

**Revista SEMILLEROS *Med***  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA**

**DIRECTOR**

**CR. MD. Juan Miguel Estrada Grueso**  
Decano Facultad de Medicina

**COORDINADORA DE EDICIÓN**

**Martha Lucía Torres Chaparro, M.Sc.**  
Docente Ciencias Básicas

**EDITOR**

**Esteban Camilo Rodríguez Estupiñán**  
Estudiante IX semestre

**COEDITORES**

**Luz Dayanis Pinzón Garzón**

Estudiante IX semestre

**Javier Antonio Amaya Nieto**

Estudiante X semestre

**COMITÉ EDITORIAL**

**Enrique Melgarejo Rojas, MD.**

Docente Semiología

**Beatriz Pescador Vargas, M. Sc.**

Docente Ciencias Básicas

**Carmen Morlás Bonilla, B. Sc.**

Docente Ciencias Básicas

**Martha Lucía Torres Chaparro, M. Sc.**

Docente Ciencias Básicas

**Ernesto L. Ravelo Contreras, Ps.**

Asesor Revista Med

**GRUPO COLABORADOR DE EDICIÓN**

**Omar J. Calixto Castaño**

Estudiante IV semestre

**Claudia Cárdenas Hernández**

Estudiante IV semestre

**Alejandro Espinal Martínez**

Estudiante IX semestre

**Briyit M. García Rodríguez**

Estudiante V semestre

**Sofía Garzón Romero**

Estudiante IX semestre

**Nora Mejía Pereira**

Estudiante IX semestre

**Cristian C. Murcia Guzmán**

Estudiante IV semestre

**Andrés C. Prieto Forero**

Estudiante IV semestre

**Laura J. Urbina Riveros**

Estudiante II semestre

**COMITÉ CIENTÍFICO**

**Juan S. Bravo Ojeda, MD.**

Egresado Facultad de Medicina

**Oscar Manrique Mogollón, MD.**

Egresado Facultad de Medicina

**Andrés Menesses Díaz, MD.**

Egresado Facultad de Medicina

**Iván A. Méndez Rodríguez M. Sc.**

Docente Ciencias Básicas

**Oscar Ortega Hernández, MD.**

Egresado Facultad de Medicina

**Diana P. Pachón Barinas, M. Sc.**

Docente Ciencias Básicas

**Paul Rainer Gis, MD.**

Egresado Facultad de Medicina

**Sandra Rodríguez Martín, B. Sc.**

Docente Ciencias Básicas

**Mayerli B. Rodríguez Martínez, MD.**

Egresada Facultad de Medicina

**DISEÑO DE PORTADA**

**Luis Fernando Sastre**

Estudiante IX semestre

**DIRECTIVOS DE LA UNIVERSIDAD**

**M. G. Eduardo Antonio Herrera Berbel**  
Rector

**M. G. Gabriel E. Contreras Ochoa**

Vicerrector General

**B.G. Alberto Bravo Silva**

Vicerrector Administrativo

**Dra. Martha Lucía Bahamón Jara**

Vicerrectora Académica

**José Ricardo Cure Hakim Ph. D.**

Vicerrector de Investigaciones

**CR. MD. Juan Miguel Estrada Grueso**

Decano Facultad de Medicina

**Diagramación e Impresión:**

Editorial Kimpres Ltda.

PBX: 413 6884

Bogotá, D.C.

---

Dirección de Correspondencia: Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada

Transversal 3 N° 49-00 Bogotá, D.C. Colombia

Teléfono 640 9420 Ext.: 244 - 107

e-mail: [revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co](mailto:revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co)

## CONTENIDO

Volumen 4 • No. 1 • Enero de 2010

<b>EDITORIAL</b>	
<i>Esteban C. Rodríguez E.</i> .....	3
<b>ARTÍCULOS DE REVISIÓN</b>	
<b>Aspectos fisiopatológicos en la migraña: desde la fisiología hasta la clínica</b>	
<i>Azucena Martínez C. y Alain Riveros R.</i> .....	4
<b>Papel de los receptores de la inmunidad innata en el reconocimiento de los PAMP's</b>	
<i>Omar J. Calixto C., Andrés C. Prieto F. y Diana P. Pachón B.</i> .....	13
<b>Teorías físicas y matemáticas aplicadas a la solución de problemas en medicina.</b>	
<i>Sarith Viteri E., Germán Puerta S., Natalia Perdomo B., Diana Muñoz S., Ingrid Rojas Ch., Jessica Mora, Javier Rodríguez V. y Pedro Bernal C.</i> .....	26
<b>Compromiso inmune en miastenia gravis</b>	
<i>William A. Becerra C., Harold Palmera P. y Diana P. Pachón B.</i> .....	34
<b>Biotransformación y efecto tóxico de plaguicidas fosforados y carbamatos</b>	
<i>Briyit M. García R., Juliana A. Arteaga Q., Juan S. Montoya M., Beatriz Pescador V.</i> .....	43
<b>REPORTES DE CASO</b>	
<b>Síndrome de mirizzi: caso clínico y revisión de la literatura</b>	
<i>Diana M. Bravo T., Lina M. Caro V. y Jaime Rincón D.</i> .....	49
<b>Quieste de colédoco. Reporte de caso</b>	
<i>Angélica P. González C., Liliana G. Guzmán M. y Jaime Rincón D.</i> .....	59
<b>Carcinoma papilar de tiroides estadio IVb. Reporte de caso</b>	
<i>Karen Navarro P., Nórída Núñez G. y Jaime Rincón D.</i> .....	63
<b>PACIENTE IMAGINARIO 4</b>	
<i>Javier A. Amaya N.</i> .....	70
<b>REFLEXIÓN</b>	
<b>El gran reto de la medicina del siglo XXI</b>	
<i>Pablo A. Sanabria Ferrand</i> .....	49
<b>¿DÓNDE ESTÁN NUESTROS EGRESADOS?</b>	
I. Entrevistas .....	73
II. Celebración: 25 años de egresados de la segunda promoción .....	74
<b>ENTORNO</b>	
I. Los premios nobel en medicina y su importancia en el desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas y en el diagnóstico 2 .....	76
II. <i>Sabía usted que...</i> .....	78
III. Congresos de Medicina 2010 .....	78
IV. ¿Sabe qué es el MET? .....	79
V. ACEMED-UMNG, una Asociación con objetivos sociales y científicos .....	80
<b>INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES</b> .....	83

## EDITORIAL

**ESTEBAN C. RODRÍGUEZ ESTUPIÑÁN**  
EDITOR REVISTA "Semilleros *Med*", Estudiante IX semestre

### POR UNA EDUCACIÓN INTEGRAL

Los artículos publicados en este volumen de la revista Semilleros Med abarcan diferentes áreas de la medicina que van desde la ciencias básicas como son el de la neurofisiología de la migraña y las revisiones de tópicos importantes en inmunología, la práctica clínica como son los reportes de caso y las revisiones relacionadas con cirugía general, hasta la aplicación de ciencias exactas como la física y las matemáticas en el estudio de la medicina. Esta diversidad en los artículos es el reflejo del interés que tienen los estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina, no sólo de aprender y mejorar el difícil arte de escribir, sino también de visualizar que la interdisciplinariedad y la educación integral son la piedra angular de la medicina del siglo XXI; además, son conscientes de la contribución que tiene el publicar en la enseñanza y la práctica médica, aportando conocimiento básico y clínico al lector.

El tema central de la parte clínica es cirugía general, que se aborda con la presentación de casos clínicos complementados con revisiones, en donde se explican datos epidemiológicos, clínicos y básicos importantes para el aprendizaje y conocimiento diario, ayudando a la fácil comprensión tanto de temas comunes, así como de temas de baja prevalencia. La cirugía general, una materia básica en nuestra formación médica, desde hace décadas intenta homogenizar el manejo de los pacientes, implementando técnicas quirúrgicas comunes a todos los que tienen un mismo diagnóstico; sin embargo, esta enorme rama que es considerada ciencia-arte, cambia su aplicación y práctica constantemente de acuerdo con el cirujano y las características del paciente. Además, es sensible a los avances tecnológicos y es así que gracias a los progresos en el instrumental quirúrgico, que se

han perfeccionado de las técnicas quirúrgicas clásicas. Con los nuevos descubrimientos en ciencias básicas, que permiten un diagnóstico más temprano y un mejor entendimiento de la etiología y fisiopatología de las enfermedades no traumáticas, y siendo consciente de la cantidad de evidencia epidemiológica y estadística que mejora los procedimientos realizados por el cirujano, se hace necesaria una buena comunicación entre los académicos de la cirugía para lograr determinar cuál es el mejor abordaje en un determinado caso y de esta manera, buscar el mejor resultado para el paciente. Si el profesional docente de cirugía se preocupa por mantenerse actualizado y por aportar conocimiento a la sociedad académica, nos obliga a nosotros como estudiantes, igualmente a mantener una constante búsqueda de información, que inicia en el libro de texto básico y culmina en los artículos científicos actuales, que idealmente deberían ser escritos por los profesionales docentes y su grupo de trabajo.

Además de cooperar en la enseñanza de la medicina clásica, los artículos publicados en este volumen, ayudan a hacer un llamado urgente a los nuevos profesionales para que integren el conocimiento de las ciencias básicas y de las clínicas, y así unir esfuerzos para el desarrollo de las investigaciones que generen conocimiento y aporten soluciones para las enfermedades fácilmente visibles en nuestra población; esto también exige que los directivos de las facultades de medicina miren hacia la rápida renovación de la medicina, para que el estudiante reciba una educación actualizada e integral, con tecnología de punta y con un engranaje perfecto entre la investigación básica y la aplicación clínica que conlleven a generar ideas novedosas.

#### INFORMES:

Dra. Martha Lucía Torres – Oficina de la Revista, 1<sup>er</sup>. piso  
Esteban Camilo Rodríguez - Estudiante IX semestre de Medicina.  
Luz Dayanis Pinzón – IX semestre.  
revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS EN LA MIGRAÑA: DESDE LA FISIOLOGÍA HASTA LA CLÍNICA

AZUCENA MARTÍNEZ C<sup>1\*</sup> Y ALAIN RIVEROS R. MD.<sup>2</sup>

### Resumen

La comprensión de la compleja gama de interacciones neurofisiológicas presentes durante los eventos migrañosos ha sido motivo de numerosos debates científicos. Su interés radica en descifrar los mecanismos involucrados en los episodios recurrentes de cefalea en pacientes con migraña, identificar el factor o posibles factores que desencadenan estas crisis y comprender la cascada de eventos que conducen finalmente a la iniciación de procesos fisicoquímicos. Este conocimiento permitirá diseñar en un futuro nuevas aproximaciones terapéuticas. Se presentan entonces algunas de las teorías más reconocidas y que pretenden explicar el proceso; se destacan entre éstas, la teoría de la depresión cortical propagada, la teoría trigeminal y la inflamación neurogénica. Cada una de estas explica en parte algunos tipos de migraña (según la clasificación de la Organización Internacional de Cefalea o IHS: *Internacional Headache Society*), que en parte parecen condicionados a la expresión de algunos genes localizados en algunos cromosomas como el 1 o el 15, y que básicamente modifican la susceptibilidad del individuo a desarrollar las crisis. Es posible que la susceptibilidad esté dada por alteraciones en el funcionamiento de algunas moléculas como canales de calcio o receptores GABA (ácido  $\gamma$ -amino butírico), que en últimas determinan excitaciones o inhibiciones de circuitos neuronales específicos. Como elemento esencial, se muestran algunos aspectos clínicos desde la epidemiología hasta la sintomatología de la enfermedad, con el ánimo de facilitar una correlación entre los eventos macroscópicos y los microscópicos.

**Palabras clave:** migraña, cefalea, aura, criterios diagnósticos de cefalea IHS.

## PHYSIOPATHOLOGICAL ASPECTS OF MIGRANE: FROM PHYSIOLOGY TO CLINIC

### Abstract

Understanding of the wide range of neurophysiological interactions present during migraine has been the subject of many scientific debates. The interest is to elucidate the mechanisms involved in recurrent episodes of headache in migraine patients, identify potential factors that trigger seizures and to understand the sequence of events which finally lead to the initiation of physical and chemical processes. This knowledge will be useful in the designing of new therapeutic approaches. It is shown here some of the most recognized theories that attempt to explain the process, spreading from depression theory, trigeminal theory and neurogenic inflammation theory. Each of these theories explains some types of migraine (as classified by the IMS: *Internacional Headache Society*), which appear conditioned to the expression of some genes on chromosomes as 1 or 15 and that modify individual susceptibility to develop crisis. It is possible that susceptibility is given by alterations in the functioning of some molecules such as calcium channels or GABA receptors ( $\gamma$ -amino butyric acid), which ultimately determine excitation or inhibition of specific neuronal circuits. Finally, some clinical aspects from epidemiology to symptomatology of the disease are high-lighted with the aim to facilitate a correlation between the microscopic and macroscopic events.

**Key words:** migraine, headache, aura, IHS headache diagnostic criteria.

---

<sup>1</sup> Estudiante V semestre Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

<sup>2</sup> Médico, Docente Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: Azucena Martínez, [azucenaazm@hotmail.com](mailto:azucenaazm@hotmail.com). Dirección postal: Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 N° 49-100, 4º piso, Bogotá, Colombia. Fax: 6405729.

## Introducción

“Todo nuestro conocimiento tiene su origen en nuestras percepciones”, un inspirador y desafiante aforismo de Leonardo da Vinci, escrito en secreto para sí mismo y que nos invita a reflexionar sobre el profundo enigma que puede tener un proceso fisiopatológico de introspección: la crisis migrañosa. Según varias investigaciones, existe una fuerte relación entre la intensidad y la estructura del dolor migrañoso con las representaciones internas del sujeto que pueden tener componentes altamente idiosincráticos. Estas percepciones, en el sentido de interpretar la realidad a través de nuestros sentidos, por supuesto incluyen todas nuestras experiencias (1).

Para poder entender de forma general la cefalea y los procesos relacionados, se debe empezar por describir los sitios donde surgen los síntomas, así como los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y que se corresponden con signos clínicos. Lo anterior implica explorar, sentir y ver para indagar en nuestro propio conocimiento, en donde podamos discernir entre lo cierto o lo erróneo (1).

## Definición

La migraña es una patología caracterizada por episodios recurrentes de cefalea intensa, que en la mayoría de las ocasiones se encuentra precedida de pródomos representados por signos o síntomas que indican el comienzo de una crisis habitualmente 24 horas antes, y que se caracterizan por tener una duración y frecuencia variables, desde una hora hasta tres días con períodos que no suelen superar de dos a tres crisis en el mes, aunque pueden existir casos de presentación continua; en algunas oportunidades se pueden presentar las denominadas “auras”, definidas como trastornos recurrentes dados por síntomas neurológicos focales reversibles, que por lo general se desarrollan gradualmente durante 5-20 minutos, con una duración que no sobrepasa los 60 minutos antes o después del episodio migrañoso (1,2).

## Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado la migraña dentro de las primeras 20 causas de discapacidad laboral mundial, lo cual la posiciona por prevalencia, al lado de procesos como la depresión y la hipertensión arterial. En términos generales, es conocido que el 90% de las personas han sufrido de algún episodio de cefalea (no necesariamente migra-

ñosa) en el transcurso de su vida. Las implicaciones de este problema son grandes si tenemos en cuenta que condicionan el ausentismo laboral, y propende a que la mitad de la población afectada ingiera analgésicos sin prescripción médica (3).

El dolor de cabeza más común es el de tipo tensional seguido de la cefalea tipo migraña cuyas prevalencias son del 78% y 16% respectivamente. Existen otras cefaleas primarias que corresponden a menos del 1% de la población y cuyas etiologías se desconocen (4).

Hablando específicamente de la migraña, esta patología es descrita como una enfermedad incapacitante, es decir que impide efectuar actividades cotidianas y empeora con el ejercicio o con acciones que requieran de exigencia física (5); este último rasgo es un aspecto clave para poder diferenciarla de otras cefaleas como por ejemplo, las de tipo tensional que generalmente se manifiesta como dolor cervical, que puede estar o no asociado a lumbalgias (6) y que a diferencia de la migraña disminuye con el reposo, pero no impide realizar actividades laborales habituales (4).

## Clasificación y representación clínica

La IHS ha clasificado los diferentes dolores de cabeza de acuerdo a determinados criterios. En 1988, esta organización propuso una clasificación para la cefalea, la cual fue revisada en 2004 y que actualmente se denomina Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea o ICHD-II (*The International Classification of Headache Disorders-II*).

De acuerdo con esta clasificación, las cefaleas se pueden clasificar en primarias o secundarias (Tabla 1) (7).

Dentro de las primarias encontramos la migraña sin aura (Tabla 2), la cual es definida como una alteración idiopática y recurrente que se manifiesta por crisis que duran entre cuatro y 72 horas, que comparte características similares en la presentación clínica de la migraña con aura (8) y en las cuales pueden distinguirse cuatro fases:

1. *Síntomas premonitorios*: pueden preceder a la crisis, estar presentes uno o todos a la vez y consisten típicamente en hipo, hiperactividad física o mental, depresión, ansias de algún alimento en especial, debilidad muscular, anorexia, frío, constipación, molestias gastrointestinales, sed y poliuria entre otros (9).

**Tabla 1.** Criterios IHS para clasificación de la migraña

---

A) Al menos 5 ataques con criterios B, C y D.

B) Crisis con duración de 4 a 72 horas. (No tratadas o sin respuesta)

C) Dolor con al menos dos de las siguientes características:

- Localización unilateral.
- Naturaleza pulsátil.
- Intensidad moderada a severa.
- Agravamiento por actividad física de rutina.

D) Durante la cefalea al menos uno de los siguientes síntomas:

- Náuseas y/o vómitos.
- Fotofobia y fonofobia

---

**Tabla 2.** Criterios IHS para migraña sin aura

---

I) Cefaleas primarias.

1. Migraña con aura, Migraña sin aura.
2. Cefalea tensional.
3. En racimo y hemicránea paroxística.
4. Miscelánea sin lesión estructural.

II) Cefaleas secundarias.

5. Por traumatismo craneal.
6. Por a trastornos vasculares.
7. Por trastorno intracraneal no vascular.
8. Por sustancias o su de privación.
9. Por infección no céfalica.
10. Por trastornos de la homeostasis.
11. Por trastornos del cuello, oído, boca.
12. Por trastornos psiquiátricos.

III) Neuralgias y otras cefaleas.

13. Neuralgias craneales y dolores faciales, centrales o primarios.
14. Otras cefaleas, neuralgias crónicas y dolores faciales crónicos, centrales o primarios.

---

2. *Cefalea y síntomas asociados:* al comienzo de la crisis el dolor no tiene una localización específica ni características de ser intenso, luego éste aumenta progresivamente desarrollando dolor hemicráneo (de ahí el nombre de migraña derivado de hemicránea) y pulsátil que empeora si se efectúa actividad física o movimiento de la cabeza. La crisis dolorosa puede tener síntomas acompañantes como fotofobia, fonofobia, vértigo, diarrea, náuseas, episodios de emesis, dolor abdominal, alodinia y falta de concentración entre otros (10,11).

3. *Resolución:* en la mayoría de los pacientes el dolor se va lentamente, en algunas ocasiones ayuda el conciliar el sueño durante algunas horas y en otros casos existe una disminución del dolor después de un episodio de emesis (12).
4. *Recuperación:* después de la crisis algunos pacientes relatan intolerancia a algunas comidas, alteración en el estado de ánimo y aumento de la diuresis, las cuales tienen duración desde horas hasta los dos días siguientes al inicio de un episodio de migraña (12).

Por otra parte, la migraña con aura es una alteración idiopática y recurrente, que se manifiesta con crisis de cefalea y síntomas neurológicos focales originados en el tronco encefálico o en la corteza cerebral y son predominantemente visuales (13), y que se desarrollan normalmente de forma gradual durante 5 a 20 minutos con una duración menor de 60 minutos (Tabla 3) (2).

En general, los síntomas del aura pueden ser de representación neurológica como cefalea, náuseas y fotofobia; o de tipo sensorial, siendo habitualmente de carácter visual

**Tabla 3.** Criterios IHS para migraña con aura

---

A) Al menos 2 ataques con criterios B, C y D.

B) Aura consistente de al menos una de las siguientes características (sin debilidad motora):

- Síntomas visuales reversibles.
- Síntomas sensitivos reversibles.
- Trastorno del lenguaje reversible.

C) Al menos dos de los siguientes síntomas:

- Síntoma visual homónimo y/o síntoma sensitivo unilateral.
- Uno de los síntomas es gradual en 5 minutos y los otros síntomas le siguen.
- Duración de 5 a 60 minutos.

D) Cefalea que comience durante el aura o que siga al aura dentro 60 minutos.

---

y con una predominancia de presentación en escotomas; sin embargo, también pueden ser de lenguaje o motoras (14).

Aunque la ICHD-II fue creada principalmente para pacientes adultos, esta clasificación también se aplica dentro la población infantil y adolescente; en estudios epidemiológicos, la prevalencia global de la migraña en los niños oscila entre el 3,2% al 10,6%; en este

caso la migraña se presenta como una de las causas más comunes de cefalea, siendo el origen en muchas ocasiones de días de clase perdidos y formando parte de la perturbación para el desarrollo de otras actividades cognitivas (15).

Dada su alta prevalencia y el importante coste social de la migraña en poblaciones jóvenes hace que sea necesario la validación de un sistema adecuado para su diagnóstico y clasificación. Precisamente en las últimas tres décadas se han propuesto varias definiciones para la clasificación de la migraña pediátrica, entre las cuales se señala como dolores de cabeza paroxísticos separados por intervalos libres de síntomas y acompañado de al menos dos o cuatro de las siguientes características: (1) unilateralidad, (2) náuseas, (3) aura visual, (4) historia familiar de migraña. En 1988, la IHS propuso un nuevo conjunto de criterios para la migraña pediátrica basado en el consenso internacional de expertos (Tabla 4) (15).

**Tabla 4.** Criterios pediátricos IHS para la migraña sin aura

- 
- A. Al menos cinco ataques que cumplan B-D
  - B. Cefalea ataque de 2 a 48 horas
  - C. La cefalea tiene al menos dos de los siguientes:
    1. Localización unilateral
    2. Palpitante de calidad
    3. Moderada a severa intensidad
    4. Agravación por la rutina de actividad física
  - D. Durante el dolor de cabeza, por lo menos uno de los siguientes:
    1. Náuseas y/o vómitos
    2. Fotofobia y fonofobia
- 

Diversos autores han propuesto modificaciones a los criterios de clasificación en la migraña sin aura en los niños. La mayoría de las modificaciones importantes son: la reducción de la duración del ataque a una hora independientemente de la corroboración diaria; aceptación de la localización bi-frontal del dolor; la aceptación de fonofobia y no sólo fotofobia (15,16).

## Etiología

En varios estudios se ha indagado acerca de los eventos desencadenantes de una crisis de migraña, posiblemente con el objetivo de orientar un tratamiento efectivo basado en un conjunto de mecanismos que permitan abordar las diversas presentaciones de esta patología en cada paciente.

Sin embargo, al analizar con detenimiento cada uno de estos casos, se ha comprobado que son diversos los factores (17) ligados a la presentación de esta enfermedad, entre ellos es importante mencionar el componente genético, nutricional (desde sus primeras etapas hasta su desarrollo), enfermedades asociadas (anatómicas y fisiológicas), hábitos individuales (18), al igual que se ha demostrado un predominante componente emocional relacionado muy comúnmente con estados de estrés que tiene presentaciones diferentes e incluye una fisiopatología similar en episodios de migraña y de cefalea tensional (19).

## Componente Genético

En la actualidad se tiene conocimiento acerca del gran componente genético que explica esta patología, con la consideración de que en la gran mayoría de los casos reportados hay antecedentes familiares, y generalmente se presenta en la primera década de la vida aunque no deben subestimarse casos de manifestación tardía (20).

El estudio orientado a la identificación de los genes que predisponen a las más comunes y complejas formas de migraña se ha dificultado debido a la heterogeneidad clínica y genética de la enfermedad; sin embargo, se han reconocido algunos genes en diversos cromosomas en familias específicas que tras varias generaciones padecen la enfermedad. Un ejemplo, está dado por genes del cromosoma 4 que se han relacionado con migrañas con aura de carácter dominante; igualmente, genes del cromosoma 6 (locus 11q24) y presentaciones de migraña con aura y sin aura en una gran familia sueca con 30 personas de cuatro generaciones y en el cromosoma 14 (locus 14q22.1) con la migraña sin aura que parece segregarse como un carácter autosómico dominante (20).

De manera más específica se ha podido establecer la relación existente entre el cromosoma 15 (locus 15q11-q13) que contiene los genes que codifican para las subunidades de los receptores GABA-A (receptores inotrópicos los cuales abren canales de cloro y son por lo tanto inhibidores de la actividad neural) y migraña con aura; gracias al estudio de diez familias con esta migraña, se pudo determinar su naturaleza autosómica dominante (21). Por supuesto que no es fácil determinar con total certeza que son los receptores GABA-A los directos responsables en el desencadenamiento de una crisis de migraña por falta o inhibición de la actividad neural, pero probablemente pueden estar involucrados en el desarrollo de estos procesos.

Por otra parte, se ha visto un predominante rasgo genético en subtipos de migraña; tal es el caso de genes del cromosoma 1 (locus 1q31), el cual se ha visto relacionado con un tipo específico de migraña con aura denominada migraña hemipléjica familiar. Dicha migraña se caracteriza por la presencia de una clara debilidad motora o hemiparesia durante la fase de aura y tiene un tipo de herencia autosómica dominante; también se ha identificado en este tipo de migraña la participación de genes del cromosoma 19, específicamente del gen CACNA1A, que se relaciona con mutaciones en los canales de calcio que conducen a modificaciones en su dinámica, que podrían explicar el efecto en la alteración de la excitabilidad (22).

Aunque las alteraciones relacionadas con la expresión del gen CACNA1A no se encuentran dilucidadas totalmente, se sabe que es el encargado de codificar los canales de calcio y la bomba Na/K-ATPasa, que probablemente modulan la determinación de potenciales eléctricos en el umbral de disparo neuronal y por tanto influir en la teoría de la propagación de la depresión cortical (la cual se describirá más adelante), y básicamente consiste en un aumento inicial de la actividad eléctrica en la corteza, caracterizada por una lenta propagación de onda de despolarización neuronal y glial, acompañada de una supresión transitoria de la actividad neuronal, un fallo en la homeostasis de iones, el metabolismo energético, transcripción de genes, síntesis de proteínas así como los cambios en el flujo de sangre y que en conjunto pueden ser los desencadenantes del evento migrañoso (23-25).

## Fisiopatología

La migraña es una enfermedad crónica frecuente que afecta alrededor del 16% de la población en general, caracterizada por fuertes episodios de dolor pulsátil en la cabeza. Este dolor es una experiencia desagradable que involucra un componente emocional, desencadenado por la estimulación de los nervios periféricos asociado a daño real o virtual de tejidos, siendo un elemento esencial que permite advertir y proteger de situaciones perjudiciales o peligrosas constituida por una compleja red periférica y central (2).

## Mecanismos de dolor

Con el fin de entender el mecanismo que explica los fuertes episodios de cefalea intensa en pacientes con migraña, es necesario revisar la compleja red neuronal que comprende la principal vía ascendente de dolor, esto

es el tracto espinotalámico lateral (TLE). Dicho tracto se origina en las astas dorsales de la médula espinal, y recibe sinapsis de las neuronas primarias aferentes nociceptivas para luego llegar al núcleo lateral ventroposterior del tálamo, y desde allí a las áreas corticales somato-sensoriales primarias y secundarias. En este sentido la vía está críticamente asociada con el dolor pero también con fenómenos emocionales y afectivos (26).

Además de la información anterior, concurren estructuras intracraneanas sensibles al dolor, las cuales están constituidas por los nervios glossofaríngeo (IX par), vago (X par), y especialmente el trigémino (V par), que una vez abandona el ganglio de Gasser da origen a las ramas oftálmica, maxilar y mandibular. Los estímulos dolorosos de las zonas anteriores del cráneo viajan por la rama oftálmica para terminar en el tallo cerebral a nivel del puente en los núcleos del complejo trigeminal, mientras que los estímulos nociceptivos de las zonas posteriores, viajan por los espinocervicales superiores y los nervios periféricos (26).

Aspectos relevantes en cuanto a su estudio funcional están relacionados con características particulares como diámetro de la fibra, grado de mielinización y la velocidad con la que transmiten estímulos dentro de las cuales se encuentra: mielinizadas rápidas, poco mielinizadas de velocidad intermedia y no mielinizadas más lentas (27). En síntesis, en el procesamiento de estímulos de dolor intervienen las zonas receptoras (dentro de las que destacan los elementos vasculares de los senos venosos y las arterias durales, carótidas, basilar, vertebrales, las del polígono de Willis y las ramas proximales de las grandes arterias intracerebrales), los nervios periféricos que llegan a la zona nuclear trigeminal en el tallo cerebral y grupos celulares de las astas dorsales de la médula. Desde allí, la información inicia la vía ascendente por los senderos que conducen a los núcleos talámicos y llegan finalmente a la corteza somatosensorial, a la ínsula y a la corteza del cíngulo; en la corteza anterior de esta última se han descrito procesos de atención y motivación, que finalmente se proyectan a la zona prefrontal (área de funciones ejecutivas) y a la región suplementaria de la corteza motora (área de selección de respuesta) (26,27).

Es importante destacar también el papel de los nociceptores, estructuras en las terminaciones nerviosas libres que reciben estímulos dolorosos; su proceso de activación ya sea por estímulos térmicos, mecánicos, polimodales y silentes, desencadena la movilización de las proteínas de membrana que generan potenciales de despolarización.



Especialmente los nociceptores silentes tienen una baja sensibilidad al dolor y responden a la acción de estímulos inflamatorios y químicos que contribuyen a desarrollar una percepción exagerada del mismo (28).

