que los corticosteroides reducen los estrógenos circulantes y la concentración de testosterona, inhiben la maduración de osteoblastos, disminuyen la absorción de cal-

cio y aumentan la calciuria, por lo que puede de condicionar un hiperparatiroidismo secundario de alto remodelado óseo. Estos efectos explicarían la osteoporosis corticoidea.

La incidencia verdadera de enfermos con EII tratados con esteroides y osteoporosis es desconocida²⁷. Diversos autores correlacionan negativamente la DMO con el tiempo y dosis acumulada de esteroides^{18,28,29}. En una revisión sobre el tema realizada por Andreassen et al concluyen que los estudios publicados aportan resultados contradictorios en relación con la terapia corticoidea y la osteoporosis en la EII. La estimación insegura y poco precisa de la dosis total de esteroides puede contribuir a los resultados contradictorios, así como el cálculo retrospectivo de dichas dosis²³.

En ocasiones estos enfermos sufren una resección intestinal por complicación de su enfermedad. Sólo resecciones extensas de intestino delgado (más de 100 cm) se acompañan de deficiencia severa de vitamina D, que pueda relacionarse con una baja masa ósea. En caso de cirugías menores, esto no se ha podido confirmar³⁰.

Estas resecciones extensas ocurren en enfermos con enfermedad más severa, por lo que tienen más años acumulados de fenómenos inflamatorios, uso de esteroides, desnutrición y falta de ejercicio físico, contribuyendo todos estos factores a los resultados encontrados²³.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y OSTEOPOROSIS

En la mayoría de los estudios se confirma que está aumentada la prevalencia de la osteoporosis, tanto trabecular como cortical, en enfermos con EII cuando se comparan con controles sanos³¹. El rango encontrado oscila entre 10%-40%. Esta diferencia de prevalencia se atribuye a la muestra en sí, a los diferentes métodos diagnóstico (DEX A, tomografía, SPA), a los criterios usados para definir osteoporosis (en la mayoría de los estudios se utilizó el Z-score) y a los distintos tipos de medición^{32,33}.

Una grave osteoporosis clínica puede ocurrir en mujeres amenorreicas con EII.

Se ha encontrado en mujeres perimenopáusicas con EII una tasa de pérdida ósea del 6% anual, que persiste durante varios años, en contraste con el 1% que sucede en mujeres perimenopáusicas sanas.

Asimismo hay autores que han encontrado predominio de osteoporosis en varones con EII y mayor porcentaje de osteoporosis cortical²⁶. La DMO de estos enfermos se correlacionó positivamente con el peso e índice de masa corporal y negativamente con la dosis acumulada de esteroides^{10,26,34-37}.

Se ha descrito que hombres con enfermedad de Crohn tienen alta prevalencia de oligospermia a pesar de no utilizar fármacos que pudieran provocarla¹⁸. El papel patogénico que un hipogonadismo pueda desempeñar en la enfermedad ósea de estos enfermos está por demostrar.

La osteoporosis relacionada con la EII tiene algunos hallazgos peculiares que podrían diferenciarla de la postmenopáusica, la glucocorticoidea o la inducida por hábitos tóxicos, tales como el tabaco y alcoholismo. Tiene mayor compromiso cortical y se acompaña de un aumento selectivo de 2 de los 3 marcadores osteoclásticos³⁸. Los mediadores inflamatorios desempeñarían un papel importante en el desarrollo de osteoporosis, similar al observado en la artritis reumatoide^{39,40}.

Menos relatada es la frecuencia de fracturas óseas en la EII. Compston describe de un total de 75 enfermos con EII 23 casos (30,6%) con osteoporosis, de éstos, 3 presentaban una o más fracturas vertebrales¹⁸.

PREVENCIÓN Y FUTURO

La importancia de este tema ha animado a la Sociedad Británica de Gastroenterología a publicar unas guías clínicas⁴¹ que comentamos. Por supuesto, el estudio del metabolismo óseo en situación basal para establecer estrategias a largo plazo en la prevención, como un estudio bioquímico completo del remodelado óseo y DMO biañual en estos enfermos, además de efectuar su determinación en el momento de hacer el diagnóstico de EII.

Se aconsejan medidas generales de prevención como el ejercicio físico, evitar el sedentarismo, no fumar, evitar la ingesta de alcohol y seguir una dieta adecuada en

calcio (incluyendo productos lácteos) asegurando una ingesta superior a 1.500 mg/día. Se debe investigar una deficiencia subclínica de vitamina D₃ y en caso necesario, corregirla. También se debe descartar un hiperparatiroidismo secundario y/u osteomalacia asociados.