Como se entenderá, la parte esencial de la función de los nociceptores está en los neurotransmisores, moléculas sintetizadas por las neuronas que permiten el desarrollo de su actividad, desempeñando un papel importante en la señalización para la producción de estímulos. Específicamente, para las vías de dolor se encuentran involucrados el glutamato, el aspartato, la sustancia P, la neuroquinina A, la serotonina (29) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, que ha sido postulado para el tratamiento de la migraña) entre otros (30). Cuando los neurotransmisores son liberados a causa de estímulos dolorosos, viajan en dirección central y periférica involucrando varios sistemas (componentes simpáticos, emocionales, endocrinos y motores) así como estructuras de control entre las cuales se encuentran la médula espinal, el tallo cerebral y áreas del sistema nervioso central que generan eventos propios de la inflamación (dilatación, edema, etc.); esto último parece ser particularmente importante en las meninges, donde se representa como una inflamación neurogénica que implica la extravasación de proteínas plasmáticas y por ello, la distensión de tejidos ricamente inervados por nociceptores (31).

En cuanto a la percepción del dolor crónico, éste parece asociado con cambios genotípicos y fenotípicos que se expresan en todos los niveles de la corteza y altera la modulación del dolor a favor de hiperalgesia. Varios mecanismos moleculares y biofísicos contribuyen al fenómeno de la sensibilización periférica en los axones y la médula espinal, dentro de los que se encuentran un aumento de la expresión de receptores y canales específicos en respuesta a disminución del umbral a causa de la estimulación nociva (32).

## El dolor y la migraña

La migraña es una alteración funcional en las vías que normalmente modulan el ingreso de los estímulos sensitivos al tallo cerebral. Muchos estudios se basan en la probable fisiopatología que involucra esta entidad y aunque hoy día no se encuentra totalmente dilucidado, se han postulado varias posibles hipótesis en las cuales se involucra los vasos sanguíneos craneanos, su inervación trigeminal y sus conexiones reflejas con el sistema parasimpático (32,33). A continuación se describirán algunas de las teorías que tratan de explicar los mecanismos fisiológicos para el desarrollo de una crisis de migraña:

### Teoría vascular

Es una de las teorías más antiguas descrita inicialmente en 1660 por Thomas Willis, quien plantea que los síntomas en la fase de aura eran explicados por una vasoconstricción inicial, seguida de una vasodilatación que provocaría una activación de fibras nociceptivas de las arterias intracraneales asociada a alteraciones en los neurotransmisores, que finalmente provocarían el dolor. En los años posteriores esta teoría fue consolidándose cuando al realizar estudios experimentales se comprobó, que la isquemia cerebral era responsable de los síntomas en el aura (34) junto con otras comorbilidades, mientras que la cefalea era producto de la vasodilatación (35).

### Teoría neurogénica – Depresión cortical propagada

Fue descrita inicialmente en 1941 por un neuropsicólogo de Harvard, Karl Lashley, quien con base a observaciones en su propia migraña con aura describió el fenómeno visual (escotoma centellante); al parecer, su cuadro tenía un origen en la corteza occipital derecha, donde una excitación cortical se propagaba a una velocidad de 2-3 mm/min dejando atrás una región de hipoactividad o depresión cortical. Fue un fisiólogo brasileño, Aristides Leao, quien en 1944 describió este fenómeno en animales de experimentación en los cuales tras inyectarles cloruro de potasio en la corteza cerebral, presentaban una onda de despolarización seguida de una aérea de depresión cortical (35).

Trabajos posteriores con técnicas angiográficas y resonancia magnética describen que tras el fenómeno de la depresión cortical propagada, se inician una cascada de eventos neurovasculares consistentes inicialmente en un estado de hiperemia con una duración aproximada de 3-5 minutos, seguida de una hipoperfusión cortical-occipital, representada en una disminución del 20 al 30% del flujo sanguíneo cerebral regional. A la media hora del inicio esta onda de hipoperfusión (que avanza a unos 2-3mm/min) alcanza la corteza sensitiva motora, recorriendo los surcos corticales y persistiendo por un espacio de cuatro a seis horas hasta que alcanza el lóbulo frontal (36).

### Teoría unificadora: Teoría neurovascular

Como su nombre lo indica, pretende unificar los conceptos expuestos en las teorías anteriormente mencionadas. En esta aproximación el desencadenante inicial sería de origen neuronal, pero teniendo como gatillo del proceso doloroso los vasos sanguíneos extracerebrales especialmente los meníngeos; así que el primer evento

estará condicionado por un estado de hipometabolismo-hipoperfusión que generalmente se inicia en las regiones posteriores del hemisferio homolateral al dolor (37).

Además es posible que exista una activación en el troco encefálico de los núcleos del rafe (lugar donde se origina la inervación serotoninérgica encefálica) y el locus ceruleus (donde se origina la inervación noradrenérgica encefálica), lo que provocaría la activación de las centrales sensitivas vasculares trigeminales que conllevan a una inflamación neurogénica en una terminación nerviosa, y por ello su posterior activación (38). En el caso del nervio trigémino, su activación se acompaña de la liberación de neuropéptidos vasoactivos como la sustancia P, el péptido derivado del gen de la calcitonina o CGRP (*Calcitonin gene-related peptide*) (39) y la neuroquinina A, los cuales sensibilizan la terminación nerviosa mediante la activación de mastocitos y por ello desencadenan extravasación de los mismos hacia el espacio perivascular que rodea a los vasos sanguíneos de la duramadre y la sensibilización de los mismos (40).

### Compilación de eventos clínicos en una crisis de migraña

En la mayoría de los casos los síntomas se instauran de forma lenta y comienzan con una cefalea que aumenta en forma progresiva durante varias horas, hasta un punto máximo de intensidad. Como hemos explicado, existen varias propuestas sobre la fisiopatología de las crisis migrañosas, pero aún no es claro el mecanismo subyacente al incremento paulatino del dolor.

El dolor generalmente tiende a ser profundo con núcleo en el interior de la cabeza, detrás de los ojos, en uno o ambos lados, y puede evolucionar hasta incluir la totalidad de estructuras encefálicas, permanecer localizado, o pasar de un lado de la cabeza a la otra; también puede ser constante, intermitente, breve y a menudo agravado por la tos o el levantamiento de objetos (41).

Analizando cada etapa en el desarrollo de un episodio de migraña se resaltan varias fases: la primera de ellas son los pródromos, que se presentan en el 25% de los pacientes y se manifiestan con síntomas variables como depresión, cambios en el apetito, sed, somnolencia e irritabilidad, entre otros. Estos síntomas aparecen días u horas antes de una crisis de migraña y que podrían implicar la participación del hipotálamo, ya que aquí se encuentra el núcleo supraquiasmático que genera los ciclos circadianos y probablemente se encuentre relacionado con los cambios de periodicidad de la migraña (42).

La segunda fase se encuentra representada por el aura, la cual se presenta en el 20% de los pacientes con migraña y da origen a la clasificación mencionada anteriormente y que implica dos escenarios con diferente fisiopatología. El aura se manifiesta generalmente como síntomas visuales así como también alteraciones somatosensoriales generales, motoras y de lenguaje, la cual se debe principalmente a una reducción del flujo sanguíneo cerebral que posiblemente comienza en la región occipital y se propaga hacia otras regiones de la corteza hasta involucrar todo un hemisferio cerebral (43).

La tercera fase es el dolor migrañoso propiamente dicho, el cual involucra toda una serie de situaciones emocionales, hormonales, alimenticias, etc. que desencadenan eventos diencefálicos en individuos con predisposición genética y que alteran de este modo el equilibrio de sustancias neurotransmisoras como la CGRP, la sustancia P y la neuroquinina A. Estos últimos actúan sobre el sistema trigémino vascular, produciendo una dilatación de las grandes ramas arteriales intracerebrales que llevan a una inflamación neurogénica y desencadenan una inflamación meníngea con una duración de minutos u horas (44).

Finalmente, la cuarta fase (conocida como resolución), se presenta en la mayoría de los pacientes y consiste en una disminución de la sintomatología de forma gradual después de haber permanecido horas e incluso días con poca tolerancia a las comidas, cansancio, aumento de la diuresis y alteraciones en el estado de ánimo (45).

Otras teorías sugieren que el dolor de cabeza puede ser el reflejo de otras manifestaciones clínicas, de un daño en otros órganos como en el caso del dolor vestibuloespinal que es provocado desde el interior de los oídos. Parece razonable que una mala referencia sensorial podría aportar un componente a la vulnerabilidad umbral y actuar como un disparador para un posterior dispositivo neurovascular que propicie la difusión de la depresión cortical. En la actualidad no está claro si el componente subyacente es vestibular, si esta es la única explicación o si existen otros mecanismos subyacentes al mal funcionamiento de los sentidos que puedan actuar como disparadores similares (46).

### Conclusiones

La migraña es una entidad de alta prevalencia, que afecta alrededor del 16% de la población en general y es comparable con enfermedades como la depresión y la hipertensión arterial. El hecho de explicar un gran ausentismo

escolar y laboral la ha convertido en una enfermedad de gran interés para la investigación médica.

En la actualidad constituye una patología compleja cuyos mecanismos fisiopatológicos no han sido dilucidados totalmente, aunque existen aproximaciones que podrían explicar su origen y desarrollo. Dentro de las teorías existentes se destacan la teoría vascular, la teoría neurógena (conocida también como de depresión cortical propagada) y la teoría unificador o neurovascular. Es claro en la actualidad que muchas de los diferentes tipos de migraña (clasificados según el IHS) pueden estar condicionadas a la expresión de diferentes genes que pueden inhibir o excitar la actividad neuronal de manera directa o indirecta.

Visto así, la correlación fisiopatológica con la clínica puede ser entendida mediante las teorías mencionadas anteriormente y sus profundas raíces genéticas que propenden por la susceptibilidad de algunos individuos hacia el proceso; aunque no se ha entendido totalmente dicha correlación, las teorías actuales han permitido avanzar por ejemplo en la comprensión de los fenómenos presentes como por ejemplo, en las auras y el posterior desarrollo de la entidad, con toda la heterogeneidad clínica presente en cada individuo e inclusive pensar en futuros y mejores tratamientos.

## Perspectivas

La migraña constituye una entidad compleja que aún no ha sido comprendida completamente y que requiere de estudios futuros que permitan dilucidar con certeza los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan las crisis, los factores que las propician y los determinantes que hacen posible los episodios recurrentes de cefalea intensa. A la luz de los conocimientos actuales, es posible que aproximaciones farmacológicas futuras que modifiquen por ejemplo la acción del GCPR, de receptores GABA o canales de calcio, den alivio a esta condición que además de sus repercusiones sociales y tal vez económicas, es por encima de ello un proceso de profunda introspección.

## Referencias

1. Blau JN. Feeling and seeing headaches. *J Headache Pain* 2005; 6(1):10-19.
2. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *Neurologist*. 2007; 13(3):118-125.
3. Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache. *N Engl J Med*. 2006; 354(2):158-165.
4. Berg J. Economic evidence in migraine and other headaches: a review. *Eur J Health Econ*. 2004; 5 Suppl 1:S43-S54.
5. Dittrich SM, Gunther V, Franz G, Burtscher M, Holzner B, Kopp M. Aerobic exercise with relaxation: influence on pain and psychological well-being in female migraine patients. *Clin J Sport Med*. 2008; 18(4):363-365.
6. Fishbain DA, Cutler R, Cole B, Rosomoff HL, Rosomoff RS. International Headache Society headache diagnostic patterns in pain facility patients. *Clin J Pain*. 2001; 17(1):78-93.
7. Kirchmann M. Migraine with aura: new understanding from clinical epidemiologic studies. *Curr Opin Neurol*. 2006; 19(3):286-293.
8. Purdy RA. Migraine with and without aura share the same pathogenic mechanisms. *Neurol Sci*. 2008; 29 Suppl 1:S44-S46.
9. Cologno D, Cicarelli G, Petretta V, d'Onofrio F, Bussone G. High prevalence of Dopaminergic Premonitory Symptoms in migraine patients with Restless Legs Syndrome: a pathogenetic link? *Neurol Sci*. 2008; 29 Suppl 1:S166-S168.
10. Lovati C, D'Amico D, Rosa S et al. Allodynia in different forms of migraine. *Neurol Sci*. 2007; 28 Suppl 2:S220-S221.
11. Maione A. Migraine-related vertigo: diagnostic criteria and prophylactic treatment. *Laryngoscope*. 2006; 116(10):1782-1786.
12. Lawrence EC. Diagnosis and management of migraine headaches. *South Med J*. 2004; 97(11):1069-1077.
13. Nappi G, Termine C. Migraine auras and the eyes of the mind. *Funct Neurol*. 2008; 23(3):109-112.
14. Shingleton BJ, O'Donoghue MW. Blurred vision. *N Engl J Med*. 2000; 343(8):556-562.
15. Annequin D, Tourniaire B, Massiou H. Migraine and headache in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am*. 2000; 47(3):617-631.
16. Rossi LN, Vajani S, Cortinovis I, Spreafico F, Menegazzo L. Analysis of the International Classification of Headache Disorders for diagnosis of migraine and tension-type headache in children. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50(4):305-310.
17. Marmura MJ. Systemic abnormalities in migraine: what comes first? *Neurologist*. 2009; 15(2):53-54.
18. Kraft CA, Lumley MA, D'Souza PJ, Dooley JA. Emotional approach coping and self-efficacy moderate the effects of written emotional disclosure and relaxation training for people with migraine headaches. *Br J Health Psychol*. 2008; 13(Pt 1):67-71.
19. Leistad RB, Nilsen KB, Stovner LJ, Westgaard RH, Ro M, Sand T. Similarities in stress physiology among patients with chronic pain and headache disorders: evidence for a common pathophysiological mechanism? *J Headache Pain*. 2008; 9(3):165-175.
20. Gardner KL. Genetics of migraine: an update. *Headache*. 2006; 46 Suppl 1:S19-S24.
21. Bussone G. Pathophysiology of migraine. *Neurol Sci*. 2004; 25 Suppl 3:S239-S241.
22. Ducros A, Denier C, Joutel A et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med*. 2001; 345(1):17-24.
23. Richter F, Bauer R, Lehmenkuhler A, Schaible HG. Spreading depression in the brainstem of the adult rat: electrophysiological parameters and influences on regional brainstem blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008; 28(5):984-994.
24. Urbach A, Redecker C, Witte OW. Induction of neurogenesis in the adult dentate gyrus by cortical spreading depression. *Stroke*. 2008; 39(11):3064-3072.
25. Chronicle EP, Pearson AJ, Mulleners WM. Objective assessment of cortical excitability in migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 2006; 26(7):801-808.
26. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology*. 2002; 59(5 Suppl 2):S2-S7.
27. Harvey VL, Dickenson AH. Mechanisms of pain in nonmalignant disease. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008; 2(2):133-139.

28. Vadivelu N, Sinatra R. Recent advances in elucidating pain mechanisms. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005; 18(5):540-547.
29. Izzati-Zade KF. The role of serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks. *Neurosci Behav Physiol*. 2008; 38(5):501-505.
30. Edvinsson L. CGRP-receptor antagonism in migraine treatment. *Lancet*. 2008; 372(9656):2089-2090.
31. Ramagopalan SV, Ramscar NE, Cader MZ. Molecular mechanisms of migraine? *J Neurol*. 2007; 254(12):1629-1635.
32. Link AS, Kuris A, Edvinsson L. Treatment of migraine attacks based on the interaction with the trigemino-cerebrovascular system. *J Headache Pain*. 2008; 9(1):5-12.
33. Wilbrink LA, Ferrari MD, Kruit MC, Haan J. Neuroimaging in trigeminal autonomic cephalgias: when, how, and of what? *Curr Opin Neurol*. 2009; 22(3):247-253.
34. Milhaud D, Bogousslavsky J, van MG, Liot P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology*. 2001; 57(10):1805-1811.
35. Drummond PD, Granston A. Facilitation of extracranial vasodilatation to limb pain in migraine sufferers. *Neurology*. 2003; 61(1):60-63.
36. May A, Buchel C, Turner R, Goadsby PJ. Magnetic resonance angiography in facial and other pain: neurovascular mechanisms of trigeminal sensation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001; 21(10):1171-1176.
37. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol*. 2009; 8(7):679-690.
38. Takano T, Nedergaard M. Deciphering migraine. *J Clin Invest*. 2009; 119(1):16-19.
39. Lassen LH, Jacobsen VB, Haderslev PA et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide in migraine: regional cerebral blood flow and blood flow velocity in migraine patients. *J Headache Pain*. 2008; 9(3):151-157.
40. DaSilva AF, Granziera C, Tuch DS, Snyder J, Vincent M, Hadjikhani N. Interictal alterations of the trigeminal somatosensory pathway and periaqueductal gray matter in migraine. *Neuroreport*. 2007; 18(4):301-305.
41. Gerth WC, Carides GW, Dasbach EJ, Visser WH, Santanello NC. The multinational impact of migraine symptoms on healthcare utilisation and work loss. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19(2):197-206.
42. Mosser SW, Guyuron B, Janis JE, Rohrich RJ. The anatomy of the greater occipital nerve: implications for the etiology of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 113(2):693-697.
43. Guldiken B, Guldiken S, Taskiran B et al. Migraine in metabolic syndrome. *Neurologist*. 2009; 15(2):55-58.
44. Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol*. 2009; 22(3):269-276.
45. Olesen J. Are headache disorders caused by neurobiological mechanisms? *Curr Opin Neurol*. 2006; 19(3):277-280.
46. Brookler KH. Can a disorder of the vestibular system underlie an etiology for migraine? *Ear Nose Throat J*. 2008; 87(5):258-261.

## PAPEL DE LOS RECEPTORES DE LA INMUNIDAD INNATA EN EL RECONOCIMIENTO DE LOS PAMP's

OMAR J. CALIXTO C.<sup>1\*</sup>, ANDRÉS C. PRIETO F.<sup>1</sup> Y DIANA P. PACHÓN B.<sup>2</sup>

### Resumen

La inmunidad innata posee la capacidad de actuar rápidamente ante múltiples amenazas y puede actuar como un estimulador de respuestas más especializadas. Esta capacidad radica en las formas de reconocimiento de las que hace uso el organismo para detectar partículas asociadas con agentes exógenos, y es en este punto en donde los receptores de reconocimiento llamados PRRs (Pattern Recognition Receptors) reconocen estructuras específicas de los microorganismos. Algunos de estos incluyen a los de tipo Toll (TLRs: *Toll like receptor*), los receptores NACHT-LRRs (NLRs), una familia de proteínas que presentan repeticiones ricas en leucina (LRRs: *leucine-rich repeat*), los receptores de tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLRs: *NOD like receptors*), y los receptores de tipo gen 1 inducible por ácido retinoico (RLRs: *RIG-1 like receptors*), los cuales disparan fenómenos inflamatorios, respuesta frente a virus o diferenciación celular. El objetivo de esta revisión es mostrar la importancia de las interacciones que presentan estos receptores, sus vías de señalización, sus efectos, su regulación e implicaciones en la generación de algunas enfermedades.

**Palabras clave:** inmunidad innata, TLR (receptores tipo Toll), NLR (receptores tipo NOD), RLR (receptores de tipo RIG 1).

## ROLE OF INNATE IMMUNE RECEPTORS ON THE RECONGNITION OF MOLECULAR PATTERNS ASSOCIATED TO PATHOGENS

### Abstract

The innate immunity has the ability of act quickly to multiples threats; in addition it can act as a stimulator of more specialized responses. This capability relies in the forms of recognition that the body uses to detect particles associated with exogenous agents, and this is where some recognition receptors called Pattern Recognition Receptor (PRRs) recognize specific structures of microorganism. These receptors comprise the Toll-like receptors (TLRs), NACHT-LRRs receptors (NLRs), a protein family containing leucine-rich repeat domains and retinoic acid inducible gene 1 like receptors (RLRs) that trigger inflammation phenomena, response to virus or cell differentiation. The objective of this review is to collect recent information about the importance of their interactions, their signaling pathways, their effects, their regulation and involvement in the presentation of some diseases.

**Key words:** innate immunity, TLR (Toll-like receptor), NLR (NOD-like receptor), RLR (RIG 1-like receptor).

### Introducción

El sistema inmune es una organización de células y moléculas con funciones especializadas en la defensa ante agentes exógenos que puedan representar un riesgo

para el organismo. Existe fundamentalmente dos tipos diferentes de respuesta a microorganismos invasores, las cuales están coordinadas: la respuesta innata o natural que representa el proceso inicial en la defensa del huésped, esta permanece sin ningún cambio cada vez

<sup>1</sup> Estudiante IV Semestre, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada y miembro de la Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> Docente Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

\* Correspondencia: Omar Javier Calixto, [omarclassique25@hotmail.com](mailto:omarclassique25@hotmail.com). Dirección postal: Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 N° 49-100, Bogotá, Colombia.

que se enfrenta a un antígeno y la respuesta adquirida o adaptativa que puede mejorar ante la exposición repetida a cierta infección.

La inmunidad innata se desarrolló más temprano en la evolución, es inmediata, inespecífica y sin memoria inmunológica y entre los componentes moleculares se encuentran las proteínas de fase aguda, el complemento y las citoquinas o interleuquinas (IL) (1,2). Sin embargo, los defectos en ella como el observado en la enfermedad granulomatosa crónica pueden llegar a ser fatales. Esta respuesta se inicia gracias al reconocimiento de las estructuras de los microorganismos o PAMP's (*Patogen Associated Molecular Pattern*) que se unen a los receptores de reconocimiento de estos patrones o PRRs, activándose una cascada de señalización intracelular que induce la activación de genes involucrados en la respuesta inflamatoria (1,3).

Las células que juegan un papel importante en la respuesta inmune innata son los macrófagos, que además de poseer receptores para carbohidratos, poseen también receptores para anticuerpos y complemento; así el cubrimiento del microorganismo por estas partículas incrementa la fagocitosis. Los microorganismos fagocitados son sometidos a una amplia gama de moléculas intracelulares tóxicas, incluyendo el anión superóxido, radicales hidroxilo, ácido hipocloroso, óxido nítrico, proteínas y péptidos catiónicos antimicrobianos y lisozima. Los fagocitos también remueven las células propias muertas o que se encuentran en el proceso. Estas células en tejidos necróticos liberan sustancias que disparan la respuesta inflamatoria, mientras que las células que están muriendo como resultado de la apoptosis expresan ciertas moléculas en su superficie, como la fosfatidil serina, que las marca como candidatas para fagocitosis (1).

Existen una gran variedad de moléculas que pueden activar los diferentes receptores de reconocimiento, y los problemas en estos receptores puede llevar a susceptibilidad ante múltiples enfermedades. Señales endógenas de peligro, como la liberación de IFN $\gamma$  (interferon gama) de células infectadas por virus o un incremento en las proteínas de choque térmico (HSPs) como resultado de la muerte celular por necrosis, activan las células dendríticas. La activación causa el aumento de la expresión de moléculas coestimuladoras como B7 (conocida como CD80 y/o CD86) en su superficie, que proporcionan las señales necesarias para la activación de linfocitos. Estas células dendríticas activadas migran al nódulo linfático local, donde se inicia la presentación

de antígeno y con ello una respuesta protectora del huésped. Así a medida que avanza el conocimiento en este tema, permitirá llegar a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas frente a las diversas enfermedades a las que el sistema inmune humano está enfrentado (1,4,5).

## Receptores tipo Toll (TLRs)

A mediados de 1990, Lemaitre y Hoffman identificaron moscas mutantes que eran susceptibles a la infección por *Aspergillus fumigatus*. En la *Drosophila* spp. se observó una poderosa respuesta contra los microorganismos y gracias a la genética molecular se encontró un receptor denominado Toll, generando una visión panorámica de cómo los insectos responden a infecciones y que presenta una homología con los TLR, uno de los mecanismos de la inmunidad innata de los mamíferos ahora conocido (7,8).

De esta manera se encontró que el sistema inmune innato tiene la posibilidad de codificar miembros de la familia de los receptores tipo Toll, cada uno con la capacidad de reconocer un grupo distinto de los antígenos de los microorganismos. Desde el gran descubrimiento, trece TLRs han sido identificados en mamíferos. Los TLRs 1 al 9 son expresados tanto en humanos como en ratones, el TLR10 no es funcional en ratones debido a la presencia de un codón de parada y los TLR11, TLR12 y TLR13 están perdidos en el genoma humano. Los TLRs son glicoproteínas transmembranales con un dominio LRR en su dominio extracelular, y un receptor Toll/interleuquina-1 (TIR) en el dominio intracelular. El dominio extracelular interactúa directamente o indirectamente con ligandos de microorganismos, y el dominio TIR recluta las moléculas de señalización. Los dominios LRR están involucrados en el reconocimiento del ligando y la transducción de la señal (9-12).

Los TLRs interactúan con varias proteínas de membrana entre los que están CD14, B2, CD11, CD18 y MD-2. CD14 es un glicosilfosfatidilinositol que se une a la membrana celular, no tiene un dominio intracelular y se expresa en monocitos, macrófagos y polimorfonucleares. Tiene alta afinidad por el lipopolisacárido de bacterias gram negativas, son fundamentales para el reconocimiento de lipopolisacáridos, pero al no tener dominio intracelular tienen que interactuar con un receptor que lo tenga para poder enviar información transmembranal. De esta manera CD14 se une a TLR2 y/o TLR4 formando complejos que son de gran importancia en la inmunidad innata y en la generación de respuesta inflamatoria. Las integrinas B2 y CD11/CD18 son una

familia de moléculas de adhesión leucocitaria que tienen como función la interacción célula-célula y célula-matriz. Se expresan en la superficie de monocitos, neutrófilos y células asesinas naturales (NK del inglés *natural killer*), forman complejos con TLR4 cuya función es la señalización transmembrana incrementando la respuesta al lipopolisacárido. La interacción del lipopolisacárido con TLR4 requiere de una proteína accesoria denominada MD-2, esta es una glicoproteína que carece de dominio transmembrana y presenta endotoxinas al dominio extracelular de TLR4 (13).

El TLR2 reconoce PAMPs de bacterias gram positivas, incluyendo lipoproteínas, lipopéptidos, peptidoglicanos y ácido lipoteicoico (LTA), pero también lipoarabinomano de *Mycobacteria*, modulina de *Staphylococcus*, zymosan de hongos y glicosilfosfatidilinositol de *Trypanosoma cruzi*. Aun permanece sin aclarar, como un simple receptor puede reconocer tan amplia variedad de estímulos. Una posible explicación es la asociación presente con TLR1 y TLR6 que forman dos complejos heterodiméricos con TLR2. La asociación con TLR6 permite el reconocimiento de lipopéptidos diacetilados, pero con TLR1 se une primordialmente a lipopéptidos triacetilados. Sorprendentemente la expresión y activación de TLR2 es regulada por moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias, como el TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) y los glucocorticoides respectivamente (13).

El lipolisacárido (LPS) de las bacterias es sintetizado en sus membranas y al entrar en contacto con la membrana de las células eucariotas interactúa con un complejo de receptores que incluyen Hsp70, Hsp90, receptor de quimiocinas CXCR4 (CXCR4) y el factor de diferenciación de crecimiento 5 (GDF5) y TLR4. Cambios sobre estos receptores son observados por ejemplo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), donde se ha observado una disminución en la expresión de TLR2 en macrófagos alveolares, así como en personas fumadoras y una disminución en la expresión de TLR4 en el epitelio nasal y traqueal en las formas más severas de la enfermedad (14,15). Se ha encontrado que se conduce a una respuesta inflamatoria por fragmentos de hialuronano de la matriz extracelular, el cual ya se sabía que activa células dendríticas a través de TLR4. Este polímero es roto por hialuronidasas durante la generación de fragmentos proinflamatorios en una herida (7).

TLR3 reconoce RNA de doble cadena (dsRNA) liberados durante la replicación viral. Los TLR 7, 8 y 9 reconocen ácidos nucleicos y esto parece controlar la potencia

inmunomoduladora de estos ligandos con metilación y otras modificaciones. Cabe anotar que TLR9 reconoce dominios citosólicos de guanina sin metilar (CpG) a menudo encontrados en DNA de bacterias y virus, pero no en DNA eucariótico. Recientemente se ha mostrado que TLR7 y TLR8 reconocen moléculas de RNA viral o sintético rico en secuencias GU (guanina - uracilo) o U. Sin embargo, para TLR7 también se ha reportado la capacidad para reconocer pequeñas moléculas de RNA, los cuales no tienen grandes secuencias de GU por lo cual deben existir moléculas que regulen la aparición de activación anormal por RNA de cadena sencilla (ssRNA) de la inmunidad innata. La rápida degradación de RNA endógeno por las RNAasas y la expresión de TLR en los endosomas parecen ser mecanismos de seguridad, quizás el más importante de los mecanismos, que es el que involucra modificaciones de alta frecuencia del ssRNA como la aparición de pseudouridina, que lleva a una disminución de estimulación inmune (7,16,17).

TLR5 reconoce flagelina monomérica, la proteína primaria que compone el flagelo. El flagelo desempeña un papel en la unión de la bacteria a la célula huésped y contribuye con la virulencia. La flagelina induce una potente respuesta en mamíferos o en plantas; sin embargo, algunas bacterias como *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* y *Bartonella bacilliformis* tienen una flagelina modificada que no induce una respuesta proinflamatoria. La unión induce activación celular y la producción de IL-8 y la proteína estimuladora de macrófagos 3 (MIP-3). Este componente del flagelo ha mostrado ser el principal determinante en la activación de las señales proinflamatorias del factor nuclear de la cadena ligera kappa de las células B (NF- $\kappa$ B) generada por *Salmonella typhimurium*. El receptor está localizado en la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales y permite discriminar entre cepas bacterianas comensales y patogénicas. La exposición a flagelina del tejido del colon lesionado exacerba la respuesta inflamatoria, hecho que se relaciona con el desarrollo de colitis. Un codón de parada en el dominio de unión a ligando de TLR5 puede ocasionar la susceptibilidad a *Legionella pneumophila*, causando neumonía en humanos, lo que muestra el papel fundamental en la respuesta innata de las células del epitelio pulmonar. TLR5 reconoce la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en las células epiteliales de las vías aéreas. Recientes estudios también han demostrado que media la respuesta inflamatoria innata en vejiga y riñones infectados por *Escherichia coli* (7,10).