Para el buen control de la enfermedad de base, el uso racional de esteroides, utilizando la mínima dosis efectiva y por el menor tiempo necesario. Se ha recomendado budesonida en vez de prednisolona como tratamiento de mantenimiento en algunos enfermos⁴². El deflazacort⁴³ parece asociarse con un menor riesgo de osteoporosis aunque no hay estudios realizados en la EII. Siempre debe asociarse un suplemento de vitamina D y calcio en los enfermos que lo requieran⁴⁴.

Si se necesita tratamiento activo para la osteoporosis se deben elegir los medicamentos disponibles en el mercado que mejor se adecuen al enfermo^{45,46}. Se ha demostrado que el tratamiento hormonal sustitutivo previene la pérdida de masa ósea en estas mujeres⁴⁷.

En el futuro, quizás el tratamiento de la osteoporosis de los enfermos con EII pueda dirigirse al bloqueo de los mecanismos inflamatorios, mediante el empleo de anticuerpos anticitocinas o agentes modificadores de estas citocinas⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robert M. En: Donaldson D, ed. Gastrointestinal disease. Philadelphia: Saunders, 1989; 1.327-1.356.
2. Glickman RM. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Harrison's Principios de Medicina Interna (14.^a ed.). Tomo II. Barcelona: McGraw Hill-Interamericana, 1998; 1.853-1.876.
3. De la Morena Madrigal EJ, Vera Mendoza MI, Abreu García L. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Rodes Teixidor J, ed. Medicina Interna. Tomo I. Barcelona: Masson, 1997; 1.360-1.377.
4. Shizari T, Longman RJ, Corfield AP, Probert CS. Mucins and inflammatory bowel diseases. Postgrad Med J 2000; 76: 473-478.
5. Monteleone G, MacDonald TT. Manipulation of cytokines in the management of patients with inflammatory bowel disease. Ann Med 2000; 32: 552-560.
6. Guarner F. El colon como órgano: hábitat de la flora intestinal. Alim Nutri Salud 2000, 7: 99-106.
7. Macpherson A, Khoo UY, Forgacs I, Philpott-Howard J, Bjarnason I. Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria. Gut 1996; 38: 365-375.
8. Renzi D, Pellegrini B, Tonelli F, Surrenti C, Calabro A. Substance P (neurokinin-1) and neuropeptide A (neurokinin-2) receptor gene and protein expression in the healthy and inflamed human intestine. Am J Pathol 2000; 157: 1.511-1.522.
9. Goode T, O'Connell J, Anton P, Wong H, Reeve J, O'Sullivan GG, et al. Neurokinin-1 receptor expression in inflammatory disease: molecular quantitation and localisation. Gut 2000; 47: 387-396.
10. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1997; 40: 228-233.
11. Fiocchi. Production of inflammatory cytokines in the intestinal lamina propria. Immun Res 1991; 10: 239-246.
12. Armour K, Van't Hof R, Grabowski P. Evidence for pathogenic role of Nitric oxide in inflammation induced osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 14: 2.137-2.142.
13. Brandi ML, Hukkanen J, Umeda T, Moradi-Bidhendi N, Bianchi S, Gross SS, et al. Bidirectional regulation of osteoclast function by nitric oxide synthase isoforms. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 2.954-2.958.
14. Ralston SH, Ho LP, Helfrich M, Grabowski PS, Johnston PW, Benjamin N. Nitric Oxide: a cytokine-induced regulator of bone resorption. J Bone Miner Res 1995; 10: 1.040-1.049.
15. Van't Hof R, Ralston S. Cytokine induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity. J Bone Miner Res 1997; 12: 1.797-1.804.
16. Silvennoinen J, Lamberg J, Allardt C. Dietary calcium intake and its relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. J Intern Med 1996; 240: 285-292.
17. Bikle DD. Osteoporosis ingastrointestinal, pancreatic and hepatic diseases. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. San Diego: Academic Press, 1996; 863-884.
18. Compston J, Judd D, Crawley E, Evans C, Church HA, Reid EM, Rhodes J. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases. Gut 1987; 28: 410-415.
19. Hylander E, Ladefoged K, Jarnum S. Calcium absorption after intestinal resection: The importance of a preserved colon. J Gastroenterol 1990; 25: 705-710.
20. Silvennoinen J. Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. J Intern Med 1996; 239: 131-137.
21. Scarla SH, Minne HN, Lampert VG. Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease. Exp Clin Endocrinol 1994; 102: 44-49.
22. Driscoll RH, Meredith SC, Sitrin M. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1982; 83: 1.252-1.258.