TLR11 es expresado en ratones pero no en humanos y reconoce una proteína ligando similar a la profilina

del *Toxoplasma gondii*. Las profilinas son una clase de pequeñas proteínas ligadoras de actina que tiene un papel en su polimerización, lo que puede sugerir que tiene relación con la transferencia y transporte del parásito. Esta proteína lleva a la activación del NF- $\kappa$ B y células CD14; sin embargo, su función específica no se ha determinado. TLR11 ha sido también implicado en la identificación de *E. coli* uropatógena en ratones (10). El papel de los TLRs en las células tisulares es altamente complejo, con respuestas inflamatorias directas o por medio de interacciones cooperativas entre leucocitos y células tisulares. Por ejemplo se ha mostrado que en células musculares lisas del tracto respiratorio se expresan de forma restrictiva miembros de la familia TLR, que pueden ser modulados por estímulos proinflamatorios. La activación de TLR3 en estas células induce a la liberación de quimioquinas y citoquinas, generando un marcado fenotipo inflamatorio. Una de las principales quimioquinas liberadas es CXCL10, asociada con una respuesta mediada por células T cooperadoras de tipo 1 (Th1) con una gran capacidad de reclutamiento de células T y mastocitos al pulmón, rasgo característico de las vías aéreas de pacientes asmáticos (18).

Existe evidencia de la activación de las vías de señalización de los TLR en la placa aterosclerótica, lo que ha despertado interés sobre su función en la progresión de la aterosclerosis; además, se ha observado que los mediadores inflamatorios endógenos como la histamina, estimulan la expresión de estos receptores. De igual manera los niveles de ARN mensajero (mARN) de TLR2 y TLR4 se incrementan en el tejido arterial de ratones deficientes de apoproteína E (Apo E), junto con un aumento en la expresión de estos receptores, aumenta unas 40 veces en monocitos circulantes comparados con el grupo control. En los últimos años, se estudió el número y tamaño de placas ateroscleróticas en la arteria carótida por un período de cinco años y se encontró que la cantidad de LPS circulante representaba un factor de riesgo en la progresión de la placa en pacientes fumadores y con infección crónica (19).

Actualmente se ha demostrado el control que realizan los TLRs en la generación de ligandos para los receptores de las células T (TCR) a partir de vesículas fagocitadas de manera autónoma. Por medio de este mecanismo, DCs pueden diferenciar antígenos como propios y no propios a un nivel subcelular, generando complejos compartimentalizados de péptidos del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC-II), donde el contenido de los fagosomas es preservado para generar la co-estimulación. Este mecanismo discriminativo basado en la

interacción de los TLRs podría asegurar la fagocitosis simultánea de antígenos propios o extraños, excluyendo los antígenos propios y llevando a la membrana celular aquellos que no son reconocidos como propios (20).

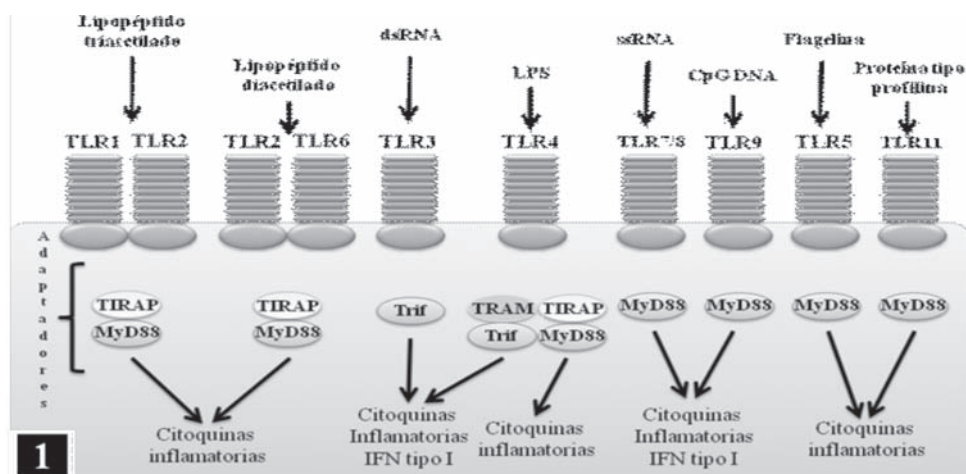
El Lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad en la se pueden presentar inmunocomplejos en suero formados por DNA del paciente y anticuerpos anti-DNA, o RNA con anticuerpos anti-RNA, como resultado de una pérdida de tolerancia para los antígenos nucleares propios. *In vitro*, estos inmunocomplejos activan los receptores de las células B (BCR) y TLR9. En este sistema primero se reconoce el isotipo del autoanticuerpo, y este reconocimiento dispara la subsiguiente translocación de estos complejos a endosomas que contienen TLRs. De manera similar, complejos de anti-DNA son translocados por la endocitosis activada por el receptor CD32 (o Fc $\gamma$ RIIa) que activa la vía dependiente de TLR9 para la producción de citoquinas, incluyendo la producción de IFN-I (Interferón de tipo I) correlacionado con la progresión y severidad de la enfermedad. De manera interesante, ratones deficientes de TLR9 fallan en generar anticuerpos anti-DNA, pero existe un grupo de autoanticuerpos que no son afectados por esta deficiencia. Con respecto a las interacciones de anticuerpos anti-RNA, la molécula implicada es TLR7. Aun falta conocer bastante sobre TLR7 y 9 y su potencial inmunoestimulador (9).

Otras investigaciones han intentado esclarecer si la inducción de la respuesta adaptativa tiene relación con los TLRs. Se realizó un experimento con el objetivo de determinar la relación entre TLR4 y la inducción de activación de células B; se usaron células de paciente deficiente de TLR4, se pusieron en contacto con LPS y se agregaron todos los factores necesarios para su activación tales como células T CD4, IL-13 e IFN $\gamma$ ; se midieron las cantidades de inmunoglobulina (Ig) M y G total, y se observó que las células B deficientes de TLR4 tenían una marcada disminución en la producción al igual que en la posibilidad de realizar un cambio en el isotipo de la inmunoglobulina producida, demostrándose la importancia en la generación del "switch" y del cambio conformacional de Igs (21).

### Vía de activación del factor nuclear de la cadena ligera kappa de las células B (NF- $\kappa$ B) por los TLRs

El NF- $\kappa$ B permite a la célula alterar el patrón de la expresión genética con el fin de responder rápidamente a los cambios del medio ambiente. El NF- $\kappa$ B





**Figura 1.** Respuestas inmunes mediadas por TLRs. TLR2 junto a TLR1 o TLR6 discriminan entre patrones moleculares de triacil y diacil lipopéptido respectivamente. TLR3 reconoce dsRNA. TLR4 reconoce LPS bacteriano. TLR7/8 media el reconocimiento de ssRNA. TLR9 reconoce DNA CpG de virus y bacterias. TLR5 reconoce flagelina bacteriana y TLR11 de ratón reconoce componentes de bacterias uropatógenas y moléculas similares a profilina de parásito protozoo *Toxoplasma gondii*. TLR1/2 y TLR2/6 utilizan MyD88 y TIRAP/MAL como adaptadores esenciales. TLR3 utiliza Trif. TLR4 utiliza cuatro adaptadores, incluyendo MyD88, TIRAP/MAL, Trif y TRAM. TLR7/8, TLR9, TLR5 y TLR11 usan solo MyD88. La vía dependiente de MyD88 controla respuestas inflamatorias, mientras Trif media principalmente las respuestas de interferón tipo I. Además TLR7/8 y TLR9 inducen interferón tipo I de manera dependiente de MyD88 en células dendríticas plasmacitoides. Modificado de Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ.* 2006 May; 13(5):816-25.

probablemente desempeña el papel más importante en el sistema inmune: regula la expresión de citoquinas, factores de crecimiento, y moléculas de adhesión celular. Los eventos de señalización que ocurren con la activación de NF- $\kappa$ B después de la estimulación del TLR y el receptor para interleuquina 1 (IL-1R) han sido bien identificados. La familia de proteínas de los TLRs y el IL-1R comparten un dominio citoplasmático común, el receptor TIR, el cual permite a la señal ser transducida al interior de la célula. Una vez activado, el dominio citoplasmático TIR del TLR interactúa con otras moléculas que contienen TIR para iniciar el evento de señalización. Todos los TLRs a excepción de TLR3, interactúan con un adaptador común llamado la proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88) esta proteína posee un TIR y un dominio de muerte (DD: *death domain*), el cual facilita la interacción con otras moléculas de señalización que tienen DD, y actúa como una plataforma cuando se une al dominio citoplasmático TIR del TLR con el fin de reclutar factores de la cascada de señalización. La interacción de TLR4 con LPS lleva a la activación de la señalización dependiente de MyD88, llevando a la expresión de genes de las citoquinas proinflamatorias como TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-10 y la cascada de señalización independiente de MyD88 que lleva a la activación de IFN-I (7, 14, 22).

La señalización dependiente de MyD88 ocurre con una proteína adaptadora que contiene un dominio TIR (TIRAP o MAL) donde MyD88 interactúa con TLR4 y recluta a miembros de la familia la quinasa asociada con el IL-1R (IRAK: IRAK1 e IRAK4), la señalización continúa a través del factor asociado al receptor del factor de necrosis tumoral 6 (TRAF6) que media la activación del factor de crecimiento transformante activado, la proteína quinasa 1 (TAK1). TAK1 forma un complejo con la proteína de unión a TAK1 (TAB, TAB1, TAB2 y TAB3). La formación de este complejo induce la fosforilación de I $\kappa$ B por la quinasa de I $\kappa$ B (I $\kappa$ k), iniciando las vías de señalización del NF- $\kappa$ B paralelo a la activación de varias proteínas kinasas activadas por mitógeno (MAPK), incluyendo la quinasa c-Jun N-terminal (JNK), la MAPK p38 y la quinasa reguladora de la señal extracelular, que finalmente terminan en la activación de genes de las citoquinas proinflamatorias (22).

TLR4 puede enviar señales en ausencia de MyD88; en experimentos con ratones que no expresan MyD88 la respuesta era reducida pero no abolida. La vía de señalización independiente de MyD88 involucra la activación de una molécula adaptadora que contiene un dominio TIR (TRAM). TRAM activa la proteína adaptadora inductora de IFN $\beta$  (TRIF), también conocido como TICAM-1, otra proteína adaptadora con un dominio TIR. Entonces, TRIF interactúa y activa las kinasas de unión a TANK 1

(TBK1) y kinasa I $\kappa$ B $\epsilon$  (IKK $\epsilon$ ), dos homólogos de I $\kappa$ k, los cuales llevarán a la fosforilación del factor regulador de IFN 3 (IRF3) y la translocación de éste al núcleo donde regula la expresión de varios genes incluyendo los genes de la familia de IFN-I. TRIF también interactúa con TRAF6 y la proteína de interacción con el receptor 1 (RIP), llevando a la activación de NF- $\kappa$ B (22).

### Vía de activación del factor regulador de IFN (IRF) por los TLR

En los últimos años la atención ha sido dirigida hacia la familia de factores de transcripción IRF, los cuales tienen funciones importantes en la regulación de la producción de IFN-I y a una creciente lista de otros genes. IRF3 e IRF7 han sido reconocidos como los principales reguladores en la activación de IFN. Recientemente IKK $\epsilon$  y TBK1 se han relacionado con la vía, en experimentos con fibroblastos sin TBK1 tienen un defecto en la activación de IRF3 o en inducir una respuesta con IFN- $\beta$  ante LPS y una variedad de virus. Ambas proteínas fosforilan directamente a IRF3 existiendo redundancia funcional entre las dos, además de la restricción en la expresión de una de las kinasas en células de diferente tipo. La transcripción de la proteína nuclear I $\kappa$ B $\zeta$  es rápidamente inducida por la estimulación de IL-1 y los ligandos de TLR, que parece desempeñar un papel indispensable en la expresión de los genes de la cascada de señalización TLR/IL-1R; en ratones se demostró que en la ausencia de esta proteína se produce una disminución en la producción de IL-6 cuando se estimula con IL-1 pero no cuando se estimula con TNF- $\alpha$ . Últimamente, la 3 fosfatil inositol kinasa se ha relacionado con la activación de IRF3 y parece que se requiere para la activación completa de la vía de señalización de TLR3. Sin embargo, la regulación de interferón parece diferir de célula a célula; en los macrófagos, la producción de IFN se hace vía TLR4, y en las DCs por vía TLR3 y TLR4 (7,23,24).

Se sabe que los ligandos de TLR7, 8 y 9 disparan la inducción de IFN-I de DCs plasmacitoides (pDC), una variante especializada en producir grandes cantidades de IFN-I en respuesta a la infección por virus. Esta inducción parece ocurrir de manera independiente a la señal de retroalimentación. Mientras pDCs que no expresan IRF3 responden normalmente, la respuesta de IFN-I y citoquinas es totalmente abolida en ratones deficientes en MyD88 e IRAK4. A diferencia de otros tipos de células, éstas expresan altos niveles de IRF7 que actúa como un factor de transcripción esencial, que interactúa con MyD88, IRAK1 y TRAF6 para formar un complejo de señalización. Ensayos *in vitro* han demostrado que la pro-

teína encargada de la fosforilación de IRF7 es IRAK1, y no IRAK4. Además la ubiquitina TRAF6 E3 es requerida para la activación de IRF7. Con relación a la activación de TLR9 se ha descubierto un factor que puede inducir respuesta de IFN a partir del reconocimiento de DNA y este es denominado factor regulador de IFN dependiente de DNA (DIA) que se une, luego de reconocer el DNA, al factor de transcripción IRF3 y de esta manera continuar la cascada de señalización (16,25,26).

También se ha reportado que en ratones, IRF5 interactúa con MyD88, siendo más esencial para la producción de citoquinas, que para la inducción de IFN-I por vía TLR4, TLR7, TLR9 y TLR3. IRF5 se trasloca al núcleo como respuesta a la estimulación por ligandos, y allí se une a los genes promotores de citoquinas proinflamatorias y genera su expresión probablemente de manera coordinada con NF- $\kappa$ B. Además, se ha reportado que es fosforilado por TBK1 e IKK $\epsilon$  *in vitro*, pero ratones deficientes de estas dos proteínas tienen función normal lo que induce a la búsqueda de otra proteína kinasa. En contraste, el IRF5 humano participa selectivamente en la inducción de IFN-I por medio de TLR7, en lugar de las citoquinas inflamatorias. IRF8 está implicado en la respuesta mediada por TLR9, donde en ratones deficientes de IRF8 tienen una respuesta de IFN-I y de citoquinas totalmente abolida tras estimulación de TLR9; en estos estudios se ha relacionado también esta deficiencia con daño severo en la actividad de NF- $\kappa$ B (25).

IRF3 en primer lugar activa el promotor de IFN $\beta$ , con cooperación de NF- $\kappa$ B y también junto a proteínas co-activadoras, proteína de unión a CREB (CBP) y p300. Una vez el IFN $\beta$  es producido, este puede inducir la actividad de otro complejo llamado el factor de transcripción estimulado por IFN 3 (ISGF3), en el cual están incluidos transductores de la señalización y activadores de la transcripción 1 y 2 (Stat1 y Stat2) e IRF9. ISGF3 entonces induce la expresión de IRF7, presentado en muy bajas concentraciones dentro de la mayoría de las células. IRF7 puede ser entonces susceptible a fosforilación por el mismo mecanismo que IRF3 o a través de la vía dependiente de MyD88 de TLR7 y TLR9, llevando la activación y subsiguiente producción de IFN  $\alpha$  y promotores de IFN $\beta$ . En esta vía, la activación de IFN-I se produce por retroalimentación positiva asegurando la alta expresión de IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  y genes inductores de interferón (7).

### Regulación negativa de la respuesta de los receptores tipo Toll (TLR)

Los adaptadores son componentes indispensables de la señalización de los TLR y parecen ser los eslabones débi-

les tanto para la inhibición endógena como la exógena. El sistema inmune ha creado puntos de control en varios niveles de la señalización que limitan la cantidad y/o duración de la respuesta inflamatoria. Esto es debido a que la respuesta causa cambios marcados en la fisiología de los tejidos, y un desacople en la inflamación puede llevar a condiciones patológicas, que incluyen el shock séptico, autoinmunidad, aterosclerosis y síndrome metabólico (23,27).

La proteína de la supresión de tumorigenicidad 2 (ST2) es un miembro de la familia de IL-1R que secuestra MAL y MyD88, y de esta manera previene la señalización de TLR4 pero no de TLR3. Una variante de MyD88, llamada MyD88s, actúa suplantando a MyD88 y previniendo la activación de NF- $\kappa$ B. MyD88s no interactúa con IRAK4 debido a que carece de la importante región de unión, y así frena los siguientes pasos de la cascada de activación. TGF- $\beta$  facilita el marcaje y degradación por parte del proteasoma de MyD88, atenuando la señalización al disminuir los niveles de esta proteína, siendo éste quizás el aspecto clave en los efectos anti-inflamatorios de TGF- $\beta$ . Los virus tienen como objetivo limitar la señal de traducción de TLR para modular la respuesta inmune; el virus Vaccinia A46R puede bloquear la señalización de TLR4 y también la de IL-1; de hecho es un inhibidor de múltiples adaptadores TIR secuestrando MyD88, MAL, TRAM y TRIF. Otra importante molécula es la proteína NS3/4A del virus de la hepatitis C (HCV), que causa una proteólisis de TRIF limitando la inducción de IFN $\beta$  por TLR3 que puede contribuir a la persistencia del virus (23).

En las células endoteliales las proteínas dedos de zinc A20 inhiben la activación de TRAF6. El homólogo de Bcl-2 (A1) también inhibe la activación pero este proceso es un poco ambiguo. A1 y A20 proveen una retroalimentación negativa de la señalización de TLR4, y pueden ser estimulados por la señalización inducida por LPS. La activación de las quinasas que regulan la señalización extracelular (ERK) inducida por LPS es prevenida por el adaptador inhibitorio quinasa de cascada 1 (DOK2). DOK2 y la quinasa M asociada con el receptor de IL-1 (IRAKM) han sido inducidos rápidamente por LPS para regular negativamente la señalización, posiblemente a través de la supresión de TRAF6 (23).

Recientemente se ha mostrado que el supresor de la señalización de citoquina 1 (SOCS-1) regula negativamente la señalización de TLR, a través de la degradación de MAL expresándose especialmente tras la estimulación de TLR2 y TLR4, cuando MAL es fosforilada por

BTK; es entonces cuando interactúa con SOCS-1, mediando la marcación y subsiguiente degradación en el proteasoma. En contraste a la expresión retardada de MyD88 y ST2L, la degradación específica de MAL por SOCS-1 parece ser el mecanismo de regulación más rápido de la respuesta de TLR (28).

Un receptor identificado hace poco es el SIGIRR (*single immunoglobulin IL-1R related molecule*), que posee un dominio tipo inmunoglobulina y otro tipo TIR. Se ha encontrado en células de riñón, hígado y colon, se expresa en niveles altos o moderados y cuando se estimulan con LPS disminuyen; se ha observado que en células modificadas que expresan altos niveles de esta molécula, tienen reducida significativamente la activación de IL-1 e IL-8 por vía NF- $\kappa$ B, pero no la de IFN que permanece inalterada. SIGIRR puede funcionar como un regulador negativo de IL-1 y la señalización de LPS por TLR4 (29). Actualmente se están estudiando los niveles de regulación génica de la respuesta a través de análisis de macrófagos inmaduros y aquellos que tienen un estado de tolerancia, identificándose dos grupos de genes inductores de T (tolerantes) y genes no inductores de T (no tolerantes) los cuales permiten llevar a cabo cambios en la mecánica de la activación, pues en macrófagos tolerantes aparecía una regulación de las interacciones de la vía del NF- $\kappa$ B y la interacción con otras moléculas como los glucocorticoides (27).

La inmunoterapia más reciente para rinitis alérgica está usando agentes que estimulan el sistema inmune a través de TLRs, por medio de TLR9 (con secuencia de DNA inmunoestimuladoras) o TLR4 (con péptidos alérgicos), pero se continúa investigando la seguridad y eficacia de estas terapias (30).

## Receptores tipo NOD (NLRs)

La reciente evidencia indica que la familia de proteínas de dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD), tiene una función importante en el reconocimiento de bacterias intracelulares. Además de los TLRs, los NLRs están involucrados en el reconocimiento de patógenos bacterianos, reconociendo especialmente los peptidoglicanos (PG). Existen dos NLRs bien definidos NOD1 (también conocido como CARD4) y NOD2 (también conocido como CARD15). Estos sensores citosólicos son proteínas tripartitas, compuestas de una o dos caspasas amino-terminales las cuales están involucradas en la cascada de señalización, un NATCH y un dominio LRR carboxilo-terminal, el cual está involucrado en la captación de ligandos (7, 31,32).

El PG es un potente inmunoestimulador que forma parte de la pared bacteriana. Originalmente se pensaba que era agonista TLR2, pero la manera más efectiva de reconocimiento en las células es por medio de las proteínas NOD. Los resultados anteriores pudieron haber sido causados por contaminación de lipoproteínas que indujeron la respuesta (7).

NOD1 reconoce el ácido diaminopimélico (DAP) contenido en el PG y hallado principalmente en bacterias gram negativas, mientras NOD2 reconoce el muramilo dipéptido (MDP) presente tanto en bacterias gram positivas como gram negativas. El MDP puede ser liberado a través de la acción de hidrolasas bacterianas durante la biosíntesis de la pared celular o posterior a la degradación de las bacterias por la lisozima del huésped. Sin embargo, aun no está claro cómo el MDP encuentra su camino al interior del citoplasma, pero un sistema de transporte puede estar involucrado. El muramitil-LYS encontrado en PG de bacterias gram positivas, pueden ser detectados por NOD2. NOD1, por otra parte, tiene una especificidad restringida y reconoce sólo PG tipo DAP, el cual constituye una característica de la mayoría de los PG de bacterias gram negativas (7,32,33).

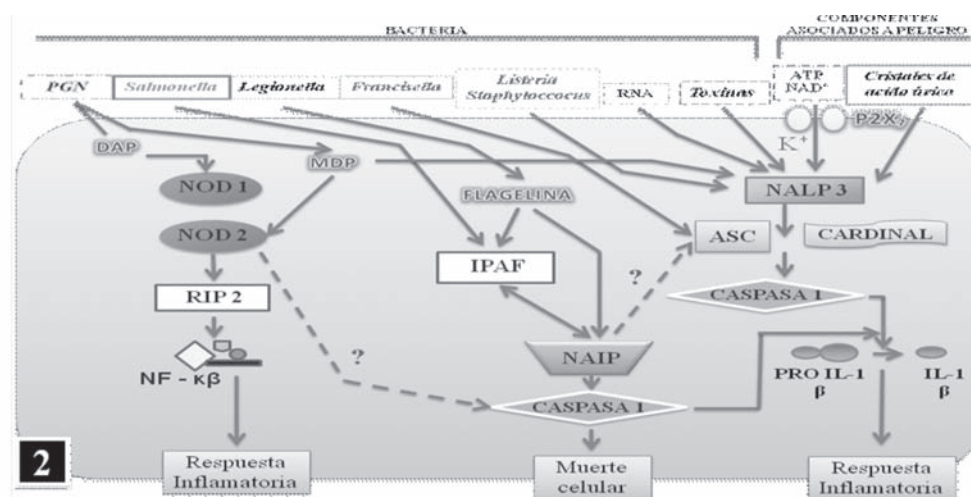
La señalización de NOD1 y NOD2 lleva a una activación de NF- $\kappa$ B y MAPK. La estimulación por PAMPs induce una oligomerización propia, permitiendo que la quina serina/treonina contenedora de CARD y la proteína quina reguladora de la apoptosis similar a RIP (RICK) active a TAK1 que termina en la activación de las dos vías NF- $\kappa$ B y MAPK. La activación de MAPK por medio de NOD2 requiere de la proteína CARD9 (11).

De manera interesante, la especificidad entre las diferentes especies en el reconocimiento de NOD1 ha mostrado diferencias para la citotoxina traqueal (TCT). TCT, componente de la bacteria *Bordetella pertussis*, es un potente inmunoestimulador; pues a pesar de ser un DAP, éste genera una respuesta en ratones pero no en el hombre, demostrando diferencias en la secuencia de aminoácidos primaria del dominio LRR en humanos y ratones. NOD1 está implicada en el reconocimiento de bacterias intracelulares patógenas como *E. coli* enteroinvasiva, *Shigella flexneri*, *P. aeruginosa*, *Chlamydia species*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae* y *Helicobacter pylori*, las cuales liberan mureopéptidos dentro de las células epiteliales a través del aparato de secreción tipo cuatro, codificados por la isla de patogenicidad Cag y NOD2 está involucrado en el reconocimiento de *Streptococcus pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis* (7,11).

Estudios en ratones han mostrado un papel importante de NOD2 en la depuración bacteriana, luego de un aumento en la carga bacteriana como la observada en el hígado y bazo de ratones deficientes de NOD2, comparados con ratones control luego de un desafío por vía oral con *L. monocytogenes* que podría estar relacionado con una expresión reducida de un subgrupo de péptidos antimicrobianos intestinales, conocidos como criptidinas. Estudios previos *in vitro*, han mostrado una disminución en la supervivencia intracelular de *S. typhimurium* en células epiteliales intestinales deficientes del gen de células de carcinoma epitelial de colon humano (Caco-2) expresaban establemente NOD2. El primer gen que confiere la susceptibilidad en la enfermedad de Crohn, lleva a la hipótesis de una relación existente entre la disminución en la producción de citoquinas por la inducción del NF- $\kappa$ B ante las bacterias comensales. Actualmente las  $\alpha$  defensinas humanas son predominantemente secretadas por las células de Paneth. De manera interesantemente, un estudio reveló una disminución en la expresión de las defensinas en células de Paneth de pacientes con enfermedad de Crohn y mutaciones de NOD2, resultando en una proteína que puede llevar a una disminución en la protección de la mucosa por estos efectores antimicrobianos. Las mutaciones presentes en el dominio NOD de NOD2 se presentan en pacientes con el síndrome de Blau, llevando a un incremento en la actividad de NF- $\kappa$ B asociándolo a esta enfermedad (7,17,31).

## Inflamosomas

Los macrófagos y neutrófilos producen el inflamosoma, un complejo de proteínas que tienen distintos papeles en el sistema de defensa innato, estas son miembros de la familia de proteínas contenedoras de dominios NATCH, LRR y Pysin (NALP) las cuales incluyen a la criopirina, principales constituyentes del inflamosoma. Dos tipos de inflamosoma han sido descritos en detalle, el inflamosoma NALP1 y el NALP3, pero hay posiblemente aún muchas más variantes. La estimulación de criopirina NALP3, dispara una serie de reacciones internas que al final generan en la activación de la citoquina proinflamatoria IL-1 $\beta$ , la cual a su vez, es secreta por los macrófagos y activa otras cascadas de eventos moleculares que producen la inflamación. Se pensaba que el inflamosoma actuaba como un sensor temprano para detectar las señales de peligro que amenazaba las células y que iniciaba los mecanismos en la defensa del huésped. A pesar de que esta hipótesis era atractiva, los eventos críticos para llegar a la activación del inflamosoma eran desconocidos. Algunos investigadores se



**Figura 2.** Respuestas inmunes mediadas por NLRs. Ante el reconocimiento de moléculas derivadas del PG, (DAP y MDP, respectivamente), NOD1 y NOD2 reclutan a RIP2, el cual a su vez, activa a NF- $\kappa$ B. La activación de NOD2 lleva a la activación de la caspasa 1 por un mecanismo que aun falta por ser identificado. MDP (y RNA bacteriano) también activa el inflamosoma de NALP3, el cual esta formado por NALP3, Cardinal, ASC y caspasa 1, resultando en el procesamiento de proIL-1 $\beta$ . Señales de peligro endógenas que activan NALP3 incluyen cristales de ácido úrico y flujo de potasio (K<sup>+</sup>), iniciado por ATP, NAD<sup>+</sup> o toxinas bacterianas. Múltiples bacterias inician la activación de distintas vías de NLR. Mientras la activación de caspasa 1 por *Salmonella* y *Legionella* requiere IPAF, NAIP y ASC, pero no NALP3, *Listeria* y *Staphylococcus* llegan a inducir la activación de caspasa 1 a través del inflamosoma NALP3. Modificado de Meylan E, Tschopp J, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature*. 2006 Jul 6; 442(7098):39-44.

enfocaron en el papel del inflamosoma como detector de agentes infecciosos y algunos mostraron que los macrófagos que no expresaban el complejo tampoco producían IL-1 $\beta$  en respuesta a ARN bacteriano incluso ante el estímulo de dos adyuvantes de vacuna. De manera independiente otro grupo de investigadores mostraron que los macrófagos deficientes de criopirina no respondían eficientemente al desafío por *Staphylococcus aureus* o *L. monocytogenes*. Ambos grupos mostraron que el reconocimiento de la bacterias gram negativas *S. typhimurium* y *Francisella tularensis* por los macrófagos, no es dependiente de la presencia de criopirina pero sí, depende de otros componentes comunes del inflamosoma demostraron así la especificidad de esta estructura (16,34-36).

El inflamosoma NALP1 esta compuesto por la proteína speck de la apoptosis (ASC), caspasa 1 y caspasa 5, y el inflamosoma NALP2/NALP3 - CARDINAL, ASC y caspasa 1, pero no caspasa 5. Ambos inflamosomas controlan el procesamiento y la activación de las citoquina proinflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-18 (16). Las señales de activación que interactúan con el inflamosoma parecen no ser sólo de los PAMPs, sino que además, la presencia de patrones moleculares asociados con peligro (DAMPs) puede ser censada por este tipo de proteínas. Bajas concentraciones de potasio intracelular

([K<sup>+</sup>] <70 mM) parecen ser un común denominador de una respuesta celular aguda de estrés que activa el inflamosoma. Por ejemplo, un flujo masivo de potasio ocurre cuando altas concentraciones de ATP activan al receptor purinérgico P2X, canal iónico de compuerta de ligando 7 (P2X7). Los canales de potasio formados por toxinas bacterianas como la toxina A de *S. aureus* o la *gramicidina* de *Bacillus brevis* también activan el inflamosoma de una manera potasio dependiente, así no sólo reconoce componentes bacterianos sino que posee la habilidad de detectar señales de peligro no microbianas (33).

Así mismo en 1994, Matzinger propuso que ciertos factores endógenos liberados de tejidos destruidos, alertaban el sistema inmune a través de la acción directa de células dendríticas sin exposición a sustancias extrañas. Luego otros grupos mostraron que los fluidos liberados de células necróticas, eran una fuente de factores endógenos que inducían la activación de células dendríticas, tales como el urato monosódico cristalizado proveniente de la degradación de las purinas y que bajo condiciones de estrés, puede ser liberado y eventualmente formar cristales que alertan a las células dendríticas y a otras células del sistema inmunes como los macrófagos. Además, el efecto adyuvante de esta sustancia puede ser ventajoso al generar una respuesta inmune innata

potente contra patógenos. Se ha observado que en condiciones patológicas como la gota y la pseudogota, el urato monosódico y los cristales de pirofosfato cálcico son liberados por las células dañadas (16,33,34).

NALP3 también se ha encontrado en el desarrollo de la hipersensibilidad por contacto con el hapteno trinitrofenil en la fase de sensibilización similar a lo obtenido por la exposición a adenosina trifosfato (ATP) extracelular. A pesar de la existencia de 14 NALPs, casi todas las señales de peligro probadas hasta ahora, incluyendo aquellas relacionadas con una baja concentración intracelular de potasio, parecen activar la caspasa 1 a través del inflamosoma NALP3. Esto sugiere que podría representar uno de los continuamente buscados receptores de peligro. Además de los DAMPs, NALP3 también reconoce PAMPs bacterianos. NALP3 parece detectar los mismos PAMPs que NOD2, sabiendo que algunos componentes de la pared celular bacteriana son censados predominantemente por receptores citoplasmáticos y no TLRs extracelulares. Además, el ARN bacteriano y pequeños componentes antivirales también fueron propuestos como activadores del inflamosoma NALP3 independientemente de TLRs, sugiriendo que múltiples PAMPs interactúan con NALP3. Sin embargo, la relevancia fisiológica de la detección de MDP y ARN bacteriano por NALP3 *in vivo* falta por ser confirmado. Es sabido que no todas las bacterias son reconocidas por el inflamosoma NALP3 a pesar de tener PG sus paredes celulares; de esta manera *L. Monocytigenes* y *S. aureus* no generan activación de la caspasa 1 en ratones deficientes de NALP3 y ASC, pero la activación de la caspasa 1 mediada por *F. tularensis* requiere ASC pero no NALP3, sugiriendo que el reconocimiento independiente de NALP3 puede ocurrir. Igualmente, la respuesta inflamatoria inducida por *S. typhimurium* tiene de igual manera el requerimiento de ASC y no de NALP3. También se encontró notablemente que el NALP3 no era necesario para el reconocimiento del DNA de adenovirus si este se introducía a la célula por medio de un transporte mediado por lípidos. Interesantemente, además de ASC, el procesamiento de IL-1 $\beta$  y muerte celular también requiere la proteína asociada con la activación de la caspasa 1 similar a Apaf (IPAF) y no siempre dependiente de la acción de NALP (16,33,34).

El inflamosoma IPAF es activado por flagelina que es llevada al citosol y por lo tanto, las mutantes deficientes de flagelina no lo pueden activar. Los macrófagos deficientes en IPAF fallan en activar la caspasa 1 y en la liberación de IL-1 $\beta$  en respuesta a bacterias intrace-

lulares como *Salmonella typhimurium*, *Legionella pneumophila*; presentan defectos en la fusión de los fagosomas que contienen *Legionella pneumophila* con los lisosomas, siendo mas susceptibles a infección por esta bacteria. Existe la posibilidad que se puedan reconocer otros PAMPs ya que ante otros estímulos se puede alcanzar la activación del inflamosoma por bacterias que no poseen flagelina. La proteína inhibidora de la apoptosis neuronal 5 (NAIP5) participa también en el reconocimiento de flagelina. NAIP5 e IPAF se unen y permite un reconocimiento específico de flagelina aumentando la especificidad del reconocimiento (11).

Debido a su acción proinflamatoria potencialmente peligrosa, la síntesis, el procesamiento y la liberación de IL-1 $\beta$  por los macrófagos es estrictamente controlada y requiere por lo menos dos estímulos distintos. Un estímulo inflamatorio, dado por ligandos TLR como el LPS, que induce la acumulación de grandes depósitos intracelulares de pro IL-1 $\beta$ , mientras un segundo estímulo activa al inflamosoma y la caspasa 1 seguido de una liberación de IL-1 $\beta$  activa y madura. El segundo y tercer estímulo puede ser originado por DAMPs como ATP, NAD<sup>+</sup>, nigericina, toxinas bacterianas o cristales de ácido úrico. Además la activación de TLR es propuesta como soporte para todos los tres pasos. Este modelo permite el establecimiento de una respuesta innata solo cuando hay tanto un estímulo extracelular por TLRs, como un reconocimiento de lesión celular por DAMPs impidiendo así respuesta ante microorganismos comensales (33).

Mutaciones en el gen que codifica para NALP3 están asociadas con distintas enfermedades tales como el síndrome de Muckle-Wells, el síndrome familiar autoinflamatorio del frío y la enfermedad inflamatoria multisistémica del recién nacido. Estas patologías son denominadas también como síndromes periódicos asociados con criopirina (CAPS), caracterizadas por presentar fiebre periódicamente e inflamación debido a un incremento en la señalización de NF- $\kappa$ B, activación de la caspasa 1 y la producción de IL-1 $\beta$ . También se puede relacionar con la falta de control de la respuesta inflamatoria como se observa en LES (16,34).

Poco se conoce respecto al papel de los faltantes NLRs en la inmunidad innata, debido a que los ratones transgénicos aún no se han desarrollado. Una excepción es NAIP, donde estudios genéticos han revelado que NAIP5 está involucrada en la susceptibilidad de los macrófagos a *L. pneumophila*, a través del reconocimiento de flagelina. IPAF es necesario para la restricción del

crecimiento debido a que estas dos proteínas funcionan juntas (33).

### Receptores tipo RIG-1 (RLRs)

Las moléculas reconocidas por las células a través de sus proteínas estructurales son ADN hipometilado y ARN de cadena sencilla o de cadena doble (ssARN o dsARN). El dsARN es un PAMP clave pues representa de manera característica la replicación intracelular de muchos virus. El primer receptor intracelular reportado para el reconocimiento de dsRNA viral fue la proteína serin treonina kinasa dependiente de dsRNA (PKR), involucrada en el control de la replicación viral por inhibir la iniciación de la transducción en el huésped. TLR3 fue luego identificado como un sensor clave del dsRNA. La estimulación de TLR3 por dsRNA genera una mayor liberación de IFN-I el cual constituye un activador inicial de la respuesta defensiva coordinada para eliminar el virus. La producción de IFN $\beta$  independiente PKR y TLR3 ante una infección por virus recientemente llevó al descubrimiento de una nueva familia de sensores intracelulares involucrados en el reconocimiento de dsRNA denominados receptores similares a RIG-1 (RLR). El primero es la proteína del gen 1 inducible por el ácido retinoico de helicasa DexD/H box RNA (RIG1), que fue aislado como un clon que tenía la habilidad de llevar a la activación del promotor de IFN $\beta$  mediada por la inducción de inmunocomplejos. Estructuralmente RIG-1 contiene dos regiones similares a CARD en el extremo N-terminal, las cuales se encargan de interactuar con otras regiones CARD de las proteínas requeridas para seguir la cascada de señalización. La porción media posee un dominio helicasa DexD/H y un dominio de unión para ATP, la porción C-terminal cuenta con un dominio represor, el cual se encarga de la inhibición de la vía. La segunda es la proteína del gen 5 asociado con la diferenciación de mieloma (Mda-5), con una estructura similar a RIG-1 pero aun falta por esclarecer si la porción C-terminal posee función de represión. La tercera es la proteína transportadora de GDP-manosa al aparato de Golgi 2 (LPG2), que posee un dominio helicasa DexD/H y de restricción pero no posee el dominio similar a CARD (7,37).

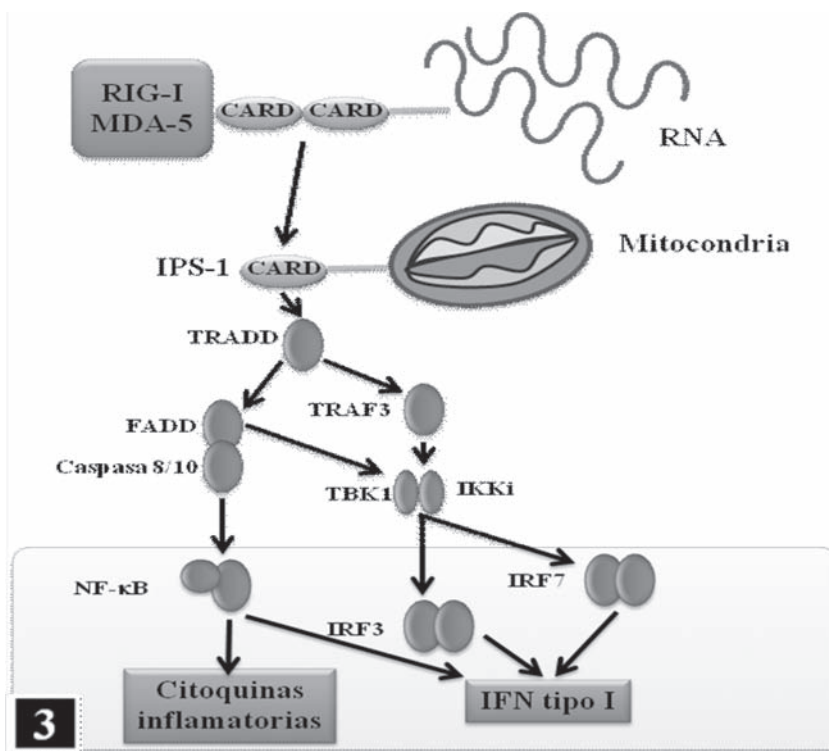
RIG-1 es esencial para el reconocimiento de una serie de ssRNA virales, tales como los paramyxovirus, el virus de la influenza, el virus de la estomatitis vesicular y el virus de la encefalitis japonesa. Mda-5 es requerida para el reconocimiento de otros RNA virales, incluyendo los picornavirus como el virus de la encefalomiocarditis, el Mengo virus y el virus de Theiler. Inicialmente se

implicaba a LGP2 como un regulador, en ratones sin LGP2 tenían fenotipos complicados, mostrando que LGP2 regulaba negativamente y positivamente a las respuestas de RIG-1 y Mda-5 dependiendo del RNA viral. Además los RLRs deben poseer mecanismos con los cuales diferencian entre características moleculares de RNA del huésped y RNA viral, donde el reconocimiento pueda llevar a un mecanismo de defensa efectivo que amplifique la respuesta de INF-I, pero aun falta mas investigación en los mecanismos de esta respuesta, solo se ha identificado a la proteína estimuladora del promotor de IFN $\beta$  1 (IPS-1), también conocido como el señalizador antiviral mitocondrial (MAVS) que posee un CARD que sirve como adaptador para RIG-1 y Mda-5, y recluta al dominio de muerte asociado con el receptor de factor de necrosis tumoral (TRADD), el cual entonces forma un complejo con la proteína asociada al dominio de muerte de Fas (FADD), caspasa 8 y caspasa 10 para activar NF- $\kappa$ B. TRADD también recluta a TRAF3 para activar el eje TBK-1-*IKK*i-IRF3. La proteína FADD también esta implicada en la activación de IRF3 e IRF7 con el fin de producir citoquinas e interferones (37).

Además se ha mostrado la región estructural en el genoma de DNA del virus de la hepatitis C (HCV) como un ligando para RIG-1. Para ver las diferencias de la interacción de RIG-1 y de TLR3, se realizó un estudio con ratones deficientes de RIG-1 que mostró que éste desempeña un papel crucial como sensor intracelular para infecciones virales permitiendo iniciar la respuesta con IFN-I, pero no en las células dendríticas, donde TLR3 desempeña un papel prominente. Muchos virus han desarrollado estrategias para evitar la activación del IFN-I por el bloqueo de la vía en diferentes niveles (7).

### Conclusiones

Los receptores implicados en la inmunidad innata permiten el entendimiento de múltiples mecanismos relacionados con la etiología y fisiopatogenia de muchas enfermedades y alteraciones en el hombre; estas estructuras compuestas de moléculas simples son el verdadero comienzo en la estimulación de la defensa inmune en el organismo, por medio de la detección de ligandos expuestos en el medio ambiente celular como son el caso de PAMPs y DAMPs, llevando a la integración de una vía compleja que permite al organismo responder ante estas amenazas con una variedad de moléculas como las citoquinas pro-inflamatorias, el caso de los interferones y hasta mecanismos de eliminación celular como es la inducción de la apoptosis.



**Figura 3.** Respuestas inmunes mediadas por RLRs. En células dendríticas plasmacitoides, macrófagos y fibroblastos, las especies de RNA viral son preferencialmente reconocidas por RLRs. RIG-1 y MDA-5 reclutan a IPS-1 a través de CARDs. IPS-1 es localizada en la mitocondria y recluta a TRADD, la cual entonces forma un complejo con FADD, caspasa 8 y caspasa 10 para activar NF- $\kappa$ B. TRADD también recluta a TRAF3 para activar el eje TBK-1 – IKKi - IRF3. FADD también esta implicada en la activación de IRF3 y IRF7. NF- $\kappa$ B induce la producción de citoquinas inflamatorias y de interferón tipo I. mientras IRF3 y IRF7 se encargan de las respuestas de interferón tipo I. Modificado de Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol.* 2009 Apr; 21(4):317-37.

A medida que se descubren nuevos intermediarios en la respuesta innata, también se encuentran múltiples asociaciones entre varias vías de señalización, lo que permite pensar que es un sistema integrado en el que una misma señal de alerta se complementa y se fortalece. De igual manera, es un medio que el sistema inmune usa para impedir la evasión de las defensas de una manera fácil y generar un fenómeno patológico. La comprensión sobre este primer paso en la inmunidad innata y las formas en las que esta vía puede tener puntos débiles, nos permite encontrar un panorama de cómo los microorganismos comensales o patógenos pueden establecer una interacción con las células y dependiendo de la respuesta y los medios por los cuales esta es disminuida o anulada se presentan repercusiones en tejidos, órganos y sistemas, explicando la evolución de muchas enfermedades.

Es interesante observar como con el conocimiento se pueden cambiar los paradigmas establecidos, y se entienden mejor los fenómenos que en una época eran

considerados como fenómenos al azar. Así la constante actualización de la inmunidad realizada por múltiples grupos de investigación en todo el mundo, permiten comprender cómo el organismo reacciona ante diferentes retos. Con la continua investigación en ésta área se espera encontrar nuevas medidas terapéuticas que permitan tratamientos más específicos y eficaces para muchas enfermedades.

### Referencias

1. Delves P, Roitt I. The immune system first of two parts. *N Engl J Med.* 2000; 343(1):37-49.
2. Duez C, Gosset P, Tonnel A. Dendritic cells and toll-like receptors in allergy. *Eur J Dermatol.* 2006; 16(1):12-6.
3. Janeway C Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002; 20:197-216.
4. Mizgerd J. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2008; 358(7):716-27.
5. Johnston M, Fauci A. An HIV vaccine—evolving concepts. *N Engl J Med.* 2007; 356(20):2073-81.
6. Eisenbarth G, Gottlieb P. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004; 350(20):2068-79.



7. Werts C, Girardin S, Philpott D. TIR, CARD and PYRIN: three domains for an antimicrobial triad. *Cell Death Differ.* 2006; 13(5):798-815.
8. Hoffmann J. The immune response of *Drosophila*. *Nature.* 2003; 426(6962):33-8.
9. Wagner H, Bauer S. All is not Toll: new pathways in DNA recognition. *J Exp Med.* 2006; 203(2):265-8.
10. Vandewalle A. Toll-like receptors and renal bacterial infections. *Chang Gung Med J.* 2008; 31(6):525-37.
11. Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol.* 2009; 21(4):317-37.
12. Janssens S, Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16(4):637-46.
13. Arancibia S, Beltrán C, Aguirre I, Silva P, Peralta A, Malinarich F, Hermoso M. Toll-like Receptors are Key Participants in Innate immune responses. *Biol Res.* 2007; 40(2):97-112.
14. De Schepper S, De Ketelaere A, Bannerman D, Paape M, Peelman L, Burvenich C. The toll-like receptor-4 (TLR-4) pathway and its possible role in the pathogenesis of *Escherichia coli* mastitis in dairy cattle. *Vet Res.* 2008; 39(1):5.
15. Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008; 359(22):2355-65.
16. Muruve D, Pétrilli V, Zaiss A, White L, Clark S, Ross P, Parks R, Tschopp J. The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response. *Nature.* 2008; 452(7183):103-7.
17. Cominelli F. Cytokine-based therapies for Crohn's disease--new paradigms. *N Engl J Med.* 2004; 351(20):2045-8.
18. Parker L, Prince L, Sabroe I. Translational mini-review series on Toll-like receptors: networks regulated by Toll-like receptors mediate innate and adaptive immunity. *Clin Exp Immunol.* 2007; 147(2):199-207.
19. Ward J, Wilson H, Francis S, Crossman D, Sabroe I. Translational mini-review series on immunology of vascular disease: inflammation, infections and Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Clin Exp Immunol.* 2009; 156(3):386-94.
20. Blander J, Medzhitov R. Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. *Nature.* 2006; 440(7085):808-12.
21. Pasare C, Medzhitov R. Control of B-cell responses by Toll-like receptors. *Nature.* 2005; 438(7066):364-8.
22. Gribar S, Richardson W, Sodhi C, Hackam D. No longer an innocent bystander: epithelial toll-like receptor signaling in the development of mucosal inflammation. *Mol Med.* 2008; 14(9-10):645-59.
23. Krishnan J, Selvarajoo K, Tsuchiya M, Lee G, Choi S. Toll-like receptor signal transduction. *Exp Mol Med.* 2007; 39(4):421-38.
24. Yamamoto M, Yamazaki S, Uematsu S, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Kuwata H, Takeuchi O, Takeshige K, Saitoh T, Yamaoka S, Yamamoto N, Yamamoto S, Muta T, Takeda K, Akira S. Regulation of Toll/IL-1-receptor-mediated gene expression by the inducible nuclear protein I $\kappa$ B $\zeta$ . *Nature.* 2004; 430(6996):218-22.
25. Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ.* 2006; 13(5):816-25.
26. Takaoka A, Wang Z, Choi M, Yanai H, Negishi H, Ban T, Lu Y, Miyagishi M, Kodama T, Honda K, Ohba Y, Taniguchi T. DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. *Nature.* 2007; 448(7152):501-5.
27. Foster S, Hargreaves D, Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature.* 2007; 447(7147):972-8.
28. Miggin S, O'Neill L. New insights into the regulation of TLR signaling. *J Leukoc Biol.* 2006; 80(2):220-6.
29. Mukhopadhyay S, Herre J, Brown G, Gordon S. The potential for Toll-like receptors to collaborate with other innate immune receptors. *Immunology.* 2004; 112(4):521-30.
30. Plaut M, Valentine M. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2005; 353(18):1934-44.
31. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 2005; 17(1):1-14.
32. Mitchell J, Paul-Clark M, Clarke G, McMaster S, Cartwright N. Critical role of toll-like receptors and nucleotide oligomerisation domain in the regulation of health and disease. *J Endocrinol.* 2007; 193(3):323-30.
33. Meylan E, Tschopp J, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature.* 2006 Jul 6;442(7098):39-44.
34. Drenth J, van der Meer J. The inflammasome - a linebacker of innate defense. *N Engl J Med.* 2006; 355(7):730-2.
35. Kanneganti T, Ozoren N, Body-Malapel M, et al. Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3. *Nature.* 2006; 440:233-6.
36. Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature.* 2006; 440:228-32.
37. Kawai T, Akira S. Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1143:1-20.

## TEORÍAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS APLICADAS A LA SOLUCIÓN DE PROBLEMAS EN MEDICINA

SARITH VITERY E.<sup>1</sup>, GERMÁN PUERTA S.<sup>1\*</sup>, NATALIA PERDOMO B.<sup>1</sup>, DIANA MUÑOZ S.<sup>2</sup>, INGRID ROJAS CH.<sup>1</sup>, JESSICA MORA<sup>3</sup>, JAVIER RODRÍGUEZ V.<sup>4</sup> Y PEDRO BERNAL C.<sup>5</sup>

### Resumen

La aplicación de teorías físicas y matemáticas a la medicina ha permitido construir una nueva visión para resolver problemas médicos y es bajo esta visión que el Grupo de Investigación Insight viene trabajando. Por lo tanto se están introduciendo a estudiantes de pregrado conceptos, leyes y teorías físicas y matemáticas como la probabilidad, la entropía y la geometría fractal y se les está involucrando en proyectos que aplican metodologías acausales de investigación para la solución de problemas en áreas como la biología molecular, la epidemiología, la psicología, y el diagnóstico de exámenes clínicos. Esta es una revisión en donde se muestran los diferentes campos de aplicación de estas teorías entre ellos, la evaluación del caos cardiaco.

**Palabras clave:** geometría fractal, caos cardiaco, ley de Zipf-Mandelbrot, probabilidad, entropía.

## PHYSICAL AND MATHEMATICAL THEORIES APPLIED TO THE SOLUTION OF PROBLEMS IN MEDICINE

### Abstract

The application of physical and mathematical theories to medicine has built a new vision to solve medical problems. It is under this vision that the Insight Research Group has been working. Therefore medicine undergraduates are being introduced to scientific concepts, mathematical and physical laws and theories such as probability, entropy and fractal geometry and they are also being trained in non casual research methodologies for solving problems in areas such as molecular biology, epidemiology, psychology and clinical diagnosis. This is a revision showing the different fields of application of these theories, among others the evaluation cardiac chaos.

**Key words:** fractal geometry, chaos heart, Zipf-Mandelbrot law, probability, entropy.

### Introducción

Las teorías físicas y matemáticas fundamentales como la probabilidad y la entropía han servido como fundamentación teórica para los procesos de investigación desarrollados por el grupo de investigación Insight, que tiene como objetivo la determinación de órdenes mate-

máticos y físicos subyacentes a campos como la biología molecular, la fisiología, la epidemiología y la psicología. Dichas teorías han sido llevadas al nivel de la práctica clínica en varios trabajos, en donde han desarrollado metodologías diagnósticas objetivas, en escenarios que normalmente tienen alta carga de sesgos por parte del clínico que interviene en dicho procedimiento. Todo esto

<sup>1</sup> Estudiante VIII semestre, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá.

<sup>2</sup> Estudiante IX semestre, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá.

<sup>3</sup> Estudiante VI semestre, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá.

<sup>4</sup> Director Grupo de Investigación Insight, Investigador Centro de Investigaciones Clínica del Country. Docente Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá.

<sup>5</sup> Estudiante VIII, Facultad de Ingeniería, Ingeniería de Sistemas. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. Investigador Grupo de Grupo de Investigación Insight.

\* Correspondencia: [u0400677@unimilitar.edu.co](mailto:u0400677@unimilitar.edu.co). Dirección postal: Tr. 3 #49-00, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

logrado y documentado a través de métodos matemáticos, físicos y de pensamiento rigurosos, que determinan una forma de investigación médica no documentada previamente, la cual es objetiva y reproducible en la determinación y comparación de factores que influyen en procesos como la estenosis y reestenosis de arterias, en donde la caracterización de normalidad y enfermedad a través de medidas fractales, ha elevado metodologías de diagnóstico subjetivas al nivel de ciencias fundamentales como la física, la matemática y la geometría.

En este artículo se muestran la importancia que tiene la física y la matemática aplicadas a la medicina, y cómo esto contribuye al desarrollo a nivel científico e integral del estudiante de medicina, quien mediante la universalización del conocimiento teórico lo puede aplicar a la práctica clínica.

## Teorías fundamentales

Los fenómenos de la naturaleza en su mayoría hacen parte de un conjunto de hechos que no pueden ser adecuadamente descritos por medio de la causalidad y el determinismo, considerados por largo tiempo como fundamento del orden de la naturaleza y del método científico. Estos fenómenos, caracterizados por su impredecibilidad, han dado lugar al surgimiento de teorías físicas no causalistas como la mecánica estadística, la teoría cuántica, la teoría del caos y la geometría fractal. La aplicación de estas teorías a la medicina ha proporcionado soluciones de orden experimental y clínico, en áreas como el sistema inmune (1,2), el desarrollo neoplásico (3,4) así como la morfología y la dinámica cardíaca (5-7).

Partiendo de los problemas estudiados y resueltos por el grupo de investigación Insight, se entrenaron a los estudiantes de pregrado en las leyes y teorías de la física y la matemática que han sido aplicadas en los trabajos desarrollados por el grupo, las cuales fueron usadas con el objetivo de emplear la teoría de la probabilidad y la entropía en la caracterización física y matemática de péptidos de alta unión de las proteínas del *Plasmodium*, el agente etiológico de la malaria, MSP-1, MSA-2, AMA-1 y EBA140 (8-11), así como también se usó la probabilidad, la desviación media cuadrática y la ley de Zipf-Mandelbrot en la caracterización de la dinámica de aparición de estados mentales (12). Para el estudio de los diversos problemas abordados al interior de la profundización en física y matemática aplicadas a la medicina, se hace necesaria la comprensión de conceptos básicos para la física teórica como lo son la probabilidad, la entropía y la geometría fractal.

*Probabilidad*: esta puede ser tomada como una forma de cuantificar matemáticamente la posibilidad de la ocurrencia futura de un evento, en fenómenos que se caracterizan por tener una gama finita de eventos posibles (13).

*Entropía*: ley de naturaleza probabilística o estadística, que en el contexto de la teoría cinética de los gases Boltzmann definió, como una medida proporcional al logaritmo del número de microestados que posee un sistema en estado de equilibrio para que éste siga siendo el mismo desde el punto de vista macroscópico. En la mecánica estadística la entropía fue redefinida como la medida proporcional a la multiplicación de la constante de Boltzmann por la suma de los productos de la probabilidad de cada microestado por su logaritmo (14).

*Macroestado*: determina la distribución general de un sistema por medio de la distribución de probabilidad (13,14).

*Microestado*: hace referencia a las configuraciones particulares que toma una distribución general (14).

*Geometría fractal*: tipo de geometría que describe los objetos irregulares de la naturaleza, como el cuerpo humano, el cual tiene forma y estructura irregulares (15).

*Fractal*: del latín *fractus*, interrumpido. Objeto irregular. Término que se define como sustantivo: objeto irregular, y como adjetivo: irregular (15,16).

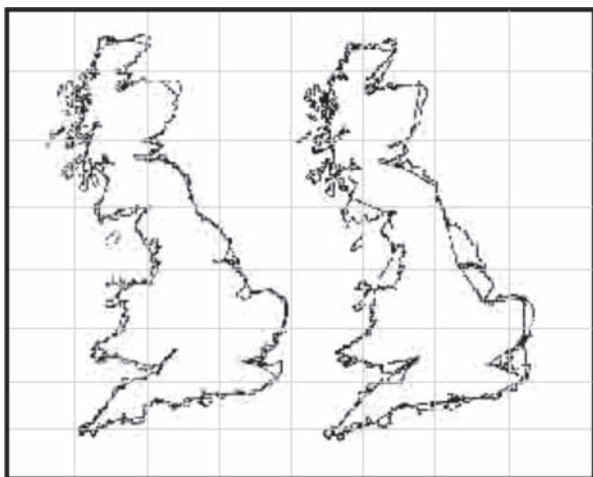
*Dimensión fractal*: medida numérica adimensional del grado de irregularidad de un objeto (16).

Existen tres tipos de fractales y cada uno se mide de forma diferente; el primer tipo de fractal es el abstracto, caracterizado porque la parte es igual a la totalidad; el conjunto de Cantor, el triángulo de Sierpinski o la curva de Koch son algunos ejemplos de éste tipo de fractal, el cual se mide mediante la dimensión de Hausdorff. El segundo tipo es el salvaje, determinado por la superposición entre sus partes, que incluye a los objetos naturales como son las células, los órganos y los tejidos y se calcula mediante el método de Box-counting. El último tipo es el fractal estadístico, aplicable a fenómenos caracterizados por la aparición de frecuencias de alguna variable, que puede ser estudiado mediante el uso de la ley de Zipf-Mandelbrot (2).

**Dimensión fractal de Box-Counting**

$$D = \frac{\text{Log}N(2^{-(k+1)}) - \text{Log}N(2^{-k})}{\text{Log} 2^{k+1} - \text{Log}2^k} = \text{Log}_2 \frac{N(2^{-(k+1)})}{N(2^{-k})}$$

**Fórmula 1.** Donde: **N:** número de cuadros que contiene el Contorno del objeto. **D:** dimensión fractal. **K:** grado de partición de la cuadrícula.



**Gráfica 1.** Fractal de tipo salvaje. Costa de Gran Bretaña

En la gráfica 1 se encuentra la representación de un objeto irregular, en este tipo de objetos el uso de medidas euclidianas clásicas representa una paradoja, ya que la medida de su contorno mediante la superposición de un compás varía de acuerdo con la apertura del mismo aumentando progresivamente a medida que la escala empleada para medirlo disminuye; la paradoja consiste en que mientras la escala de medida se acerca a cero, la medida de la costa tiende a infinito.

**Tabla 1.** Mediciones Euclidianas de la costa de Gran Bretaña.

Apertura del compás	Medida del contorno
500 Km	2600 Km
100 Km	3800 Km
54 Km	5770 Km
17 Km	8640 Km

El método de *Box-counting* se basa en la superposición de rejillas de medidas conocidas sobre el objeto irregular, tal y como se muestra en la gráfica 1, y el seguido conteo de espacios de ocupación; con esto se obtiene a partir de la aplicación de la fórmula 1 una medida

numérica adimensional del grado de irregularidad del objeto medido (16).

**Ley de Zipf-Mandelbrot:** ley empírica, originada en los lenguajes naturales cuando Zipf evidenció un comportamiento hiperbólico en estos. Al organizar jerárquicamente la frecuencia de aparición de palabras en un texto y asignarles rangos (haciendo corresponder a la mayor frecuencia el menor rango), observó que los rangos aumentaban en forma inversamente proporcional a las frecuencias. Posteriormente Mandelbrot, a partir de las frecuencias y de los rangos, realizó una linealización logarítmica de cuya pendiente calculó el inverso para definir la dimensión fractal estadística (2,17).