23. Andreassen H, Rungby J. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1.247-1.255.
24. Motley RJ, Clements D, Evans WD, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, Compston JE. A four-year longitudinal study of bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Bone Miner* 1993; 23: 95-104.
25. Stein RB, Lichtenstein GR, Rombeau JL. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 367-371.
26. Robinson RJ, al-Azzawi F, Iqbal SJ, Kryszewski T, Almond L, Abrams K, Mayberry JF. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2.500-2.506.
27. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 250-256.
28. Motley RJ, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, Compston JE. Increased rate of spinal trabecular bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1988; 29: 1.332-1.336.
29. Silvennoinen J, Karttunen T, Niemela S, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37: 71-76.
30. Leichtmann GA, Bengoa JM, Bott MJG. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 548-552.
31. López I, Buchman AL. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 317-322.
32. Buchman AL. Bones and Crohn's: problems and solutions. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 212-227.
33. Semrad CE. Bone mass and gastrointestinal disease. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904: 564-570.
34. Clements D, Motley RJ, Evans WD, Harries A, Rhodes J, Coles RJ, Compston JE. Longitudinal study of cortical bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992W; 27: 1.055-1.060.
35. Bischoff SC, Herman A, Evers J. Bone density and bone metabolism in inflammatory bowel disorders (IBD) a clinical study in 90 patients (abstract). *Gastroenterology* 1996; 110: A865.
36. Lisciandriano D, Renzi T, Uliveri FM. Bone mineral density in patients with ulcerative colitis (abstract). *Gastroenterology* 1996; 110: A951.
37. Jahnsen J, Falch JA, Adland E. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997; 40: 313-319.
38. Ledro D, Torres Y, Castro L, Saenz M, Herreras JM, Herreras JM. Marcadores bioquímicos y densitometría ósea en la enfermedad intestinal inflamatoria. *Rev Esp Enferm Dig* 2000, 92: 595-600.
39. Leonard Rifas, Avioli L. A novel T-cell cytokine stimulates interleukin-6 in human osteoblastic cells. *J Bone Min Res* 1999; 14: 1.096-1.103.
40. Furuzawa J, Alcocer-Varela J. Actualidades de las citocinas y moléculas de adhesión en la artritis reumatoidea. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 2000; 5: 273-288.
41. Scott EM, Gaywood I, Scott BB for the British Society of Gastroenterology. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; 46 (Supl 1): a1-a8.
42. Greenberg GR, Feagan BC, Martin F, Sutherland LR, Thompson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. *Gastroenterology* 1996; 110: 45-51.
43. Messina OD, Barreira JC, Zanchetta JR, Maldonado-Cocco JA, Bogado CE, Sebastian ON, et al. Effect of low doses of deflazacort vs prednisolone on bone mineral content in premenopausal arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1.520-1.526.
44. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK consensus group of management of cortico-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998; 244: 271-292.
45. Martínez Parra P, Martínez Blasco MJ. Fármacos futuros para el tratamiento de la osteoporosis. I. Fármacos osteoformadores. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1999; 8: 112-116.
46. Martínez Parra P, Martínez Blasco MJ. Fármacos futuros para el tratamiento de la osteoporosis. II. Fármacos antiresortivos. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1999; 8: 149-154.
47. Clements D, Compston JE, Evans WD, Rhodes J. Hormone replacement therapy prevent bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34: 1.543-1.546.

NOTICIAS

LA FUNDACIÓN HISPANA DE OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS (FHOEMO)

Convoca
DOS BECAS FHOEMO PARA JÓVENES INVESTIGADORES 2001
de acuerdo con las siguientes
BASES

1. La Beca permitirá la realización de un período de aprendizaje y formación, sobre aspectos experimentales y/o clínicos en el campo de la Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, en un centro clínico especializado de ámbito nacional.
2. Las Becas estarán dotadas con 400.000 pesetas.
3. Los candidatos serán posgraduados, menores de 40 años, interesados en el estudio de estas enfermedades.
4. La fecha límite de recepción será el 1 de junio de 2001.
5. La Beca será concedida por un Jurado que estará compuesto por cuatro miembros del Comité Científico de la FHOEMO, actuando como secretaria del Jurado, con voz pero sin voto, la Secretaria de la Fundación.
6. La propuesta consistirá en una concisa explicación sobre el proyecto, el Curriculum Vitae del solicitante y la aceptación del jefe de Servicio donde vaya a desarrollar su labor.
7. La documentación se remitirá a la Secretaría de la FHOEMO (Gil de Santillanes, 6, 2.º D. 28001 Madrid. Tel/Fax: 91 578 35 10).
8. La decisión del Jurado será inapelable y las Becas podrán ser declaradas desiertas si, a juicio del jurado, se estimase que los proyectos presentados no reúnen los méritos suficientes.
9. Los aspirantes aceptarán las presentes bases por el mero hecho de concurrir a esta convocatoria.