**Atractor:** representa la evolución de dinámicas predecibles e impredecibles, en el contexto de la teoría de sistemas dinámicos. Hay tres tipos, el punto, el ciclo y el caótico; siendo este último medible mediante la dimensión fractal (18).

**Caos cardiaco**

La develación de la dinámica cardiaca y los patrones universales que gobiernan dicha dinámica mediante la utilización de la teoría de los sistemas dinámicos, es actualmente un tema vinculado a grandes avances que pueden tener aplicación en la práctica clínica ordinaria, dando luces sobre cuál debe ser el futuro en algunos campos de la investigación médica. Esta nueva visión ha revelado la posibilidad de la realización de caracterizaciones entre normalidad-enfermedad más certeras y objetivas logradas a partir de procesos científicos altamente rigurosos, que arrojan resultados reproducibles y objetivos como todo proceso realmente científico lo exige (18). Esta perspectiva de la fisiología cardiaca es un proceso que ha tomado fuerza alrededor del mundo y esto se puede evidenciar en múltiples trabajos originales tales como los de Gough, Goldberger, Denton, Huikuri y Juha y cols., quienes han desarrollado diferentes aplicaciones de la teoría de sistemas dinámicos para la dinámica cardiaca (19-24).

En Colombia el Grupo Insight ha sido pionero en esta área, y a través de sus trabajos ha demostrado cómo la caracterización del estado y la evolución del sistema cardiaco es descrita por la teoría de los sistemas dinámicos, ya que mediante el estudio de 17 Holter, cuatro de los cuales se consideraban normales mediante diagnóstico convencional y trece con diferentes enfermedades, generaron una secuencia de valores de las frecuencias cardiacas obtenidas clínicamente, construyendo de esta

manera un atractor caótico a partir de simulaciones de la dinámica cardiaca de cada uno de los 17 casos. Mediante la determinación de los espacios de ocupación de las frecuencias cardiacas en el mapa de retardo por el método de *Box-counting* y la dimensión fractal compararon normalidad y enfermedad, logrando con este método diferenciar dinámicas cardiacas agudas de otras dinámicas crónicas y normales (18).

Aunque el trabajo de Juha y col. es un gran ejemplo de lo que se está haciendo en el mundo utilizando sistemas dinámicos en el corazón, es claro que su aplicación clínica no queda bien establecida. Por esto, es de vital importancia conocer metodologías como las desarrolladas por Rodríguez y col, en donde se muestran soluciones que facilitarían la caracterización de la dinámica cardiaca general para cualquier caso que se presente de manera aguda, logrando diferenciar normalidad de enfermedad y describiendo la evolución entre estos estados. Métodos como este serían de gran importancia en la práctica clínica, ya que podría ser posible diferenciar objetivamente enfermedad aguda de crónica y evaluar la eficacia farmacológica en enfermedad cardiaca (18,19). Se realizó un trabajo sobre arterias coronarias (16), en donde calcularon las dimensiones fractales de arterias coronarias de porcinos de tres condiciones: arterias sanas y arterias sometidas a reestenosis mediante barotrauma, algunas manejadas con octreótido de somatostatina y otras con placebo. Para ello utilizaron 17 placas histológicas de cortes transversales de las arterias coronarias, once tratados con octreótido, tres con placebo y tres sanas. Calcularon las dimensiones fractales de estos tres tipos de arterias en tres objetos, definidos como:

*Isla 1:* objeto fractal limitado por el contorno de la luz y la lámina elástica externa.

*Isla 2:* objeto fractal limitado por el contorno de la lámina elástica externa y la adventicia.

*Isla total:* objeto fractal total de la arteria coronaria. Desde el contorno de la luz hasta la adventicia.

Encontraron que las dimensiones fractales calculadas para las islas 1, 2 y la isla total de las arterias sanas, muestran que los grados de irregularidad difieren sólo en el orden de la segunda y tercera cifra significativa, en contraste con lo calculado para las arterias tratadas y el control (placebo) que presentan diferencias en el orden de la primera cifra significativa e incluso en la unidad (Tabla 2).

**Tabla 2.** Dimensión fractal de tres de las arterias examinadas

Arteria N°	Grupo	Isla 1	Isla 2	Isla total
2	Octreótido	0,9625	0,8821	1,0000
10	Placebo	1,0458	0,9643	1,1699
17	Sana	1,0565	1,0524	1,0544

El concepto de armonía matemática intrínseca arterial se desarrolló en respuesta a la imposibilidad de diferenciar las arterias sanas de las enfermas, únicamente con la evaluación de la dimensión fractal, y es con la armonía matemática intrínseca arterial, con la que de manera objetiva se logra hacer esta caracterización matemática (16). De la misma forma, Rodríguez y col. caracterizaron de manera unificada la estructura y fisiología ventricular durante la dinámica cardiaca, mediante el cálculo de la dimensión fractal de las siluetas ventriculares en sístole, en diástole y en la totalidad, obtenidas de 17 ventriculogramas, seis de pacientes con fracción de eyección normal y once con fracción de eyección menor a 40% y la posterior diferenciación de estos dos grupos a través del cómputo del grado de similitud de las dimensiones fractales, que para un ventrículo sano, varió entre  $2^{0,9}$  y  $2^{10}$ , mientras que para el ventrículo con fracción de eyección menor a 40% se encontró entre  $2^{10}$  y  $2^{500}$  al menos en uno de los comparaciones realizados (7).

La importancia de estas metodologías radica en que son una forma de usar la teoría de los sistemas dinámicos con una aplicación clínica, la cual adquiere mayor trascendencia con respecto a metodologías epidemiológicas, en donde tan sólo se han realizado caracterizaciones de una entidad para poblaciones específicas. Las limitaciones de los trabajos estadísticos para llevar a cabo investigaciones en las que se deducen cosas que no pueden ser aplicadas universalmente se deben, a los sesgos a los que se enfrentan, se requiere un número grande de muestras de pacientes, mayor tiempo y cuantiosos recursos tanto humanos como financieros.

Contrario a esto, las teorías físicas no causalistas hacen una caracterización objetiva y reproducible de condiciones de normalidad-enfermedad, obteniendo resultados concluyentes y logrando deducir de estos la totalidad de las dinámicas de forma matemática y universal con aplicación a cada caso particular, obviando las limitaciones financieras, temporales y de recursos humanos que presentan los estudios estadísticos (2,4,7,16-18,24,25). A partir de la teoría de sistemas dinámicos, se desarrolló una nueva metodología de ayuda diagnóstica en la que

con base en la probabilidad y la entropía, se desarrolló una inducción en búsqueda de valores predictivos de normalidad y anormalidad, confirmando las predicciones con 20 casos (26).

### Teorías aplicadas en inmunología

La dimensión fractal estadística ha sido utilizada para caracterizar el orden matemático subyacente al comportamiento inmunológico. Uno de los trabajos en esta área, fue llevado a cabo por Rodríguez en el 2005, quien aplicó la ley de Zipf-Mandelbrot a la distribución de frecuencias de clones de linfocitos T específicos para los péptidos sintéticos P5, P11, P20, P23, P25, P26 del alérgeno Poa P9, obtenido de sangre periférica de un paciente con rinitis estacional e hipersensibilidad cutánea; dicha cuantificación se realizó en presencia y ausencia de Interferón- $\alpha$  y una dimensión fractal de 0,661165 y 0,923895 respectivamente. Si se tiene en cuenta que una dimensión fractal cercana a cero o mayor a uno indica la pérdida de coherencia en la organización de un sistema, es posible decir que esta citocina tiene un gran valor terapéutico por el menor grado de complejidad que presenta el sistema inmunológico en su presencia. De este modo se puede contemplar, que es posible cuantificar el funcionamiento del sistema inmune utilizando la ley Zipf-Mandelbrot para medir su respuesta en pruebas clínicas tales como la desensibilización a un alérgeno, o para evaluar el impacto de terapias farmacológicas en el control de reacciones exageradas del sistema inmunológico (2).

Rodríguez desarrolló una teoría para la predicción de péptidos de la región central del HLA (Antígeno leucocitario humano) clase II, con base en las teorías de probabilidad, combinatoria y entropía (27). Dicha predicción se basó en un experimento mental en el cual se conceptualizó la región central de unión, como un fenómeno probabilístico en el que ciertos lugares tenían una mayor probabilidad de presentar ciertos grupos de aminoácidos respecto a otros, en el caso de unión al HLA clase II, determinando valores diferenciales de entropía para los microestados de unión y no unión. De este modo se caracterizaron matemáticamente 161 péptidos sintéticos, naturales y promiscuos, tanto de unión como de no unión, con una eficacia del 100% (27).

El diseño del experimento mental consiste en imaginar el espacio de las nueve posiciones de la hendidura de la molécula del HLA clase II y considerar todas las posibles repeticiones de aminoácidos en él, a partir

de una generalización que las contenga a todas matemáticamente en el contexto de la teoría de la probabilidad y que permita compararlas, para determinar una predicción de cuáles serán de unión y cuáles no; para ello se escogieron tres secuencias: una con todos los aminoácidos repetidos, otra con todos los aminoácidos diferentes, y la otra con la secuencia de CLIP (péptido que se encuentra unido a la hendidura del péptido de HLA clase II), siendo los dos primeros de unión; también se usaron dos péptidos artificiales y dos péptidos de importancia inmunológica que se constituyen en los límites matemáticos de la generalización, tal como se observa en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Secuencia de péptidos escogidos para el experimento mental:

---

GGGGGGGGG  
 MRMATPLLM  
 YRAMAAAAA  
 YRAMSTAAA  
 YKKMEAVKL  
 YVKQNTLKL  
 GSVQYPITK

---

Como parte del proceso de investigación en la línea de profundización en Teorías Físicas y Matemáticas aplicadas a la Medicina, se usó la teoría anteriormente descrita para hacer la predicción de la unión de los péptidos no números de dos de las proteínas que se expresan en la membrana del merozoito del *P. falciparum*: MSA-2 (antígeno 2 de superficie del merozoito) y AMA-1 (antígeno 1 de la membrana apical) a la región central del HLA clase II. MSA-2 hace parte del grupo de antígenos reconocidos por anticuerpos, y AMA-1 de la cual se desconoce su función biológica, podría tratarse de una proteína de unión al eritrocito. Al aplicar la teoría, se predijo que existen 35 péptidos incluidos dentro del macroestado de unión para MSA-2, y 60 para AMA-1 lo que los hace como posibles antígenos útiles para el desarrollo de vacunas. Adicionalmente se predijeron péptidos de unión en tres proteínas teóricas, encontrando 102, 104 y 101 péptidos de unión respectivamente, evidenciando física y matemáticamente que el fenómeno de unión es caracterizado por una alta especificidad (8).

Rodríguez, realizó la caracterización física y matemática de la proteína MSP-1, en donde demuestra que la aplicación de la probabilidad y la entropía para esta proteína, caracterizan los macroestados de unión y de no unión

entre el merozoito y el eritrocito (23). Teniendo como base la teoría de unión desarrollada (27), se aplicó la misma metodología para la caracterización de otras proteínas de superficie del merozoito como lo son MSA-2, AMA-1 y EBA140 (antígeno-140 de unión al eritrocito), también conocida como BAEBL o PfEBP-2 (proteína de *P. falciparum* de unión al eritrocito) (10,11). Para la caracterización de EBA140 inicialmente se construyó un espacio de probabilidad en donde se cuantificó la posibilidad de aparición en cada posición para los veinte aminoácidos, de péptidos con un tamaño de veinte aminoácidos, para seis secuencias de alta unión de la proteína EBA140 que previamente habían sido descritas de forma experimental. Tras haber generado el espacio de probabilidad se calculó la probabilidad, sumatoria de probabilidad y entropía para cada una de las 61 secuencias de veinte aminoácidos, que se obtienen de dividir la proteína EBA140 en péptidos de veinte aminoácidos, y luego se diferenciaron los de alta unión de los de no unión.

Los valores de probabilidad, la sumatoria de probabilidad y la entropía para las secuencias previamente comprobadas experimentalmente como de alta unión, variaron entre los rangos asociados al macroestado de unión, mientras que todos los valores utilizados para la caracterización de los péptidos comprobados experimentalmente como de baja unión, se encuentran fuera de los rangos asignados al macroestado de unión. Se observa además, que los valores obtenidos en este trabajo para la probabilidad, sumatoria de probabilidad y entropía, diferencian en un 100% de los casos, los péptidos que experimentalmente se han demostrado como de alta unión de los de baja unión; por lo tanto se concluyó, que el fenómeno de unión de la proteína del merozoito EBA140 al eritrocito, presenta un orden subyacente caracterizable a partir de las leyes de la probabilidad y de la entropía de forma objetiva y reproducible. Adicionalmente se diseñaron péptidos análogos teóricos, cambiando por glicinas los aminoácidos comprobados experimentalmente como críticos, y se efectuaron los mismos cálculos. Los resultados de este experimento teórico sugieren, que en el fenómeno de unión hay un orden matemático de fondo, pues al comparar las investigaciones experimentales de los análogos, con las mutaciones teóricas, se presentan cambios drásticos en ambos casos; es decir, al reemplazar un aminoácido crítico se presentan cambios drásticos en la unión observada experimentalmente.

Para el caso de la caracterización de la proteína MSA-2, que es una proteína de 45-kDa anclada en la

membrana del merozoito y que ha sido asociada con el desarrollo de inmunidad protectora en contra de la malaria, se construyó otro espacio de probabilidad en el que se cuantificó la posibilidad de aparición de los veinte aminoácidos en cada posición de péptidos con tamaño de veinte residuos en tres secuencias, las cuales se solapaban cada diez aminoácidos dentro la configuración lineal de la proteína MSA-2; luego se tomaron las tres secuencias de esta proteína que habían sido comprobadas experimentalmente como de alta unión. Posteriormente partiendo de éste espacio se calculó la probabilidad Laplaciana, la sumatoria de probabilidad y la entropía para todas las secuencias de la proteína, con el fin de diferenciar de forma objetiva y reproducible, los péptidos de alta unión de los de baja unión, sólo utilizando las teorías físicas y matemáticas.

Al realizar los cálculos de probabilidad, sumatoria de la probabilidad y entropía de las secuencias se encontraron los rangos para cada uno de ellos que permitieron diferenciar el fenómeno que se asocia al macroestado de unión del macroestado de no unión; por lo consiguiente, se puede diferenciar de forma objetiva y reproducible, los péptidos de alta unión de los que no lo son. Al comparar los resultados de los trabajos experimentales realizados previamente con los obtenidos por este método, se observó una concordancia en la totalidad de los casos estudiados. Con este trabajo no solo se logró diferenciar los macroestados de unión y de no unión de la proteína MSA-2 sino también los de la proteína MSP-1, permitiendo así confirmar, que el fenómeno de unión de las proteínas de superficie del merozoito al eritrocito, presenta un orden físico y matemático acausal, caracterizable a partir de la probabilidad y la entropía (10,11).

## Predicción de epidemias

En el estudio de epidemias entre ellas la de la malaria, se han desarrollado diferentes modelos para su comprensión y predicción. La mayoría de ellos corresponden a estudios epidemiológicos que realizan predicciones basados en múltiples factores causales, entre los que podemos nombrar fenómenos climáticos como el fenómeno del niño. EL Grupo Insight ha desarrollado caracterizaciones y predicciones temporales de las epidemias de malaria y dengue a partir de metodologías físicas y matemáticas acausales. En un estudio se analizó la dinámica geométrica del número de casos anuales de dengue registrados en Colombia desde el año 1990 hasta el 2006, haciendo una analogía con una caminata al azar probabilista. Al ver la dinámica de esta

forma, se construyó el espacio total de probabilidades para la dinámica de aparición de los casos de dengue en Colombia, con el fin de analizar el comportamiento probabilista de aumentos y disminuciones consecutivas, y el comportamiento probabilista de casos durante acotaciones de años consecutivos, calculando de esta forma la predicción temporal de los casos para cada año (28).

El rango de valores de la cantidad de infectados que se predijo para el año 2007 varió entre 20.008 y 57.581, resultado que fue depurado mediante el análisis probabilista de las variaciones por cada año, en donde gracias a este análisis, se encontró un valor de 48.188 infectados para el año 2007. Esta predicción del número de infectados para el año 2007 fue comparada con los datos del Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS), que reportó un número de infectados con Dengue de 43.564 hasta al 31 de diciembre del 2007. Se observó entonces que el valor real reportado por el INS de Colombia, corresponde al 90,4% del número de infectados predicho en este trabajo y además, se puede suponer la existencia de un orden matemático acausal en la dinámica de la epidemia de dengue en Colombia, lo cual podría aplicarse a la determinación de predicciones temporales de manera más simple y con muchísimo valor, en el momento de tomar decisiones de salud pública (28). Rodríguez J. desarrolló una caracterización de la dinámica de la epidemia de malaria en Colombia, con base en el estudio de rangos de probabilidades y el análisis de su cargamiento y en la desviación cuadrática media. Dicha metodología permitió realizar una predicción del rango del número de infectados para el 2007 con una exactitud del 100% (29,30).

### Matemáticas en Psicología

Uno de los fenómenos no deterministas en áreas de la medicina y psicología es la dinámica de aparición de estados mentales, razón por la cual mediante la aplicación del cargamiento de las probabilidades y la ley de Zipf-Mandelbrot, se logró inicialmente caracterizarlo matemáticamente y seguidamente determinar que su comportamiento obedece a la ley de los lenguajes naturales. Para este trabajo inicialmente se realizó un experimento, en el cual se escogieron los participantes, que fueron cinco sujetos de similares condiciones socioeconómicas y sin ninguna psicopatología, a cada uno se les realizó grabaciones en momentos al azar, escogido por el experimentador mediante una llamada telefónica en la que se pidió que enunciaran sus pensamientos en voz alta. Seguidamente se analizaron las grabaciones

identificando los pensamientos que se presentaban con mayor frecuencia, ignorando las dos primeras grabaciones para minimizar la posible alteración producida por la presencia de la grabadora; se construyeron nueve categorías de estados mentales, y basados en ellas se elaboró un formato escrito en donde los cinco participantes registraban durante cinco días no consecutivos, las categorías de sus pensamientos.

Como segundo paso se realizó la caracterización matemática mediante el cálculo de la probabilidad laplaciana de cada categoría de los estados mentales, para los cinco sujetos y para los cinco días, se ordenaron de mayor a menor, formándose de esta manera tres grupos de estados mentales que se distribuyeron en tres nuevos espacios de probabilidad, sobre los cuales se calculó la desviación media cuadrática. Finalmente se determinó el comportamiento hiperbólico de la dinámica de estados mentales, aplicando la ley de Zipf-Mandelbrot ordenando las frecuencias de aparición de estados mentales de mayor a menor en el eje Y de un plano cartesiano, asignando a la mayor frecuencia el menor rango, rangos que se graficaron en el eje X. Luego se realizó la linealización logarítmica mediante la aplicación del método de mínimos cuadrados, hallando el inverso multiplicativo negativo de la pendiente, que correspondería a la dimensión fractal estadística. En este punto se encontró algo que se esperaba antes del estudio, que las dimensiones fractales de la aparición de estados mentales varían en unos rangos acotados, que no hay pérdida de la auto-organización, lo cual sugiere que puede definirse un rango de funcionamiento óptimo de la dinámica de estados mentales, que podría ser utilizada para evaluar trastornos, como la enfermedad de Alzheimer, el trastorno obsesivo compulsivo, la paranoia o la depresión, comparándolos con el rango de funcionamiento normal. Constituyéndose así, el primer trabajo que demuestra una auto organización matemática, acausal y automática para la dinámica del pensamiento humano (12).

### Conclusiones

La aplicación de la geometría fractal y las teorías físicas y las matemáticas acausales, ha permitido una aproximación a la diferenciación de los estados de normalidad y de enfermedad con implicaciones experimentales, diagnósticas y terapéuticas, que se han hecho tangibles en la caracterización matemática de estructuras y dinámicas del cuerpo humano como la dinámica cardiaca, la respuesta inmune frente a alérgenos en presencia y ausencia de terapias y la aparición de ocurrencias



mentales, lo cual muestra órdenes finitos subyacentes en la presentación de epidemias, eventos de la biología molecular y la dinámica cardiaca. Por otra parte, gracias a la utilización de estas metodologías en la evaluación precisa, objetiva y reproducible de diferentes tipos de estudios diagnósticos como la mamografía, la radiografía de tórax, placas histológicas, el ventriculograma, la monitoria fetal y el holter, es posible determinar y calcular ordenes matemáticos que sacan de la subjetividad el proceso de diagnóstico a través de estas herramientas, las cuales han sido enseñadas a través de los proyectos de éste grupo, a los estudiantes que se están formando en esta área.

## Referencias

- Burgos J. Fractal representation of the immune B cell repertoire. *Biosystems*. 1996; 39:19-24.
- Rodríguez J. Comportamiento fractal del repertorio T específico contra el alérgeno Poa P9. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2005; 53(2):72-8.
- Gazit Y, Baish JW, Safabakhsh N, Leunig M, Baxter LT, Jain RK. Fractal characteristics of tumor vascular architecture during tumor growth and regression. *Microcirculation*. 1997; 4:395-402.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Wiesner C, Díaz M, Correa C. Descripción matemática con dimensiones fractales de células normales y con anomalías citológicas de cuello uterino. *Rev Cien Salud*. 2006; 4(2):58-63.
- Huikuri HV, Makikallio TH, Peng Ck, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. «Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction». *Circulation*. 2000; 101:47-53.
- Goldberger AL, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng Ck, Stanley HE. «Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging». *PNAS*. 2002; 99:2466-2472.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Avilán N, Álvarez L, Correa C, Prieto I. Comportamiento fractal del ventrículo izquierdo durante la dinámica cardiaca. *Rev Colomb Cardiol*. 2006; 13(3):165-170.
- Rodríguez J. Diferenciación matemática de péptidos de alta unión de MSP-1 mediante la aplicación de la teoría de conjuntos. *Inmunología*. 2008; 27 (2): 63-68.
- Rodríguez J. Caracterización física y matemática de péptidos de alta unión de MSP-1 mediante la aplicación de la teoría de la probabilidad y la entropía. *Archivos de alergia e inmunología clínica*. 2008; 39(2):74-82.
- Rodríguez J, Bernal P, Correa C, Prieto S, Benítez L, Viteri S, Puerta G, Muñoz D, Rojas I, Soracipa Y. Predicción de unión de péptidos de MSA-2 y AMA-1 de *Plasmodium falciparum* al HLA clase II. *Inmunología*. 2009; 28(3):115-124.
- Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Puerta G, Viteri S, Bernal P, Soracipa Y, Botero D. Aplicación de la probabilidad y la entropía a la proteína EBA-140. Caracterización matemática de péptidos de alta unión. *Inmunología*. 2009; 28(2):65-73.
- Correa C, Rodríguez J, Bernal P, Prieto S, Viteri S, Puerta G, Muñoz D, Cardona D. Caracterización matemática de eventos mentales mediante el cargamiento de las probabilidades y la ley de Zipf-Mandelbrot. En evaluación para publicación.
- Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: *Física*. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. *Física*. Vol. 1. Primera edición. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. México; 1998. p.6-1,6-16.
- Tolman R. Principles of statistical mechanics. Primera edición. New York: Dover Publications; 1979.
- Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Length, area and dimension. Measuring complexity and scaling properties. In: *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. Springer-Verlag. New York. 1992. p.183-228.
- Rodríguez J, Mariño M, Avilán N, Echeverri D. «Medidas fractales de arterias coronarias en un modelo experimental de reestenosis; Armonía matemática intrínseca de la estructura arterial». *Rev Col Cardiol*. 2002; 10:65-72.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Bautista A, et al. Diagnóstico matemático de la monitoria fetal aplicando: la ley de Zipf-Mandelbrot. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2006; 54(2):96-107.
- Rodríguez J, Prieto S, Avilán N, Correa C, Bernal P, Ortiz L, et al. Nueva metodología física y matemática de evaluación del Holter. *Rev Colomb Cardiol*. 2008; 15:50-54.
- Perkiömäki J.S., Mäkikallio T.H., Huikuri H.V. Fractal and complexity measures of heart rate variability. *Clin Exper Hypertens*. 2005; 2-3:149-158.
- Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng Ch, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000; 101 47-53.
- Goldberger A, Amaral L, Hausdorff J, Ivanov P, Peng C, Stanley H. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99 (suppl 1):2466-72.
- Gough N. Fractals, chaos, and fetal heart rate. *Lancet*. 1992; 339:182-3.
- Denton T, Diamond G, et al. Fascinating rhythm: a primer on chaos theory and its application to cardiology. *Am Heart J*. 1990; 6(1):1419-40.
- Rodríguez J. Dynamical systems theory and Zipf-Mandelbrot law applied to the development of a fetal monitoring diagnostic methodology. XVIII FIGO world congress of gynecology and obstetric. Kuala Lumpur, Malaysia. November; 2006.
- Rodríguez J, Lemus J, Serrano J, Casariego E, Correa C. Medidas fractales cardio-torácicas en radiografías de tórax. *Rev Col Cardiol*. 2005; 12(3):129-134.
- Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardiacos Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. *Rev Col Cardiol*. 2010; 17(3): En prensa.
- Rodríguez J. Teoría de unión al HLA clase II: teoría de probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología*. 2008; 27(4):151-166.
- Rodríguez J, Correa C. Predicción Temporal de la Epidemia de Dengue en Colombia: Dinámica Probabilista de la Epidemia. *Rev salud pública*. 2009; 11(3):443-453.
- Rodríguez J. Dinámica probabilista temporal de la epidemia de malaria en Colombia. *Rev Med*. 2009; 17(2):214-22.
- Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2010; 27(3):211-8.

## COMPROMISO INMUNE EN MIASTENIA GRAVIS

WILLIAM A. BECERRA C.<sup>1</sup>, HAROLD PALMERA P.<sup>1</sup> Y DIANA P. PACHÓN B.<sup>2\*</sup>

### Resumen

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una alteración en la placa neuromuscular (con el compromiso de ciertos receptores), presentándose auto anticuerpos dirigidos en contra de receptores de acetilcolina (AChR), y receptores tipo tirosin quinasa del músculo esquelético (MusK), constituyéndose estos en los indicios patognomónicos de esta afección. La inmunopatogénesis de la MG requiere la participación tanto de las células implicadas en la respuesta inmune adquirida (linfocitos T y linfocitos B) como de los factores involucrados en la respuesta innata (proteínas del sistema complemento). El síntoma característico de ésta patología es la debilidad muscular que progresa con la actividad física y mejora con el reposo. Su diagnóstico se establece por diferentes pruebas entre las que podemos encontrar electrofisiológicas, farmacológicas e inmunológicas. La enfermedad cursa con diversos síntomas dependiendo del estadio y a partir de éstos su evolución, manejo clínico y tratamiento, el cual se torna individualizado y enfocado al control de la sintomatología (1-3).

**Palabras claves:** MusK, anti- AChR, miastenia gravis, acetilcolina, placa terminal, acetilcolinesterasa

## IMMUNE COMPROMISE IN MYASTHENIA GRAVIS

### Abstract

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease characterized by an alteration in the neuromuscular junction with the compromise of certain receptors. Individuals with MG produce antibodies against their own acetylcholine receptors and tyrosine kinase-like receptors of skeletal muscle (MusK), which constitute the pathognomonic signs of this condition. The immunopathogenesis of MG requires the participation of the cells involved in the acquired immune response (T lymphocytes and B lymphocytes) and the factors involved in the innate response (proteins of the complement system). The characteristic symptom of this disease is muscle weakness that progresses with physical activity and improves with rest. Its diagnosis is established by electrophysiological, pharmacological and immunological tests. The disease presents with a variety of symptoms, depending on its stage. Accordingly with its development, clinical management and treatment becomes individualized and focused on control of symptoms (1-3).

**Key words:** MusK, anti- AChR, myasthenia gravis, acetylcholine, endplate, acetylcholinesterase.

### Introducción

Del latín y griego, Miastenia Gravis (MG) traduce debilidad muscular y nos invita a pensar en una entidad crónica de muy mal pronóstico; fue descrita por vez primera hacia mediados del siglo XVII por Thomas Willis, como una enfermedad musculoesquelética reflejada en una fatiga muscular y disminución en la calidad de vida del paciente, teoría tan válida hoy en día como en ese entonces; los hallazgos a nivel molecular han permitido tener un

conocimiento más profundo y por lo consiguiente, han ayudado a entender un poco mejor la etiología de esta afección, y a acercarnos un poco más al descubrimiento de nuevos tratamientos y por qué no, en un futuro la cura de esta patología. El objetivo de la revisión es presentar los conceptos que se manejan en la actualidad a nivel inmunológico, los avances que se han cernido en torno a la MG, su manejo y las nuevas propuestas experimentales (3).

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Docente de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: Diana Patricia Pachón [diana.pachon@unimilitar.edu.co](mailto:diana.pachon@unimilitar.edu.co). Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00.

La MG es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de auto anticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina en la unión neuromuscular. Normalmente en la transmisión neuromuscular el potencial de acción viaja a través de un axón, desde el soma neuronal hasta la zona terminal de éste; una vez aquí se estimula la liberación de vesículas cargadas con acetilcolina (1-2). La acetilcolina es una molécula que actúa como neurotransmisor y se sintetiza a partir de colina y acetil CoA en cierto tipo de neuronas especializadas, reacción catalizada por la enzima acetilcolinesterasa. La acetilcolina difunde a través de la membrana pre-sináptica, atraviesa la hendidura sináptica y estimula en la membrana post-sináptica tanto receptores ionotrópicos o nicotínicos (nAChR) como metabotrópicos o muscarínicos (mAChR) de acetilcolina (2). La estimulación de múltiples receptores de acetilcolina genera la producción de un potencial excitatorio post-sináptico el cual desencadena un potencial de acción de la fibra muscular. Posteriormente, el potencial de acción de la fibra muscular por medio de la modificación de la permeabilidad de la membrana celular hacia ciertos iones, produce la contracción y generación de fuerza en el músculo esquelético. Una vez concluida su misión, la acetilcolina es rápidamente degradada a través de la acetilcolinesterasa presente en los pliegues de la membrana post-sináptica (4).

En los pacientes con MG se presenta una respuesta de tipo autoinmune en contra de los receptores nicotínicos de acetilcolina, ocasionando la destrucción de la membrana post-sináptica. Con un número reducido de posibles sitios de unión de acetilcolina ocurre una inconsistente generación del potencial de acción de

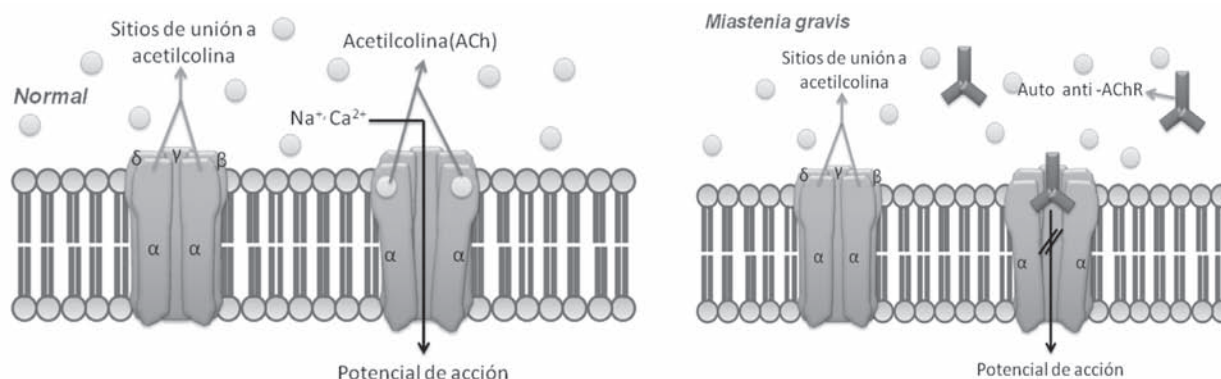
la fibra muscular, que se manifiesta en una debilidad exacerbada del músculo esquelético (5).

## Epidemiología

La incidencia de MG se estima que es de 2-10 casos por año por cada millón de habitantes, la prevalencia oscila entre 15-20 casos por cada 100.000 habitantes y la relación mujeres:hombres es de 3:2 (5). Puede aparecer en cualquier momento de la vida, sin embargo existen dos picos de incidencia: uno precoz y otro tardío. La edad de incidencia en el pico precoz, es aproximadamente a los 40 años y hay una prevalencia en mujeres:hombres de 7:3, mientras que en el pico tardío que se presenta después de los 50 años, con una prevalencia hombres:mujeres de 3:2; en algunos países puede no haber diferencias relacionadas con el sexo. La edad promedio de incidencia en las mujeres es de 28 años y en los varones es de 42 años (6).

## Clasificación

En la MG se presentan anticuerpos contra los AChR, aunque también se puede ver una respuesta inmune mediada a través de anticuerpos en contra de los receptores tipo MusK o tirosin quinasa del músculo esquelético (generando otro tipo de MG); en las dos se presenta una debilidad debida al bloqueo y la aceleración de la degradación de los receptores de acetilcolina (7). La clasificación más común para la MG es la de Osserman que es de tipo descriptivo; se basa en los aspectos clínicos y es la más práctica a la hora de evaluar el estadio de la enfermedad. Existe por otro lado la clasificación de Compston que se basa en la edad de inicio de la sintomatología y a la presencia o no de timoma (Tablas 1 y 2) (8).



**Gráfica 1.** Mecanismo inmunológico de la respuesta inmune en MG (28). Se esquematiza la funcionalidad normal del AChRn en comparación con los cambios que se sufren en la MG, donde se muestra la respuesta inmunológica anormal efectuada por parte del organismo a los AChRs nicotínicos musculares, generando una depleción en el potencial de acción de la fibra muscular; aquí no se permite el paso de cationes, en su mayoría  $\text{Na}^+$  al interior de la célula.

## COMPROMISO INMUNE EN MIASTENIA GRAVIS

**Tabla 1.** Clasificación según edad de aparición de la MG (Compston)

Miastenia gravis con timoma.	Se encuentran timomas como ente patológico glandular. No hay predominio de sexo. El título de anticuerpos en contra del receptor de acetilcolina (anti-AChR) es intermedio y en un 84% presentan anticuerpos en contra del receptor del tipo tirosin quinasa del musculo esquelético (anti-Musk), siendo escasa la incidencia de otros anticuerpos órgano específicos (3-8).
Miastenia gravis de inicio antes de los 40 años, sin timoma.	Hay un predominio de mujeres en proporción 4:1 con respecto a los hombres, y Los títulos de anticuerpos anti-AChR son altos, sólo un 5% tiene anti-MusK. La presencia de hiperplasia folicular en el timo es su hallazgo característico (3-8).
Miastenia gravis de inicio después de los 40 años, sin timoma.	Tienen títulos bajos de anticuerpos anti-AChR; en un 47% hay anti-MusK y se encuentra una alta incidencia de anticuerpo órgano específico. Hay predominio en el sexo masculino y la atrofia es el hallazgo más común en el timo (3-8).

*Modificado de:* Martínez J, Balóira A, Rodríguez J. Insuficiencia respiratoria aguda que precisa ventilación mecánica: debut de una miastenia gravis. Anales de medicina interna 2004; 21:202-203; Martínez J. Miastenia gravis y enfermedades de la unión neuromuscular. Medicine 1998; 7:4676-4683.

**Tabla 2.** Clasificación clínica de la MG (de Osserman)

CLASIFICACIÓN	DISTRIBUCIÓN/GRADO DE SEVERIDAD DE LA DEBILIDAD
Grado 0 (Remisión)	El paciente está asintomático; pese a la remisión de los síntomas miasténicos pueden tener cifras elevadas de anti-AChR (9-10).
Grado 1 (Ocular)	Las manifestaciones clínicas están restringidas exclusivamente a la debilidad de la musculatura ocular extrínseca. Supone alrededor del 10%-15% (9-10).
Grado 2a (Generalizada leve)	Hay afectación de músculos craneales, de miembros y tronco, pero no hay compromisos de la musculatura bulbar y respiratoria. El 30% de los pacientes con MG pertenecen a este grupo (9-10).
Grado 2b (Generalizada media)	Se afecta la musculatura bulbar o la debilidad es tan intensa como para interferir sensiblemente en la vida cotidiana del paciente, bien sea por marcada diplopía, disartria, disfagia o intolerancia al ejercicio. Ésta es la situación del 20% de los pacientes con MG (9-10).
Grado 3 (Generalizada moderada)	En un 9% los síntomas se desarrollan de una forma brusca, de tal modo que en los tres primeros meses de la enfermedad el paciente está severamente incapacitado, precisando soporte respiratorio en muchos casos. Hay una elevada tendencia a la presencia de timoma. La MG tipo IIIa es de predominio axial y de los músculos de la espalda, la MG del tipo IIIb, es de predominio orofaríngeo y de los músculos de la respiración (9-10).
Grado 4 (Generalizada severa aguda)	Se presenta un desarrollo y una sintomatología aguda tras haber pasado durante uno o dos años por otras formas menos graves (IIa, IIb). Tienen una mayor incidencia de timomas, un peor pronóstico y suponen alrededor del 9%, y posibilidad de muerte, subsecuente a este estadio. Afecta músculos axiales, extremidades o ambos (9-10).
Grado 5 (Generalizada severa crónica)	Intubación con o sin apoyo ventilatorio y no se incluye el manejo postoperatorio, crisis miasténica, alto riesgo de muerte al presentarse (9-10).

*Modificado de:* López M. Miastenia gravis y timoma. Factores pronósticos (tesis doctoral). Barcelona España: Facultad de medicina departamento de cirugía universidad autónoma de Barcelona, España; 2001; Reyes E, Olivares H, Espíritu S. Manejo anestésico del paciente con miastenia gravis. Anales médicos 2003; 48:156-161.

## Inmunopatogénesis

### Papel de las células B

Se considera que los linfocitos B (LB) conducen gran parte del progreso de la patología de la MG, debido a que aproximadamente un 90% de las personas que padecen esta enfermedad presentan auto anticuerpos contra el AChR, siendo éstos los que juegan el papel principal en la reducción de la funcionalidad de los receptores de la placa terminal (11). La MG satisface todos los criterios para ser catalogado como una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos porque primero, hay anticuerpos presentes en la unión neuromuscular; segundo, las inmunoglobulinas de pacientes con MG causan síntomas cuando son inyectadas a animales experimentales y tercero, la remoción de los anticuerpos causa una depleción de la severidad de la enfermedad (12). En el 80% al 85% de los casos de MG encontramos anticuerpos en contra de los receptores de acetilcolina en el suero de los pacientes; la respuesta de anticuerpos es dependiente de linfocitos Th2 (LT CD4+) que proveen la ayuda a los LB para que produzcan los anticuerpos anti-AChR (13).

Por lo menos tres mecanismos fundamentan la pérdida funcional de los AChR en pacientes con MG, anti-AChR positivo: la lisis mediada por el sistema de complemento de la lámina terminal del músculo que resulta en la distorsión y simplificación de la membrana muscular post-sináptica, la acelerada internalización y degradación de los AChR ocasionada por el entrecruzamiento de los AChR e inmunoglobulina G (IgG), y en algunos casos el bloqueo de los AChR por anticuerpos que atacaron sus sitios de unión a la acetilcolina (14). Otras proteínas específicas de la unión neuromuscular, los MusKs, están implicados principalmente en el 10% al 15% de los casos de MG en los pacientes que no tienen anticuerpos anti-AChR. Actualmente hay evidencia que la presencia de anticuerpos anti-MusK sugiere una alteración en el mantenimiento de la alta densidad de los AChR, en la unión neuromuscular con la subsiguiente reducción de los AChR funcionales (7). En comparación con la MG del tipo anti-AChR positiva, la MG con presencia de anti-Musk presenta diferencias como la edad de aparición, las características clínicas, su relación con el antígeno leucocitario humano y la respuesta inmune mediada principalmente por inmunoglobulina G4 (IgG4) (14).

### Células T o Linfocitos T (T cell o LT)

Como es sabido los LB necesitan de la ayuda proporcionada de los LT para su conversión en células plasmáticas

y la producción de anticuerpos contra determinados antígenos incluyendo el AChR. Los LT median la activación de los LB principalmente por la vía de las células Th2, tanto por la interacción celular directa como por medio de citoquinas. Por tanto, el estudio de las células T ha venido tomando mayor importancia en el estudio de la MG desde que se encontraron LT específicos para AChR en estos pacientes (15). Por otra parte, estudios genéticos apoyan la idea del papel central de los LT en la MG; muchos de ellos demuestran que la mutación en los genes de IL-1 $\beta$ , receptor antagonista de interleuquina 1 (IL-1), interleuquina10 (IL-10), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y el CD152 estaban vinculados con la aparición de MG o subtipos de ésta, como también en los linfocitos T reguladores (LTreg) (11).

La presencia de marcadores CD4+ y CD25+ de linfocitos T en las células, hacen que su característica sea la supresión. Esto quedó demostrado cuando se pudo relacionar las deficiencias de CD25 con la aparición de enfermedades autoinmunes. En pacientes con timoma se aprecia un número disminuido de LT CD4+ CD25+ en el timo y se relaciona con la aparición de MG. Paradójicamente los pacientes con MG estable muestran niveles elevado de LT CD4+ y CD25+ en comparación con personas que poseen la patología de manera descontrolada y personas sanas. Así podríamos entonces decir que el funcionamiento de las células T CD4+ y CD25+ estaría afectada en pacientes con MG (15).

### Coestimulación

En la estimulación de las células T hay por lo menos dos vías de señalización, la primera dada por la estimulación directa del antígeno presentado por la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) al LT, y la segunda mediada por moléculas coestimuladoras. Dentro de estas, CD28 es quizá la molécula más importante en el inicio de la respuesta inmune, mientras que CD152 parece ser la principal molécula implicada en el proceso de silenciamiento de ésta. Las moléculas CD25 y CD152 presentes en los linfocitos T se unen a sus ligandos CD80 y CD86 respectivamente, ubicadas en las CPA (células presentadoras de antígenos). Además de esta vía hay una estimulación alterna entre el linfocito y la CPA que incluye la participación de las ICAM-1/LFA1, (moléculas de adhesión intercelular y el antígeno asociado a la función del linfocito), de ICOS/ICOS-L (coestimulador inducible), de OX40/OX40L (ligando de OX40), de CD40/CD40L (ligando de CD40) y de CD137/4-1BBL. La expresión de estas moléculas de membrana en las personas con MG difiere de la dada

en personas saludables; en estos pacientes se observa una disminución en la expresión de CD8, CD28 en las células y un incremento en los niveles de CD4 y CD14. Estos datos sugieren que la expresión anormal de estas moléculas podrían estar relacionadas con una inapropiada reacción inmune en la MG (16).

### Asociaciones genéticas

Se ha observado una mayor incidencia de MG en familias con historial de la patología que en la población general, presentándose una mayor tasa de concordancia en gemelos monocigóticos que en dicigóticos, lo que sugiere un verdadero vínculo genético en esta enfermedad (17). Muchas patologías autoinmunes incluyendo la MG muestran una alta tasa de prevalencia en gemelos monocigotos, siendo de gran relevancia los factores medio ambientales en el desarrollo de la enfermedad. De esta manera el componente genético de la persona determina la susceptibilidad hacia la enfermedad, pero esto por si solo no es suficiente para el desarrollo de la misma (17-18).

La MG está vinculada con diferentes tipos de antígeno leucocitario humano (HLA), y los haplotipos HLA-DR3, HLA-B8 y HLA-A1 están asociados a MG cuando ésta cursa con hiperplasia tímica (17). Otros genes de importancia en el desarrollo de la MG son los relacionados con la respuesta inmune celular (genes para IL-1 $\beta$ , receptor antagonista de IL-1, IL-10, TNF- $\alpha$ , CD152 y receptores Fc $\gamma$ ), del receptor de LT (TCR y alotipos de IgG), receptores  $\beta$ -2 adrenérgicos y los autoantígenos de AChR. El gen de CD152 es de suma importancia en la aparición de diversas patologías autoinmunes, ya que esta proteína juega un papel muy importante en la regulación de la respuesta inmune, actuando de manera inhibitoria. Su localización se da en el brazo largo del cromosoma 2 región 3 banda 3 (2q3.3) en humanos y posee una gran variabilidad (12, 17,18).

### Papel del timo en la MG

Hasta ahora no se ha entendido bien cual es el papel que juega el timo en la patogénesis de la MG. Muchos de los pacientes con ésta enfermedad presentan anomalías tímicas, más del 50% de los pacientes con anticuerpos anti-AChR tienen hiperplasia y aproximadamente un 10% de los pacientes refiere presencia de tumor tímico, en comparación a la MG con anticuerpos anti-MusK en la cual entre un 10 al 15% presentan algún tipo de hiperplasia y prácticamente ningún caso de timoma reportado (18). La hiperplasia tímica tiene

todos los componentes celulares para una respuesta autoinmune que responde a los AChR, ya que el timo es la glándula linfoide primaria, que genera células dendríticas y es donde ocurre la diferenciación de los precursores de los LT; aquí se generan anticuerpos anti-AChR de los timocitos espontáneamente. Esto sugiere que el timo contribuye tanto al inicio como al mantenimiento de la anomalía directa en contra de los AChR, por ello en casos de timomas benignos, malignos e hiperplasias tímicas se ve una asociación con enfermedades autoinmunes, y esto provee la teoría racional para la timectomía en la MG.

### Mecanismos de debilidad muscular en MG

La sumatoria de las acciones de una gran cantidad de moléculas de acetilcolina después de un potencial de acción neuronal, produce un potencial en la placa terminal (*endplate potencial*) o EPP. Si el EPP es igual o más grande que el umbral requerido para lograr excitación necesaria para conseguir la despolarización de los sarcolemas, se produce un potencial en la fibra muscular. La diferencia entre el EPP y la corriente requerida para que se dispare el umbral del potencial de acción en la fibra muscular, es denominada factor de seguridad de la transmisión neuromuscular (19). La acción de la acetilcolina en la membrana post-sináptica es de corta duración y es terminada por la enzima acetilcolinesterasa, la cual divide a la molécula de acetilcolina en colina y acetato. Si la acetilcolinesterasa es inhibida, el resultado es la prolongación del EPP (12).

Bajo circunstancias normales, el factor de seguridad de transmisión neuromuscular es bastante prolongado; bajo estas condiciones de normalidad, solamente se requiere de un 25 al 30% de los receptores para la transmisión neuromuscular, el 70 al 75% de los receptores restante constituyen un "pool" de seguridad. En la MG existe una disminución en el número y en la funcionalidad de los receptores con lo cual se produce un descenso en el margen de seguridad (20).

Se ha observado que con una estimulación repetitiva del nervio (2-5Hz) o una estimulación continuada, se produce una disminución secuencial en el acúmulo de las moléculas de acetilcolina lo que genera una disminución del EPP. En MG, el EPP está disminuido a causa de la pérdida de los AChRs funcionales, y la consecuencia fisiológica de esto es que el EPP está ahora significativamente menguado con respecto al umbral de despolarización requerido para iniciarse en la fibra muscular. La disminución en el umbral de transmisión

neuromuscular permite que se afecten las placas terminales con mayor sensibilidad al acúmulo de acetilcolina, viéndose disminuidas durante la estimulación repetitiva o en la contracción muscular (20). La debilidad muscular en la MG resulta cuando el EPP es suficiente para generar un potencial de acción en la fibra muscular en reposo, o después de unas pocas estimulaciones nerviosas repetitivas, pero con un esfuerzo muscular repetido o mantenido baja el umbral por debajo del requerido en la fibra muscular. La debilidad en la MG puede ocurrir cuando las amplitudes del EPP son tan pequeñas como para generar un potencial de reposo en las fibras musculares (9).

En la unión neuromuscular del paciente con MG, la disminución en el número de receptores de la acetilcolina genera una disminución en la amplitud del potencial de acción. Cuando la transmisión falla, la potencia muscular disminuye y la manifestación clínica es la debilidad. La fatiga muscular es la característica más importante en la MG: cuando la contracción se repite, la potencia muscular disminuye progresivamente (21).

### Presentación clínica

La MG es caracterizada por fluctuaciones de debilidad muscular en la zona periocular, orofaríngea, axial y/o de los músculos de la espalda, con sensibilidad normal y reflejos conservados, que mejoran con el reposo y empeora con el ejercicio (22). La debilidad ocular con ptosis parpebral asimétrica y diplopía binocular son las formas iniciales de la presentación clínica en la mayoría de los casos, y al generalizarse cursa de manera rápida; de ahí la necesidad de su reconocimiento y la importancia del inicio del manejo terapéutico para un buen pronóstico, mientras el dolor lumbar junto con debilidad orofaríngea en estadios tempranos es poco común. La debilidad orofaríngea muscular genera disartria y disfagia, las cuales incrementan a medida que el paciente habla. En los pacientes con anticuerpos anti-MusK suele darse una presentación clínica más compleja que implica debilidad de los músculos de la respiración y de los músculos faciales; en éstos pacientes encontramos con más frecuencia crisis respiratorias y fatiga de manera más acentuada (18).

## Métodos diagnósticos

### Pruebas farmacológicas

*Test de edrofonio:* el cloruro de edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de rápido efecto farma-

cológico (aproximadamente en 30 segundos) y corta duración (aproximadamente 5 minutos). Éste mejora el factor de seguridad de transmisión neuromuscular y suscita un mejoramiento de la fuerza muscular en pacientes con anormalidades de transmisión neuromuscular. El test es considerado positivo cuando hay un mejoramiento inequívoco de la fuerza después de su administración intravenosa. La limitación de éste test se basa en la estimación de la fuerza muscular como método valorativo. La sensibilidad de éste test ha sido estimada en un 70-80% para MG ocular y 95% para la MG generalizada (9).

### Pruebas electrofisiológicas

*Estimulación nerviosa repetitiva (RNS):* es la prueba electrofisiológica más usada y tiene una sensibilidad de un 53 a 100% en pacientes con MG. A bajas tasas de estimulación, la RNS sirve para estresar de manera suficiente las EPP motoras afectadas por una disminución de la reserva de acetilcolina de fácil liberación, causando una falla en la transmisión neuromuscular de ésta. La amplitud del componente del potencial de acción muscular (CMAP) lograda por una repetida estimulación nerviosa es normal o un poco reducida en pacientes sin MG. La amplitud de las 40 a 50 respuestas de una serie de bajas frecuencias de estimulación nerviosa es del 10% en los pacientes con MG. Una disminución significativa en la estimulación nerviosa repetida de las manos o en los hombros es encontrada en un 60% de pacientes con esta enfermedad (3,9).

*Electromiografía de fibra simple (SFEMG):* es una técnica de registro selectiva en la cual una aguja concéntrica, especialmente construida, es usada para identificar y registrar potenciales de acción de las fibras musculares individuales. La variación de la activación del nervio en el estado de latencia y el potencial de acción muscular, es el denominado "Jitter" o intervalo interpotencial entre fibras musculares que pertenecen a una misma unidad motora, que es producido por fluctuaciones y es el tiempo que toma el EPP de la unión neuromuscular en alcanzar el umbral necesario para la generación del potencial de acción. En ésta prueba ciertas fibras del músculo son estimuladas por impulsos eléctricos, y se puede también detectar el deterioro en la transmisión del nervio al músculo. La EMG mide el potencial eléctrico de las células del músculo. Las fibras musculares en el 90% de los casos de MG generalizada y en el 60% de los pacientes con MG ocular, no responden muy bien a estímulos eléctricos repetidos, si se compara con los músculos de individuos normales (3,9).

## Pruebas serológicas

*Anticuerpos anti-AChR:* esta prueba utiliza AChRs humanos incubados con el suero del paciente que contiene las inmunoglobulinas tipo IgG. La prueba es muy específica y confirma la presencia de los anticuerpos en el paciente con MG, que ha mostrado los signos característicos (12). La unión anticuerpo-AChR se presenta en un 80% de los casos de MG generalizada y en un 55% de la MG ocular. En pocas ocasiones se pueden presentar falsos positivos en ciertas enfermedades como lupus eritematoso, artritis reumatoide, neuropatía inflamatoria o en enfermedades de motoneurona inferior y pacientes con timoma pero sin MG (5).

*Prueba de modulación del anti-AChR:* los anticuerpos contra los AChR se entrecruzan con los receptores de membrana (AChR) presentes en los miotubos incrementando su grado de degradación. Ésta prueba mide la degradación de los receptores AChR marcados presentes en los miotubos y es muy útil cuando la prueba de anti-AChR es negativa; además esta prueba es positiva en un 3 a 4% de los casos de MG.

*Anticuerpos bloqueadores de AChR:* compiten por el sitio de unión de la acetilcolina y alostéricamente lo inhiben. Menos del 1% de los pacientes con MG presenta anticuerpos bloqueadores del sitio de unión (20).

*Anticuerpos anti-músculo estriado:* estos anticuerpos reaccionan con componentes de membrana del músculo estriado. Se encuentran en un 30% de los pacientes con MG de inicio en la adultez; éstos pueden ser útiles como marcadores serológicos de timoma en pacientes jóvenes. Se evidencian en un 80% de los casos de timoma en ausencia de MG y después de una timectomía y se piensa que son la posible causa de la recurrencia tumoral. Los timomas fueron encontrados en un 60% de los pacientes con anticuerpos anti-músculo esquelético y que han presentado MG después de los 50 años (5).

*Anticuerpos anti-MusK:* estos anticuerpos han sido encontrados recientemente en un tercio de los pacientes (predominantemente mujeres) con MG generalizada seronegativos y pueden exhibir signos de debilidad bulbar como paresias o plejías. Los receptores MusKs aparecen para facilitar la unión de los AChR y la placa terminal en el desarrollo de la unión neuromuscular. Sin embargo, el rol de los anticuerpos anti-MusK es impedir la maduración de las uniones neuromusculares (5-23).

## Manejo clínico y tratamiento

Como lo vimos anteriormente, en la MG se presentan dos tipos de anticuerpos: los anti-MusK y los anti-AChR; para el tratamiento es importante la atenuación o eliminación de la respuesta inmune aberrante a través de medicación inmunosupresora y terapia inmunomoduladora. La infusión de inmunoglobulina intravenosa (Ig IV) y de anticuerpos, producidos en el sistema inmune como terapia combinada, se obtienen a partir de donaciones de sangre; éste es un tratamiento inmunomodulador muy usado en los pacientes con MG con exacerbación clínica, que requieren de una rápida recuperación de la fuerza y en quienes el tratamiento con inmunosupresores no funciona; también es usado en los pacientes que no tienen la opción de la plasmaféresis (24). Los últimos estudios afirman que la Ig IV mejora las crisis miasténicas, generándose una recuperación con el tratamiento en menos de cuatro semanas; además del bajo riesgo que conlleva su uso, su efecto puede durar hasta 44 días más después de finalizar el tratamiento (22).

Otro posible tratamiento para la MG es el uso de los inhibidores de acetilcolinesterasa, que proporciona un incremento en la fuerza, al impedir que se degrade la acetilcolina dando como resultado una mejoría en la concentración y en la duración de los efectos del neurotransmisor; éste tipo de tratamiento es de los más usados y los de más fácil acceso. Cuando se utilizan como tratamiento en la MG ocular y en la generalizada y en quienes no reciben supresión inmunológica, puede ocasionar un incremento en la actividad muscarínica, generando náuseas, vómito, diaforesis, diarrea, salivación y lagrimeo (3-8).

En el tratamiento de la MG se usan ampliamente los corticoesteroides como agentes moduladores de la respuesta inmune; no es conocido su modo de acción, pero en el sistema inmune genera una reducción en la producción de citocinas. Algunos estudios han mostrado que cuando se usan como terapia inmunosupresora y ante la poca efectividad de los medicamentos inhibidores de la acetilcolinesterasa, estos fármacos en el 80% de los pacientes, provocan una mejoría en dos a seis meses y los síntomas vuelven a aparecer tres semanas después de suspender su uso (25). Actualmente el tratamiento que tiene gran auge es el uso del mofetil micofenolato, un agente inmunomodulador que produce una inhibición selectiva de la proliferación de LT y LB, al bloquear la síntesis de purinas. Es usado en la MG como agente esteroideo de reserva y como inmunoterapia inicial en aquellos pacientes que podrían llegar a presentar posibles



complicaciones tras el uso de corticoesteroides, aunque se ha visto que luego de doce semanas de uso, no genera un beneficio significativo, comparado con la prednisona ante una misma dosis y tiempo de administración (26).

También se usa la plasmaféresis para lograr una rápida mejoría del cuadro clínico, ya que actúa eliminando los anticuerpos que están ocasionando el daño; durante éste método el plasma con anticuerpos anti-AChR es separado de la sangre del paciente y reemplazado con una infusión de albúmina o con plasma fresco congelado. La plasmaféresis es usada como un método de tratamiento a corto plazo (1-3 días), produciendo una recuperación de la fuerza muscular ante una crisis miasténica tal como se observa en el tratamiento con Ig IV, para preparar a los pacientes antes de una timectomía y como método preventivo ante reacciones alérgicas a los corticoesteroides. Aunque en estudios comparativos se pudo demostrar que ambos métodos presentan igual eficacia en el preoperatorio y en el postoperatorio, la morbimortalidad en ambos es muy baja, pero la Ig IV tiene mejor perfil de reacciones adversas y es mucho más práctico (24-26).

Basados en el papel que la glándula tímica tiene en la respuesta inmune característica de la MG, el único método quirúrgico usado para su tratamiento es la timectomía. Hay controversias con respecto a la práctica de ésta técnica; sin embargo, es importante que previo a ella se haga un estudio en el que se tenga en cuenta el curso de la enfermedad, la edad del paciente, la mejor técnica quirúrgica, o si se debe o no practicar en el caso de MG ocular y ante la presencia de un paciente que sea seronegativo para anticuerpos AChR y positivo para anticuerpos anti-MusK; más aún si se tiene en cuenta que en estudios previos se ha demostrado una demora hasta de cinco años aproximadamente, para que se observen los beneficios de la timectomía en los pacientes (25). La única razón válida para éste procedimiento debe ser la presencia de timoma, debido al poco beneficio demostrado en pacientes sin éstos y con MG (26). En los dos casos, sí parece necesario la extirpación total del timo, ya que la presencia de restos tímicos se ha relacionado con recurrencia de la clínica de la MG. Debido a que el timo está implicado en la patogenia de ésta enfermedad por ser el lugar de sensibilización de los LTs y de producción de los anticuerpos contra el AChR, la realización de una timectomía en la edad pediátrica debe tomarse con precaución, debido a los numerosos efectos adversos que se pueden derivar tales como deficiencias inmunes. Es muy difícil valorar el costo-beneficio de este tratamiento (27-28).

## Pronóstico de la MG

La forma de presentación clínica con mejor pronóstico es la presencia de MG ocular y ptosis parpebral asimétrica y diplopía, junto a fatigabilidad de los músculos de la zona periocular. El curso de la enfermedad es muy variable dentro del primer año (5). Cerca del 20 al 30% de los pacientes no tratados mueren a los diez años, pero con un tratamiento apropiado, el pronóstico es excelente con una baja mortalidad (29). Las manifestaciones clínicas tales como la debilidad de los músculos de la región orofaríngea y de la región lumbar son muy raras. El máximo grado de enfermedad es alcanzado en el primer año en aproximadamente dos a tres tercios de los pacientes (9-30) y es difícil el manejo en los pacientes con MG que presentan pocos síntomas. Se ha propuesto tres fases de enfermedad: la primaria, de una duración aproximadamente de siete años, se caracteriza por remisiones continuas y lapsos mantenidos de la enfermedad; la secundaria es de latencia, pero puede ser exacerbada por el embarazo, la exposición de medicamentos que comprometen la transmisión neuromuscular y por enfermedades recurrentes; su duración es de hasta diez años y la etapa final, se caracteriza por un aumento exponencial de la debilidad y atrofia muscular, a pesar del manejo de medicamentos (5-30).

## Conclusión

Desde los tiempos más remotos surge la duda que ha mantenido en constante inquietud al hombre, el desconocimiento de la etiología de las enfermedades. Durante un largo periodo la mística y el simplismo se tornaron como la principal y quizá única explicación a las enfermedades, pero hoy en día con el advenimiento del desarrollo tecnológico se ha dilucidado mejor las causas y el desarrollo de las patologías. Las enfermedades denominadas autoinmunes han sido quizá el grupo más beneficiado y comprendido a partir del progreso médico y científico. La MG ha sufrido en los últimos decenios un cambio total concerniente al entendimiento de su inmunopatogénesis, pasando de estar en el grupo de las enfermedades de causa desconocida, desarrollo incomprendido y pronóstico delicado, a formar parte de las patologías mejor estudiadas. El conocimiento preciso que hoy en día se tiene de las células implicadas en su patogenia (LT y LB), de las proteínas comprometidas (inmunoglobulinas y proteínas del complemento) y el descubrimiento y constante aporte que ofrecen los investigadores de las moléculas coadyuvantes, han abierto las posibilidades de implementar un manejo adecuado y establecer un mejor pronóstico en esta enfermedad que tanto interés suscita en el mundo científico.

## Referencias

1. Blanco T, Navarré A, Brocalero A, Cervelló A, López J, Ortiz P et al. Métodos diagnósticos de la miastenia grave seronegativa. *Rev neural*. 2008; 46:360-364.
2. Liu R, La Cava A, Bai X, Jee Y, Price M, Campagnolo D, et al. Cooperation of invariant NKT cells and CD4 CD25 T regulatory cells in the prevention of autoimmune myasthenia. *J Immunol*. 2005; 175(12):7898-7904.
3. Mimenza-Alvarado A, Téllez-Zenteno J, García-Ramos G, Estaños B. La historia de la miastenia gravis. Los hombres y las ideas. *Neurología*. 2007; 22:1-8.
4. Kohno T, Tsuji T, Hirayama K, Iwatsuki R, Hirose M, Watabe K et al. A novel immunomodulator, FTY720, prevents development of experimental autoimmune myasthenia gravis in C57BL/6 mice. *Biol Pharm Bull*. 2005; 28:736-739.
5. Bershad E, Feen E, Suarez J. Myasthenia gravis crisis. *South Medical J*. 2008; 101:63-69.
6. Martínez J. Miastenia gravis y enfermedades de la unión neuromuscular. *Medicine*. 1998; 7:4676-4683.
7. Conti-Fine B, Milani M, Kaminski H. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest*. 2006; 116:2843-2854.
8. Giraud M, Eymard B, Tranchant C, Gajdos P, Garchon H-J. Association of the gene encoding the  $\delta$ -subunit of the muscle acetylcholine receptor (CHRND) with acquired autoimmune myasthenia gravis. *Genes Immun*. 2004; 5:80-83.
9. Juel V, Massey J. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 44:1-13.
10. De Entrambasaguas M, López-Bernabé R, López-Aleman M. Miastenia grave ocular: aspectos diagnósticos y evolución. *Rev Neurol*. 2007; 44:397-403.
11. Martínez J, Balloira A, Rodríguez J. Insuficiencia respiratoria aguda que precisa ventilación mecánica: debut de una miastenia gravis. *An Med Interna*. 2004; 21:202-203.
12. López M. Miastenia gravis y timomoma. Factores pronósticos (tesis doctoral). Barcelona España: Facultad de medicina departamento de cirugía universidad autónoma de Barcelona, España; 2001.
13. Reyes E, Olivares H, Espíritu S. Manejo anestésico del paciente con miastenia gravis. *Anales médicos* 2003; 48:156-161.
14. Kakoulidou M. T cells and costimulatory factors in myasthenia gravis (thesis). Stockholm Sweden: Department of medicine Karolinska Institutet Stockholm, Sweden; 2005.
15. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptors antibodies. *Nature*. 2001; 7:365-368.
16. Verschuuren J. Myasthenia gravis and related disorders. *N Engl J Med*. 2009; 360:2587-2588.
17. Feferman T, Maiti P, Berrih-Aknin S, Bismuth J, Bidault J, Fuchs S et al. Overexpression of INF-induced protein 10 and its receptors CXCR3 in myasthenia gravis. *J Immunol*. 2005; 174:5324-5331.
18. Giraud M, Beaurain G, Eymard B, Tranchant C, Gajdos P, Garchon H-J. Genetic control of autoantibody expression in autoimmune myasthenia gravis: role of the self-antigen and HLA-linked loci. *Genes Immun*. 2004; 5:398-404.
19. Diaz-Manera J, Rojas-García R, Gallardo E, Juárez E, Martínez-Domeño A, Martínez-Ramírez S. et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007; 3:405-410.
20. Lee B, Ihm S, Shin H, Yoo H. Malignant thymoma associated with myasthenia gravis, graves' disease, and SIADH. *Intern Med*. 2008; 47:1009-1012.
21. Thanvi B. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J*. 2004; 80:690-700.
22. Meriggioli M. Myasthenia gravis: immunopathogenesis, diagnosis, and management. *Continuum lifelong learning in neurology*. 2009; 15:35-62.
23. Rowin J. Approach to the patient with suspected myasthenia gravis or als: a clinician's guide. *Continuum lifelong learning in neurology*. 2009; 15:13-34.
24. Zinman L, Eduardo N, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2007; 68:837-841.
25. Donald B. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008; 71:394-399.
26. Pérez-Nellar J, Domínguez A, Llorens-Figueroa J, Ferrá-Betancourt A, Pardo A, Quiala M et al. Estudio comparativo entre inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis en el perioperatorio de la miastenia gravis. *Rev Neurol*. 2001; 33:413-416.
27. Pérez-Nellar J, Negrín A, Llorens J, Ferrá A, Pardo A, Parisi N. Timectomía en la miastenia gravis: evolución a largo plazo y factores pronósticos. *Rev Neurol*. 2000; 30:801-806.
28. Flores-Soto M, Segura-Torres J. Estructura y función de los receptores acetilcolina tipo muscarínico y nicotínico. *Rev Mex Neuroci*. 2005; 6:315-326.
29. Onodera H. The role of the thymus in the pathogenesis of myasthenia gravis. *Tohoku J Exp Med*. 2005; 207:87-98.
30. Camacho-Salas A, Vernet A, Colomer-Oferil J, Pineda-Marfa M, Campistol J, Ribó J et al. Timectomía en la miastenia grave juvenil. *Rev Neurol*. 2002; 35:119-123.

## BIOTRANSFORMACIÓN Y EFECTO TÓXICO DE PLAGUICIDAS FOSFORADOS Y CARBAMATOS

BRIYIT M. GARCÍA R.<sup>1</sup>, JULIANA A. ARTEAGA Q.<sup>1</sup>, JUAN S. MONTOYA M.<sup>1</sup>, BEATRIZ PESCADOR V. M.Sc.<sup>2</sup>

### Resumen

Con el aumento del uso de pesticidas organofosforados (OFs) y carbamatos (CBs) a nivel mundial los cuales constituyen un grupo de sustancias tóxicas para el ser humano, su impacto en las áreas ambiental, económica, política y médica se ha venido reevaluando. Los OFs y CBS pasan por un proceso de biotransformación, consistente en oxidación e hidrólisis cuyos productos producen inhibición reversible o irreversible de esterasas y acetilcolinesterasa, enzimas que se encargan principalmente de la degradación de la acetilcolina en el sistema nervioso. En las personas que se han intoxicado con organofosforados y según el tiempo de evolución, los desenlaces clínicos comprenden una tríada de síndromes: colinérgico, intermedio y polineuropatía retardada inducida. A esto se suma la posibilidad de desarrollar trastornos neuropsiquiátricos o la intervención en enfermedades previas de este tipo. En particular los OFs, tienen la capacidad de generar en el ser humano tanto toxicidad aguda como crónica; es por esta razón que en nuestro medio, su uso inadecuado es una importante causa de intoxicaciones accidentales y enfermedades profesionales, así como de intentos de suicidio. De ahí que, la educación a la población en general y especialmente del personal asistencial, es muy importante para ayudar con la disminución de la incidencia de intoxicación por estos agentes.

**Palabras clave:** oxidación, hidrólisis, esterasas, acetilcolina.

## BIOTRANSFORMATION AND TOXIC EFFECT OF ORGANOPHOSPHATE PESTICIDES AND CARBAMATES

### Abstract

With the worldwide increase in the use of organophosphate pesticides (OFs) and carbamates (CBs), which constitutes a group of toxic substances for the human being, its impact on the environmental, economical, political and medical areas are being re-evaluated. The OFs and CBS go on a process of biotransformation, consisting of oxidation and hidrólisis whose by-products produce reversible or irreversible inhibition of esterases and acetilcholinesterases, enzymes that mainly degraded of the acetilcholine in the nervous system. Patients who have suffer organophosphate poisoning and according to the time of evolution, the clinical out come implies a triad of syndromes: cholinergic, intermediate and retarded induced polyneuropathy. Adding to this, there is a possibility of developing neuropsychiatric disorders or the intervention in previous diseases of this type. Particularly, the OFs have the ability to generate acute as well as chronic toxicity in the human beings. Giving this and the inadequate usage of CBs, accidental poisoning and occupational diseases, as well as attempts of suicide, are becoming more common. Given the mentioned facts, education of the general population and especially the health care personnel, is very important to help with the decrease of the incident of poisoning for these agents.

**Key words:** oxidation, hydrolysis, esterases, acetylcholine

---

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Docente de Biomédica. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: Briyit Marcela García Rodríguez, [marcelagarciaumng@gmail.com](mailto:marcelagarciaumng@gmail.com). Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00.

## Introducción

Los OFs y los CBs son pesticidas de amplio uso en el sector agropecuario a nivel mundial, y en Colombia, son una herramienta común debido a que la agricultura es una de las principales actividades económicas. En el hombre, la exposición en forma aguda o crónica se debe a condiciones ocupacionales, intentos de suicidio, consumo de alimentos contaminados y uso doméstico para el control de plagas. A partir de la segunda guerra mundial algunos OFs y CBs como el sarín, el tabún y el soman, han sido utilizados como armas químicas por su volatilidad, bajo el apelativo de “gases nerviosos” (1,2).

Estas son sustancias de amplia disponibilidad porque poseen ventajas en cuanto a costos, estabilidad en la preparación, biodegradabilidad y menor toxicidad comparados con otros plaguicidas como los organoclorados como el DDT (3). Debido a las malas prácticas en su uso y almacenamiento, la población se encuentra expuesta a riesgos de toxicidad por estos agentes bien sea en forma ocupacional o accidental, principalmente en niños (1,5). En Colombia en el año 2009, el SIVIGILA (Sistema de Vigilancia en Salud Pública) reportó 9714 casos de intoxicación por sustancias químicas de los cuales, 50,3% fueron debidos a OFs y CBs, y la mayor incidencia se encontró en el departamento del Putumayo (2,4,26).

## Biotransformación

Los OFs son ésteres, amidas o tioles derivados del ácido fosfórico con dos grupos alquilo o arilo, que pueden estar unidos directamente al átomo de fósforo (fosfinatos), o indirectamente a través de un átomo de oxígeno o azufre formando fosfatos (P=O) o fosfotioatos (P=S) respectivamente. A diferencia de estos, los CBs son derivados del ácido carbónico, conformados por radicales orgánicos o de hidrógeno unidos a los átomos de oxígeno o azufre. Los OFs y CBs son absorbidos por vía oral, por inhalación, por la conjuntiva y por la dermis; ésta última tiende a ser la más lenta, aunque la difusión pasiva hacia los vasos sanguíneos puede estar favorecida por la presencia de excoiaciones en la piel, por la temperatura alta y por la humedad ambiental. Cuando se ingiere el agente, es absorbido en mayor proporción por la circulación gástrica y entérica dirigiéndose junto con el flujo sanguíneo al hígado; cuando se inhalan los gases y vapores llegan al pulmón, se difunden a partir del espacio alveolar para disolverse en la sangre y si la exposición es por la conjuntiva, las

moléculas pasan sin cambio a través de la córnea e interactúan directamente con el músculo pupilar. Una vez absorbidos, las vías de detoxificación que siguen dependen de sus propiedades fisicoquímicas. Ambos tipos de compuestos se caracterizan por ser liposolubles, lo que les permite ingresar y ser distribuidos a todos los tejidos, principalmente adiposo donde se almacenan para ser eliminados posteriormente. Así, la severidad de la intoxicación puede incrementarse gradualmente o pueden presentarse recaídas después de una recuperación aparente (2,6-8).

La distribución en el organismo depende de las características fisicoquímicas comunes y particulares de estos tipos de pesticidas y de la vía de entrada al organismo, lo cual está relacionado con los mecanismos de biotransformación posteriores de oxidación e hidrólisis. Para el caso de los OFs, pueden llegar a requerir un proceso de bioactivación previo a la acción orgánica, esto depende de su conformación química. Si se encuentran en el organismo en la forma de fosfotioatos que son biológicamente inactivos y más lipofílicos con respecto a los fosfatos, se depositan en el tejido adiposo demandando del proceso de desulfuración oxidativa a través del complejo citocromo (CIP) P450 y de las isoformas de CIP en su mayoría hepáticas, formando un oxón o un análogo del oxígeno (fosfato), forma que ejerce efectos toxicológicos por medio de la fosforilación de la fracción hidroxilo de serina que se encuentra dentro del sitio activo de las esterasas (CE 3.1) del organismo (Figura 1B) (6,7,9).

Las esterasas (CE3.1) son hidrolasas (CE3) que se encuentran distribuidas en diferentes tejidos (plasma, eritrocitos, hígado, sistema nervioso, entre otros) catalizando reacciones de hidrólisis de ésteres carboxílicos (carboxiesterasas), amidas (amidases) y ésteres de fosfato (fosfatasas). La interacción entre estas enzimas y el plaguicida no solamente da lugar a la acción que ejerce el tóxico en el organismo sino también, a una respuesta de defensa por parte del cuerpo que busca eliminar la sustancia. Dependiendo de la interacción tóxico – esterasa la hidrólisis de los fosfatos se puede abordar a partir de dos mecanismos (9):

1. Hidrólisis catalítica por las fosfotriesterasas (CE3.1.8), conocidas como esterasas-A, porque no son inhibidas por los OFs, interaccionan con el grupo funcional sulfhidrilo (-SH) del residuo de cisteína (CYS) del centro activo y forman un enlace P-S que es fácilmente hidrolizado por el agua (H<sub>2</sub>O)(10).

2. Hidrólisis no catalítica por las carboxilesterasas (CE3.1.1) o esterases-B porque pueden ser inhibidas por los OPs, interaccionan con el radical hidroxilo (-OH) de la serina (SER) en el centro activo, dando lugar a la formación de grupos éster en presencia de radicales libres, que son los responsables del envejecimiento celular(10).

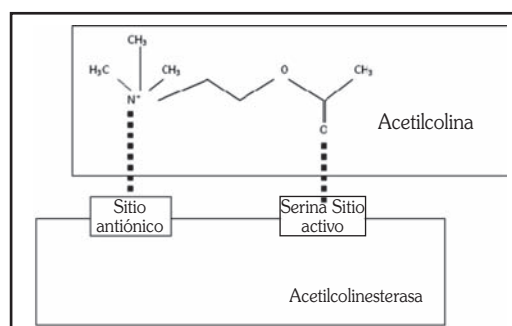
Estos dos grandes grupos enzimáticos (fosfotriesterasas y carboxilesterasas) presentan diferencias en sus reacciones de detoxificación no solamente por la acción que tienen los OFs sobre ellas sino también, por la eficiencia de cada una, ya que una sola molécula de fosfotriesterasa puede hidrolizar varias moléculas del OF, mientras que una sola de carboxilesterasa hidroliza una del tóxico (7).

Posterior al proceso de inhibición irreversible, la actividad de las carboxilesterasas sólo pueden ser reemplazadas a través de la síntesis *de novo* si se trata de las enzimas del sistema nervioso (esterasa diana de neuropatía) o por vía eritropoyética, si son eritrocíticas (acetilcolinesterasa). La tasa de reactivación espontánea tiene una duración de horas a días dependiendo de la estructura química del OF; los derivados de hidroxilamina conocidos como oximas las acelera y se recomienda administrarlas al paciente ya que contienen un átomo cargado positivamente capaz de conectarse al sitio aniónico de la esterasa, facilitando la defosforilación de la enzima (11,12).

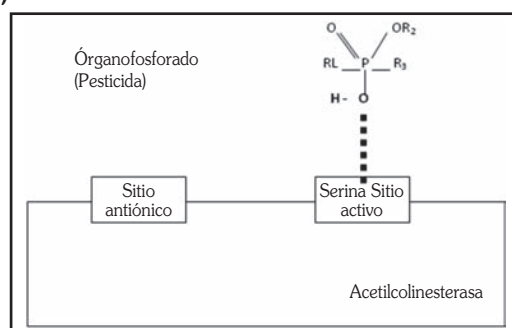
A diferencia de la interacción con los fosfatos, la carbamitación del residuo de serina de la esterasa, que ejerce inhibición reversible, no induce el proceso de envejecimiento porque el enlace es menos estable. Una vez formado el complejo carbamato – enzima puede ser hidrolizado por carboxilesterasas para obtener alcohol y ácido carbámico, los cuales instantáneamente se descomponen en metilamina y ácido carbónico, que son metabolitos más solubles en agua y así poder ser eliminados por la orina (Figura 1C). Así, la decarbamilación espontánea se da entre 30 a 40 minutos produciendo acumulación transitoria de acetilcolina en las sinapsis y la consecuente sobreestimulación temporal de los receptores colinérgicos (7,13).

Los objetivos finales del proceso de detoxificación tanto en los CBs como en los OFs es obtener metabolitos más polares que tengan menor poder carbamizador o fosforilador que el compuesto inicial y conforme con el aumento de su poder hidrofílico se induzca la excreción del compuesto tóxico por la

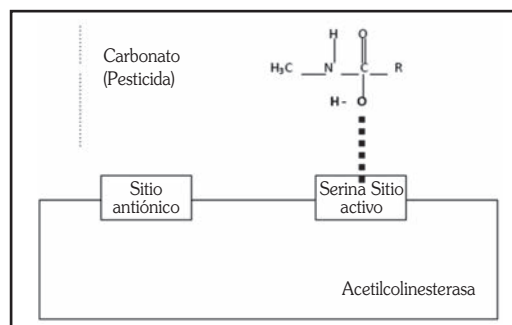
orina principalmente y, en menor proporción por heces y pérdidas insensibles.



(A)



(B)



(C)

**Figura 1.** Inhibidores de la colinesterasa. **(A)** Interacción esperada de la acetilcolinesterasa con la acetilcolina para su degradación en la hendidura postsináptica. **(B)** Hidrólisis no catalítica por carboxilesterasas (acetilcolinesterasa) **(C)** Carbamitación del residuo de serina de la acetilcolinesterasa. El mecanismo de inhibición enzimática por parte de los pesticidas OFs es de tipo irreversible a diferencia de los pesticidas CBs, en los que se produce inhibición enzimática reversible tipo competitivo(18).

## Efecto tóxico

La intoxicación aguda es consecuencia de la acumulación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas por

la inhibición de la acetilcolinesterasa, que se manifiesta inicialmente como una crisis colinérgica clínicamente indistinguible entre la producida por OFs y por los CBs (13). Los síntomas por la sobreestimulación en los receptores colinérgicos se desarrollan dentro de pocos minutos a varias horas después de la exposición. A diferencia de la intoxicación por OFs, la resolución por CBs se inicia después de varias horas y desaparece generalmente en las 24 horas subsiguientes sin dejar secuelas ya que, estos compuestos no atraviesan tan fácil la barrera hematoencefálica como lo hacen los OFs y presentan menor estabilidad del complejo con la acetilcolinesterasa (inhibición reversible); se han reportado casos de neurotoxicidad y déficit neurocomportamental por carbamatos, pero son poco frecuentes (13,14).

Las manifestaciones clínicas secundarias a la exposición aguda a OFs y a CBs dependen del efecto sobre el receptor de acetilcolina estimulado, se pueden agrupar en tres síndromes: el muscarínico (por su estimulación parasimpática sobre los subtipos de receptores muscarínicos), incluye síntomas tales como broncoespasmo, broncorrea, miosis, lagrimeo, incontinencia urinaria, diarrea, hipotensión, bradicardia, emesis y sialorrea; el nicotínico derivado del efecto sobre los receptores nicotínicos produce taquicardia, midriasis, hipertensión, debilidad muscular, parálisis y fasciculaciones y el neurológico que depende de las características del tóxico y su habilidad para atravesar la barrera hematoencefálica, y se manifiesta con agitación, confusión, coma e insuficiencia respiratoria (1,12,15).

Una vez establecida la crisis colinérgica se debe considerar el tratamiento con: 1) Atropina en caso de síndrome muscarínico a dosis de 1-3 mg en adultos y 0,02 mg/kg en niños, puesto que actúa como un agente anticolinérgico competitivo, contrarrestando la sobre-estimulación colinérgica producida por CBs y OFs, además este fármaco puede minimizar indirectamente la toxicidad nerviosa por disminución de la hipoxia asociada al cuadro; 2) Oximas (fármacos reactivadores de la colinesterasa) útiles para compuestos OFs puesto que aceleran la defosforilación de la enzima inhibida (12,13). Aunque este manejo induce el aumento en los niveles de colinesterasa en suero y eritrocitos, algunas veces no resulta significativamente efectivo, porque además del mecanismo de acción mencionado, los OFs pueden inducir estrés oxidativo, a través de la generación de radicales libres que producen peroxidación lipídica y daño del ADN (1,15).

Específicamente los OFs pueden provocar el síndrome intermedio, que aparece entre 24 a 96 horas después

de la exposición y posterior a la resolución de la crisis colinérgica, y se puede prolongar hasta tres semanas. Aunque se reconoce como un trastorno de las uniones neuromusculares, su etiología, la incidencia y los factores de riesgo no son bien conocidos. Se manifiesta con marcada paresia de los músculos del cuello y cintura escapular que produce dificultad en la flexión de la cabeza, grados variables de debilidad muscular en los miembros proximales, manifestaciones de grupos musculares inervados por nervios craneales motores e insuficiencia respiratoria por parálisis de los músculos respiratorios, siendo ésta última la mayor causa de morbilidad y mortalidad en la intoxicación por OFs; el tratamiento para esta condición es soporte ventilatorio y hemodinámica (1,16).

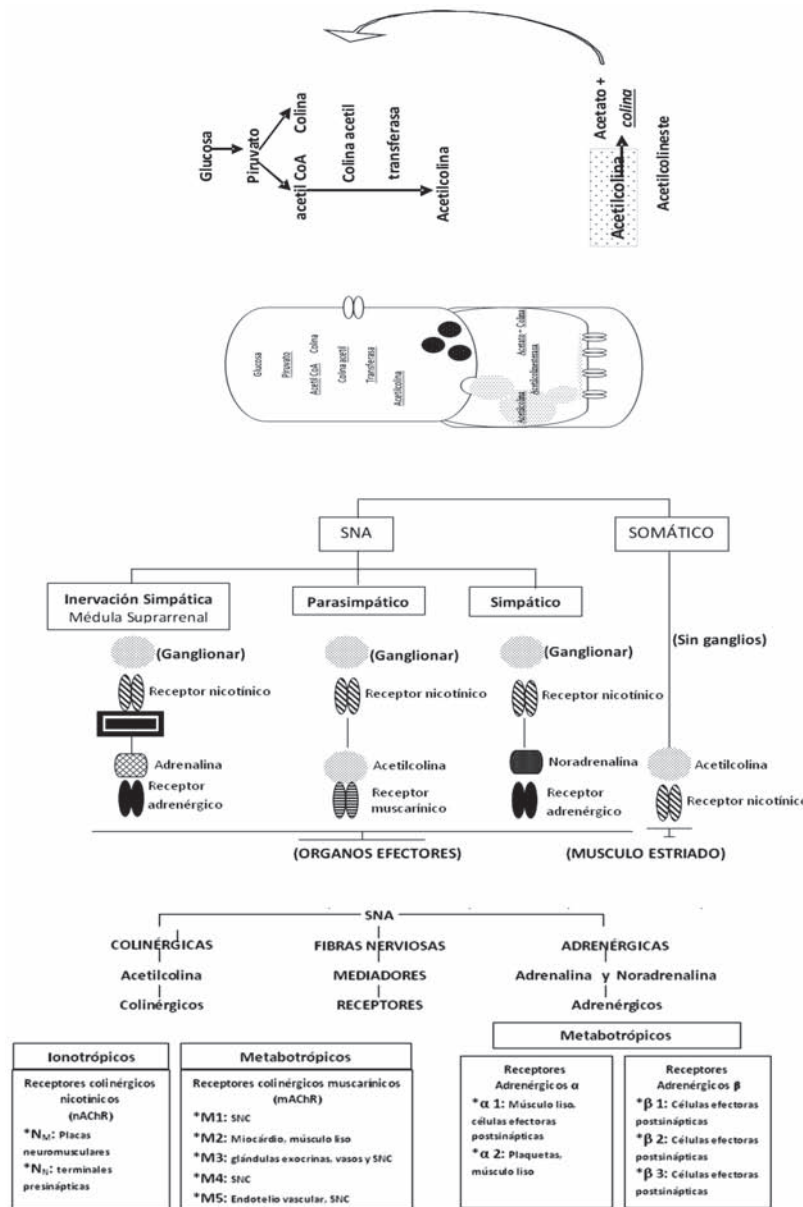
Se ha descrito el cuadro denominado Polineuropatía retardada inducida por organofosforados (OFs), el cual aparece entre la segunda y la cuarta semana, generalmente posterior al síndrome intermedio. Es considerado como un trastorno neurodegenerativo relacionado con la fosforilación y envejecimiento de la esterasa diana de neuropatía (esterasa del sistema nervioso), que se caracteriza por pérdida en la función de los axones motores y sensoriales de los nervios periféricos y en los tractos tanto ascendentes como descendentes de la médula espinal (7,11). Algunos CBs también pueden inhibir reversiblemente la esterasa diana de neuropatía pero no inducen la reacción de envejecimiento, por lo tanto no se produce la polineuropatía asociada con la exposición a OFs (7). Los primeros síntomas por lo general son agudos ya que aparecen entre los días 14 y 24 después de la intoxicación; consistentes en parestesias en los miembros, ataxia, debilidad muscular y parálisis distal (11,18). La exposición crónica a OFs se ha asociado con alteraciones de tipo neurocomportamental, y también se ha propuesto la incidencia de desórdenes neuropsiquiátricos sin síntomas colinérgicos previos. A pesar de esto, hay escasos de datos epidemiológicos sobre los efectos deletéreos de exposición crónica a OFs (1).

## Conclusiones

Las intoxicaciones por OFs y CBs ocasionan anualmente cerca de 220.000 muertes en todo el mundo, presentándose la mayor incidencia en países en vía de desarrollo, en donde el 3% de los trabajadores agrícolas sufren de intoxicación y más del 10% fallecen. Por lo tanto, es importante conocer el tipo de compuestos que son usados con mayor frecuencia en nuestra población, así para el caso de Colombia, los OFs más usados son el malathión y parathion y el propoxur dentro de los CBs (24-27).

Además, de conocer las sustancias con mayor disponibilidad mundial y local, también es importante conocer la vía por la cual ingresó posiblemente el tóxico y el tiempo de evolución del cuadro con el fin de dar el manejo médico

apropiado. Es frecuente que la ingesta de pesticidas se relacione con intentos de suicidio y situaciones accidentales, en esos casos está indicado realizar lavado gástrico dos horas después de la ingesta del compuesto debido el



**Figura 2. Neurotransmisión.** La acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor que se encuentra en mayor proporción en las fibras de tipo autónomo preganglionares, postganglionares parasimpáticas y algunas simpáticas. Eferencias del sistema nervioso autónomo (SNA) para todos los tejidos exceptuando el músculo estriado que, se encuentra inervado por los nervios somáticos. Por lo tanto, es un sistema de sinapsis entre células presinápticas (sensitiva o neurona) y postsinápticas (neurona, musculares o glandulares) por medio de la transmisión de acetilcolina. Neurotransmisor que se produce posterior a la despolarización de la terminación presináptica por parte de un impulso nervioso, induciendo la apertura de canales de Ca<sup>2+</sup>, y dado el incremento en la concentración intracelular de este ión inicia la fusión de las vesículas sinápticas, donde se encuentra guardado el neurotransmisor que se libera en la hendidura sináptica. Posteriormente, estas moléculas se unen de forma selectiva con receptores de la membrana plasmática postsináptica. Entonces, de acuerdo con el tipo de receptor de anclaje de la acetilcolina se pueden desencadenar dos efectos: el neurotransmisor inicia la apertura de canales catiónicos selectivos de membrana produciendo aumento intracelular de sodio que, induce la excitación de la célula postsináptica; o desencadena la apertura de canales aniónicos selectivos promoviendo el ingreso de cloro que contribuye a hiperpolarizar la célula.

riesgo de absorción gastrointestinal (12). La inhalación, la exposición dérmica y conjuntival corresponden principalmente a condiciones ocupacionales (población rural) y bélicas (población militar). Por lo anterior, proponemos en este artículo que la mejor medida que se puede tomar para la disminución de casos por intoxicación con OFs y CBs es la prevención, que se puede lograr mediante un mejor control en el suministro de estas sustancias, promoción de medidas de protección personal y educación no solo al personal médico sino también a la población que se ve obligada al manejo de pesticidas habitualmente o aquellos que tienen susceptibilidad a este tipo de intoxicación (1-5, 19). En Colombia las recomendaciones que se dan a la población que manipula insecticidas OFs y CBs son: vestir camisas o chaquetas de manga larga y pantalones largos, usar máscara sobre nariz y boca, utilizar guantes de protección; además, evitar comer o beber en el área de riesgo, no fumar en dirección contraria al viento y bañarse después de terminada la jornada de trabajo para evitar la absorción dérmica del pesticida (21,22).

El síndrome intermedio constituye la mayor causa de muerte por intoxicación relacionada con OFs (19). El cuadro clínico se complica si el químico utilizado contiene sustancias que se acumulan en el tejido adiposo, hecho que lo hace más tóxico, generando una recaída en el paciente. Otras complicaciones que se pueden generar a largo plazo son: esterilidad, ya que se ha observado la posibilidad de que se afecte el proceso de espermatogénesis (23), trastornos neuropsiquiátricos, trastornos neurológicos con secuelas y si no se da el tratamiento adecuado oportunamente, la muerte.

## Referencias

- De Silva HJ, Samarawickrema NA, Wickremasinghe AR. Toxicity due to organophosphorus compounds: what about chronic exposure? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006; 100(9):803-6.
- Ferrer, A. Intoxicación por metales. *Anales Sis San Navarra.* 2003; 26(1):141-153.
- Worek F, Koller M, Thiermann H, Szinicz L. Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. *Toxicology.* 2005; 214(3):182-9.
- Verona M, Henao G, Lancho A, Murcia D, Diaz S, Morato R, et al. Factores de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el departamento de Putumayo, 2006. *Biomedica.* 2007; 27:400-409.
- Jokanovi M, Kosanovi M. Neurotoxic effects in patients poisoned with organophosphorus pesticides. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2010; 1291:1-7.
- Kamanyire R, Karalliedde L. Organophosphate toxicity and occupational exposure. *Occup Med (Lond).* 2004; 54:69-75.
- Sogorb MA, Vilanova E. Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis. *Toxicol Lett.* 2002; 128(1-3):215-28.
- Newmark J. Nerve agents. *Neurologist.* 2007; 13(1):20-32.
- Kwong TC. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit.* 2002; 24(1):144-9.
- Costa LG. Current issues in organophosphate toxicology. *Clin Chim Acta.* 2006; 366(1-2):1-13.
- Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet.* 2008; 371(9612):597-607.
- Rosman Y, Makarovskiy I, Bentur Y, Shrot S, Dushnistky T, Krivoy A. Carbamate poisoning: treatment recommendations in the setting of a mass casualties event. *Am J Emerg Med.* 2009; 27(9):1117-24.
- Leibson T, Lifshitz M. Organophosphate and carbamate poisoning: review of the current literature and summary of clinical and laboratory experience in southern Israel. *Isr Med Assoc J.* 2008; 10(11):767-70.
- Ministerio de la Protección Social. Guía de atención integral de salud ocupacional para Trabajadores Expuestos a plaguicidas inhibidores de la colinesterasa (organofosforados y carbamatos) (GATISO-PIC). Bogotá D.C. 2007.
- Chen-Chang Y, Jou-Fang D. Intermediate Syndrome Following Organophosphate Insecticide Poisoning. *J Chin Med Assoc.* 2007; 70:467 - 472.
- Singh G, Khurana D. Neurology of acute organophosphate poisoning. *Neurol India.* 2009; 57(2):119-25.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). U.S. Department of Health and Human Services. Febrero 22 2010. <http://www.atsdr.cdc.gov/csem/cholinesterase/contents.html>.
- Coggon D. Work with pesticides and organophosphate sheep dips. *Occup Med (Lond).* 2002; 52:467-70.
- Palis FG, Flor RJ, Warburton H, Hossain M. Our farmers at risk: behavior and belief system in pesticide safety. *J Public Health (Oxf).* 2006; 1:43-8.
- Perry MJ. Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2008; 14(3):233-42.
- Jeyaratnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World Health Stat.* 1990; 43(3):139-44.
- Bairy K, Sudha V, Alok S, Sammad V. Controversies in the management of organophosphate pesticide poisoning. *Indian J Pharmacol.* 2007; 39:71-74.
- Zaim M, Janbulimga P. Global insecticide use for vector-borne disease control. *World health organization.* 2007.
- Ministerio de protección social. Guía de atención integral de salud ocupacional para trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de la colinesterasa (organofosforados y carbamatos). Bogotá DC. 2007. 40-41.



## SÍNDROME DE MIRIZZI: CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

DIANA M. BRAVO T.<sup>1\*</sup>, LINA M. CARO V.<sup>1</sup> Y JAIME RINCÓN D.<sup>2</sup>

### Resumen

El Síndrome de Mirizzi (SM) también conocido como el síndrome de compresión biliar extrínseca benigna, es una rara complicación de la colelitiasis crónica y es causado por el impacto de un cálculo en el conducto cístico o en el cuello de la vesícula biliar. Los pacientes presentan un cuadro de dolor abdominal, fiebre e ictericia obstructiva. Los hallazgos colangiográficos son una restricción causada por la compresión lateral del conducto hepático común y puede tener una apariencia similar con casos de carcinoma de la vesícula biliar, de carcinoma del cístico o con una adenopatía hilar. Se han reportado casos en los que la colecistitis aguda acalculosa puede simular cuadros semejantes (1). Este artículo hace una revisión de la literatura sobre este síndrome y se reporta un caso en el cual la clínica y los hallazgos imagenológicos hacen pensar en este síndrome; sin embargo, es un caso que nos muestra la amplia gama de patologías que pueden tener un cuadro similar y confundir el diagnóstico.

**Palabras clave:** colelitiasis, obstrucción de la vía biliar, Síndrome de Mirizzi, tratamiento endoscópico, cirugía laparoscópica.

### MIRIZZI SYNDROME: A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

#### Abstract

The Mirizzi syndrome (MS), also known as extrinsic biliary compression syndrome, is a rare benign complication of chronic cholelithiasis that is caused by the impact of a stone in the cystic duct or neck of the gallbladder. Patients present abdominal pain, fever and obstructive jaundice. Cholangiographic findings are a restriction caused by lateral compression of the common hepatic duct and may have an appearance similar to cases of carcinoma of the gallbladder, cystic carcinoma or hilar adenopathy. Cases have been reported in which acute cholecystitis without gallstones may mimic similar findings. Here a review of literature is performed and a case is reported in which the clinical and imaging findings suggest this syndrome, however, the case shows an example of wide range of pathologies that may present similarities and that can confound the diagnosis.

**Key words:** Cholelithiasis, bile duct obstruction, Mirizzi syndrome, endoscopic treatment, laparoscopic surgery.

#### Caso clínico

Paciente masculino de 70 años de edad, quien consulta al servicio de urgencias, por un cuadro clínico de ocho días de evolución, consistente en dolor en hipocondrio derecho no irradiado, con una intensidad de 9/10 en la escala subjetiva, asociado a ictericia generalizada, prurito, coluria, y acolia. Como antecedente de importancia, refiere una apendicetomía, realizada hace 30 años. Niega otros antecedentes personales.

*Revisión por sistemas:* niega fiebre, pérdida de peso y síntomas respiratorios. Refiere cambios en el color de la orina y las deposiciones. Al examen físico de ingreso se encuentra alerta, en regular estado general, con ictericia generalizada, tensión arterial de 130/80 mmHg, frecuencia cardiaca 72 latidos por minuto, y frecuencia respiratoria 19 respiraciones por minuto. *Cabeza y cuello:* conjuntivas hipocrómicas, escleras ictericas, mucosas pálidas, cuello móvil, sin masas ni adenopatías palpables. *Sistema cardiopulmonar:* sin

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Médico especialista en Cirugía General, Docente Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: [dinabro@hotmail.com](mailto:dinabro@hotmail.com), Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 N° 49-00, 4° piso, Bogotá, Colombia. Fax: 6403664.

agregados, ruidos cardíacos rítmicos y murmullo vesicular conservado. *Abdomen*: blando, depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho, signo de Murphy positivo, rebote negativo, ruidos intestinales, presentes y sin signos de irritación peritoneal. *Extremidades*: eutróficas y sin edema. Neurológico: alerta, lenguaje coherente, nervios craneanos sin alteración, reflejos osteotendinosos ++/++++, sensibilidad superficial y profunda conservadas. Sin déficit sensitivo, ni motor. No presenta signos de focalización.

Al ingreso, se ordenó un hemograma (Tabla 1) para enfocar el diagnóstico; se sospechó un proceso infeccioso, de origen biliar, como colangitis, o colecistitis aguda, o un probable cuadro anémico, debido a la viable enfermedad hepática. Se solicitó un parcial de orina con el objetivo de precisar, la presencia de bilirrubina y urobilinógeno en orina, para finalmente descartar la existencia o no de enfermedad hepática. La orina del paciente tenía aspecto muy turbio, de color ámbar, densidad: 1020, pH: normal, leucocitos de 100, nitritos: positivo, proteínas: normales, glucosa: normal, cuerpos cetónicos: negativo, urobilinógeno: 4 mg/dl, bilirrubinas: 6 mg/dl, sangre: 150 ery/ul.

Los valores del cuadro hemático muestran una leucopenia, trombocitopenia, y anemia normocítica normocrómica. Se decidió realizar un frotis de sangre periférica, para definir dentro de las probables alternativas diagnósticas, qué anemia presentaba el paciente, basados en la morfología encontrada (anemia normocítica normocrómica) y verificar si el cuadro anémico se debía a una hemólisis, o la baja producción de estas células por parte de la médula ósea. El frotis de sangre periférica se observaron: glóbulos rojos: normocíticos y normocrómicos; glóbulos blancos: normales en número y morfología y plaquetas: trombocitopenia, con morfología normal.

El cuadro clínico que presentaba el paciente fue síndrome obstructivo sin establecerse la posible etiología. Por tal razón se realizó la química sanguínea, que incluían pruebas de función hepática, como AST, ALT, bilirrubinas total, directa e indirecta, fosfatasa alcalina y amilasa, BUN, creatinina y proteína C reactiva (Tabla 2) y pruebas de coagulación (Tabla 3).

**Tabla 1.** Resultados del hemograma

Examen	Valores referencia	Resultado
Recuento glóbulos blancos	4,80-10,80 mg/dl	2,65 mg/dl
Recuento glóbulos rojos	4,00-5-40 mg/dl	3,95 mg/dl
Hemoglobina	12,00-16,00 mg /dl	10,80 mg/dl
Hematocrito	37,00-47,00 mg/dl	32,50 mg/dl
VCM	80,00-94,00 mg/dl	89,00 mg/dl
MHC	27,00-31,00 mg/dl	29,60 mg/dl
MCHC	31,00-37,00 mg/dl	33,20 mg/dl
Plaquetas	150,0-450,0 mg/dl	96,0 mg/dl
<b>Conteo diferencial %</b>		
Linfocitos	24,0-44,00 mg/dl	32,8 mg/dl
Monolitos	1,7-9.3 mg/dl	1,5 mg/dl
Neutrófilos	45,0-65,0 mg/dl	52,8 mg/dl
Eosinófilos	0,0-3,0 mg/dl	12,5 mg/dl
Basófilos	0,0-2,0 mg/dl	0,4 mg/dl
RDW	11,00-16,00 mg/dl	15,8 mg/dl
MPV	7,4-10,4 mg/dl	9,9 mg/dl

**Tabla 2.** Resultados de la química sanguínea

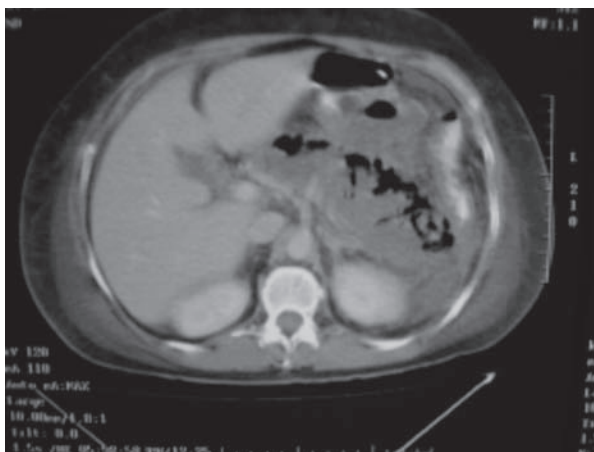
Examen	Valores de referencia	Resultado
AST	0-38 mg/dl	75 mg/dl
ALT	0-41 mg/dl	79 mg/dl
Bilirrubina Total	0,00-0.00 mg/dl	25,31 mg/dl
Bilirrubina Directa	0,00-0,20 mg/dl	16,83 mg/dl
Bilirrubina Indirecta	0,00-0,60 mg/dl	9,48 mg/dl
Fosfatasa alcalina	50-270 mg/dl	344,96 mg/dl
Amilasa	28,0-100,0 mg/dl	90 mg/dl
BUN	7.0-18.0 mg/dl	31,84 mg/dl
Creatinina	0,50-1,30 mg/dl	1,83 mg/dl
Proteína C reactiva	Menos de 6 mg/dl	12 mg/dl

**Tabla 3.** Pruebas de coagulación.

Examen	Resultado
Tiempo de protrombina	11 segundos
Control tiempo de protrombina	10 segundos
Tiempo parcial de tromboplastina	38 segundos
Control tiempo parcial de tromboplastina	28 segundos
Valor INR	1% (Valor referencia 1.5%)

En ese momento se pensó en el diagnóstico de neoplasia de cabeza de páncreas, posiblemente, debido a una compresión en la vía biliar, y que esta cursando con elevación de la bilirrubina total y directa, 25,31 y 16,83 mg/dl, respectivamente, razón por la cual, el paciente presentaba un síndrome icterico generalizado. Se le realizó una tomografía axial computarizada con contraste (Figura 1), en donde se visualiza un hígado de tamaño normal, una vesícula distendida de paredes regulares, observándose en su interior imágenes hiperdensas de bordes facetados, correspondientes a cálculos. No hay dilatación de la vía biliar intra o extrahepática, el bazo y el páncreas son escenográficamente normales y no se observa líquido en la cavidad abdominal. Las estructuras retroperitoneales con grandes vasos de aspecto normal y sin masas ni adenomegalias visibles, sugiriendo así colelitiasis, sin dilatación de la vía biliar.

Cinco días después, la ecografía hepatobiliar realizada muestra una vesícula biliar de paredes normales, con lumen anecoico y cálculos en su interior. La vía biliar es de calibre normal, midiendo a nivel del colédoco 5 mm. El hígado se visualiza de tamaño ligeramente disminuido, de predominio lóbulo derecho. Para descartar un proceso infeccioso a nivel hepático se realizaron los exámenes para detectar el antígeno de superficie de Hepatitis B y el resultado fue negativo, la detección de anticuerpos IgM contra el citomegalovirus (CMV) fue negativa y la de anticuerpos VCA-IgM contra el virus Epstein Barr (EBV) fue negativa. También se hizo una prueba de ELISA para HIV 1-2 y esta también fue negativa (lectura de 0,407). Se considera no reactivo las lecturas menores a 1,0).



**Figura 1.** TAC con colelitiasis, sin dilatación de la vía

Para descartar un proceso neoplásico, se tomó una colangiografía endoscópica retrógrada mas papilotomía, en donde se observa que el colédoco es normal (se opacifica), pero la vesícula se llena fácilmente y tiene múltiples cálculos, uno de ellos aparentemente de tamaño grande, protruyendo hacia el conducto hepático común obstruyéndolo, por lo que se consideró la presencia de una fístula, con planeación de manejo quirúrgico urgente.

Debido a que el paciente presentó episodios de bradicardia de manera intermitente, se le realizó un electrocardiograma que mostró bradicardia sinusal, sin signos de isquemia aparente y sin otras alteraciones. El cuadro del paciente indica que debe ser manejado quirúrgicamente, pero es importante realizar un Holter EKG 24 horas, antes de ser llevado a cirugía. Esta prueba reporta un ritmo sinusal con frecuencia cardiaca media de 52 latidos por minuto, intervalos PR y QT normales, sin alteraciones isquémicas del segmento ST, y sin trastornos en la conducción AV, por lo que se decide manejo quirúrgico.

### Diagnóstico del caso

El paciente cursaba un síndrome icterico, de tipo obstructivo, ya que se reportaban cálculos en la vesícula, que causaban obliteración de la vía biliar. Es por tal razón que presentaba aumento de las bilirrubinas séricas, debido a la inadecuada excreción de estas. Asimismo, el paciente presentaba un tinte icterico generalizado, asociado a dolor en hipocondrio derecho, acolia y coluria. Conjuntamente presenta prurito generalizado, debido al depósito de bilirrubina en piel y mucosas. De acuerdo al cuadro clínico, a los resultados de los exámenes de

laboratorios y al soporte imagenológico, el síndrome que presenta el paciente es el síndrome de Mirizzi.

### Introducción

Dentro de las múltiples patologías existentes de la vía biliar se encuentran los trastornos del drenaje del árbol biliar, agrupados bajo la denominación de SM, que se originan por alteraciones de la unión cístico-coledociana debidas a procesos inflamatorios secundarios a cálculos biliares (1,2). El síndrome de compresión biliar extrínseca o SM, es una complicación rara de la colelitiasis en donde hay una obliteración del cuello de la vesícula biliar (bolsa de Hartmann) por un cálculo que causa una obstrucción mecánica extrínseca de la vía biliar y se puede presentar con fístula colecistocolédociana o sin ella, y el 80% de los pacientes con este síndrome presentan ictericia, dolor abdominal, y anomalías en los test de la función hepática (3). Ocurre en menos del 1% de los pacientes operados y la incidencia es tan sólo de 0,7 a 1,4% de las colecistectomías realizadas en la mayoría de series publicadas (2).

Es una entidad rara que se debe considerar siempre en el diagnóstico preoperatorio de un paciente con colelitiasis. Puede ser sugestivo de un SM la presencia de acalculosis en el cístico y ductos hepáticos comunes asociados con una dilatación importante del árbol biliar proximal. No se presenta con signos patognomónicos, pero cuando se diagnostica, se debe definir un manejo quirúrgico apropiado para evitar lesiones de la vía biliar y así disminuir la morbimortalidad. La colangiografía puede ayudar a demostrar la presencia de dilatación de la vía biliar, el grado de obstrucción, la localización de cálculos biliares, y el grado de inflamación alrededor de la vesícula biliar. A los pacientes con esta enfermedad se les puede ocasionar durante la práctica quirúrgica una lesión inadvertida del conducto hepático común, debido a los cambios anatómicos que pueden facilitar lesiones de la vía biliar durante la colecistectomía. El SM puede ponerse solamente de manifiesto intraoperatoriamente bajo la forma de adherencias firmes alrededor del triángulo de Calot. Además el manejo quirúrgico es difícil por la usual presencia de un intenso proceso fibrótico y una eventual comunicación entre la vesícula y el conducto hepático común (2,3,4). Anatómicamente, un conducto cístico paralelo a la vía biliar o de baja implantación predispone al SM. Una restricción causada por la compresión lateral del conducto hepático común, es un hallazgo típico colangiográfico de SM, pero que puede resultar también del carcinoma de la vesícula biliar, del carcinoma del cístico o de una adenopatía hilar.

## Historia

El argentino Pablo Luis Mirizzi (1893-1964) fue quien describió por primera vez esta patología y es en honor a este cirujano que se debe su nombre. Reportó a un paciente con el Síndrome hepático funcional con cuadros de ictericia obstructiva, atribuible a un “espasmo del esfínter del hepático”, condicionado por un cístico paralelo a la vía biliar (5-7). Actualmente, se sabe que es un estrechamiento del conducto hepático común o del colédoco secundario a una litiasis vesicular, con enclavamiento de un cálculo en el cístico o en el cuello vesicular (5). Fue hasta 1982 que McSherry propuso la denominación Síndrome de Mirizzi (SM) a esta entidad. Se trata de una rara complicación de la litiasis vesicular de larga evolución y ocurre en 0,7 a 1,4% de los pacientes sometidos a cirugía biliar por cálculos (7).

## Fisiopatología

El SM se define como un complejo anatómico-clínico, característico dentro de la patología quirúrgica biliar. La secuencia evolutiva se inicia con una colelitiasis, y la impactación de un cálculo en la bolsa de Hartmann o en el conducto cístico, dando origen a una colestasis por compresión extrínseca de la vía biliar principal (1-3). Las alteraciones de este síndrome son bien conocidas y se describe el compromiso de cuatro componentes:

1. La disposición anatómica del conducto cístico o el cuello de la vesícula de forma tal que corren paralelos al conducto hepático común.
2. La obliteración por un cálculo del conducto cístico o del cuello de la vesícula.
3. La obstrucción mecánica del conducto hepático común por un cálculo o por inflamación secundaria (8).
4. La ictericia o la colangitis (9).

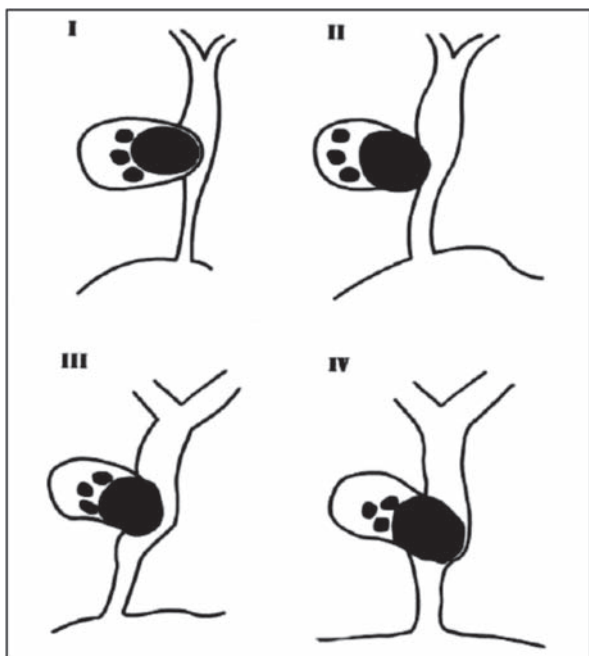
El cálculo enclavado ocasiona necrosis por presión que, con el tiempo puede evolucionar a erosión de la pared y aparición de fistulas (8). Este síndrome puede ser producido por la presencia de un cístico largo que entra en forma paralela al hepático común haciendo una formación en doble cañón, de tal forma que un cálculo que obstruya y dilate la porción distal, hará una compresión externa del hepatocolédoco. Es importante recalcar que este síndrome en pocas ocasiones es producido por una colecistitis aguda, y la condición más importante que predispone a este síndrome es, la inserción baja del conducto cístico, un cálculo impactado a nivel del cístico o nivel del cuello de la vesícula, y compresión extrínseca

por el cálculo mencionado, sobre el colédoco o hepático común (9). La frecuencia con que se presenta el SM en los casos de colelitiasis es muy variable: menor al 0,5% en los países desarrollados y alrededor de un 4-5% en los países en vías de desarrollo. La mayoría de las estadísticas reportan una frecuencia menor de 1,5%, excepto en una población mexicana con 4,7% de casos en una población de 442 pacientes. Esta disparidad de cifras se relaciona con los medios diagnósticos disponibles y la prontitud con la que se trata la patología quirúrgica de la vía biliar (2,3).

McSherry in 1982 sugirió una subclasificación del SM: *Tipo I*: el resultado de una compresión externa del hepático común causado por cálculos en el conducto cístico o en diferentes áreas de la bolsa de Hartmann y *Tipo II*: la presencia de un cálculo que ha generado erosión parcial o completa en el conducto hepático común y resultó en una fistula colecistobiliar (7). En 1989 se propuso una nueva clasificación de pacientes que presentaban SM y fistulas colecistobiliares basada en el porcentaje de conducto afectado: *Tipo I*: compresión externa del conducto hepático común por cálculos generalmente impactados en el conducto cístico o en el infundíbulo de la vesícula biliar; *Tipo II*: presencia de fistulas colecistobiliares con erosión y pérdida de una tercera parte del diámetro de la circunferencia de la pared del conducto hepático común; *Tipo III*: presencia de fistulas colecistobiliares con compromiso de las dos terceras partes del diámetro de la circunferencia de la pared del conducto hepático común y *Tipo IV*: presencia de fistulas colecistobiliares que envuelve completamente la circunferencia de la pared del conducto hepático común y por ende, hay completa destrucción del conducto biliar (6) (Figura 2) (Tabla 4).

El proceso inflamatorio juega un importante papel ya que promueve las adherencias de las estructuras vecinas más frecuentemente envolviendo el conducto biliar común, el duodeno y el colon. La relación del cáncer de vesícula con el SM parece ser mayor a la que presentan los pacientes con colelitiasis simple. La asociación entre Cáncer Vesicular (CV) y colelitiasis es ya conocida. El 95% de los pacientes con CV presentan colelitiasis, y en el 2% de las colecistectomías realizadas por litiasis biliar sin SM se encuentra de forma incidental un CV (7).

Los mecanismos que relacionan los cálculos y el CV no están claramente definidos, pero se postula que el proceso inflamatorio crónico y prolongado de la mucosa de la vesícula causado por los cálculos y la estasis biliar, ambos hechos muy presentes en el SM, son agentes causales



**Figura 2.** Representación esquemática de la clasificación Csendes.

del CV. Generalmente tanto los pacientes afectados de CV, como los de SM, son mayores de 70 años (4,5). Ante la presencia de una fístula colecistocolédociana (FCC) asociada a cáncer vesicular, se puede distinguir según se acompañe o no de SM. Parece que en los pacientes con SM la presión de la litiasis biliar causa la necrosis que produce la FCC; por el contrario, en los pacientes sin SM la necrosis tumoral es la causa de la FCC (10). En ninguno de los casos que se ha reportado se ha encontrado infiltración tumoral de la fístula y el CV se ha encontrado a distancia del proceso fistuloso.

La inflamación crónica de las paredes de la vesícula es usualmente encontrada en los pacientes con SM y puede tener un rol en la patogénesis del cáncer. Ha sido reportado que la incidencia de neoplasia de la vesícula en pacientes con este síndrome es significativamente alta, cerca de un 27% (10).

#### Cuadro clínico

A partir del momento en el que el cálculo se posesiona en la bolsa de Hartmann o en el conducto cístico, pueden desencadenarse diversos fenómenos como ictericia, exclusión vesicular, colecistitis aguda, fístula colecisto-coleodociana o bilio-digestiva, coledocolitiasis, colangitis y cirrosis biliar secundaria, entre otros. La

secuencia de estos signos y síntomas no siempre es lógica y ordenada, depende de la gravedad de cada complicación. De forma característica el cuadro suele ser silente y se presenta como una ictericia intermitente. Sin embargo, de acuerdo al tipo de lesión o afección que se encuentre en la vía biliar, la ictericia es generalizada y/o continua. Conjuntamente el paciente refiere acolia, es decir heces de coloración blanca, debido a la ausencia de urobilinógeno en el intestino, ya que le es imposible trasladarse a este lugar (4,5,6).

Debido a la impactación del cálculo en el conducto cístico, el paciente presenta pigmentación naranja de la orina o coluria, debido a la presencia de bilirrubina en orina y a la no conjugación de esta, por parte del hígado. El cólico biliar, la manifestación más frecuente de cualquier proceso colestásico, se caracteriza por dolor abdominal epigástrico, y con más frecuencia, en el hipocondrio derecho, que se puede irradiar a la región dorsal, finalmente asociado o no, a náuseas y vómito (5). Los pacientes pueden tener antecedentes de episodios similares, y se observa incremento en la frecuencia e intensidad de las exacerbaciones.

El dolor se produce de modo súbito, puede variar su duración y la intensidad (leve a severa), con exacerbaciones intermitentes y seguidas de reducción del dolor, sin alivio total. El dolor en hipocondrio derecho se da con bastante frecuencia en el SM, descartando coledocolitiasis exclusiva, sin un síndrome asociado. Sin embargo, la ictericia con prurito con o sin dolor abdominal sugiere colestasis; si el dolor es en epigástrico e irradiado a la espalda, se debe descartar una patología pancreática. Ante las sospechas de una neoplasia hepática, se debe hacer la valoración para descartar una entidad de que presente una sintomatología similar (9).

#### Diagnóstico diferencial

La ictericia obstructiva puede ser ocasionada por procesos benignos o malignos. Entre los benignos que pueden ocasionar un cuadro similar a este, están las siguientes patologías:

1. *Colelitiasis y colecistitis*: el síntoma principal es el dolor abdominal que se localiza en hemiabdomen superior derecho. Por la inflamación y el edema, producen obstrucción y frecuentemente cursan con ictericia leve (3).
2. *Colangitis esclerosante primaria (CEP)*: es una enfermedad hepática colestática crónica, de etio-

**Tabla 4.** Clasificación del Síndrome de Mirizzi (6,22,23)

Tipo clasificación	Csends (1989)	McSherry (1982)
TIPO I	Compresión del conducto hepático común por cálculos generalmente impactados en el conducto cístico o en el infundíbulo de la vesícula biliar.	El resultado de una compresión externa del conducto hepático común causado por cálculos en el conducto cístico o en diferentes áreas de la bolsa de Hartmann.
TIPO II	Presencia de fistulas colecistobiliares con erosión y pérdida de una tercera parte del diámetro de la circunferencia de la pared del conducto hepático común.	La presencia de un cálculo que ha generado erosión parcial o completa en el conducto hepático común y resultó en una fistula colecistobiliar.
TIPO III	Presencia de fistulas colecistobiliares con compromiso de las dos terceras partes del diámetro de la circunferencia de la pared del conducto hepático común.	
TIPO IV	Presencia de fistulas colecistobiliares que envuelve completamente la circunferencia de la pared del conducto hepático común y por ende hay completa destrucción del conducto biliar.	

logía no conocida. Se cree que es el resultado de diversos factores tales como lesiones autoinmunes, congénitas e infecciosas (bacterianas o virales). Se caracteriza por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibróticos del sistema biliar, tanto intrahepático como extrahepático, que dan como resultado la formación de estenosis irregulares del sistema ductal progresando hacia la obliteración biliar y el desarrollo de cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática (3).

3. *Pancreatitis*: la inflamación pancreática puede ser aguda o crónica y asociarse a ictericia, dolor abdominal severo e hiporexia. En pancreatitis aguda se da por el edema producido y en pancreatitis crónica, por la estenosis, secundario a la fibrosis o cicatrización que se origina.
4. *Infecciones*: dada la alta frecuencia de parasitosis en Colombia, las producidas por áscaris debe ser una etiología que debe ser tomada en cuenta en nuestro medio. El cuadro clínico se caracteriza usualmente por íleo y dolor en hipocondrio derecho, cuando esta se encuentra en la vía biliar.
5. *Los abscesos hepáticos piógenos y amebianos*: pueden producir ictericia, por obstrucción o daño hepatocelular.

6. *Divertículo duodenal*: esta entidad se asocia a ictericia por obstrucción de la papila cuando se produce diverticulitis. Se debe sospechar en un paciente icterico, con sangrado digestivo alto.

7. *Lesiones iatrogénicas*: es la lesión de la vía biliar posterior a una cirugía, esto puede traer graves consecuencias con la permanente posibilidad de cuadros de colangitis a repetición, re estenosis y que puede originar cirrosis biliar, y finalmente la muerte. La estenosis del esfínter de Oddi y las estenosis postoperatorias de la vía biliar, se manifiestan con ictericia y dolor severo en hemiabdomen superior.

8. *Traumatismos*: abdominal con lesión hepática y hemobilia que cursan con ictericia (17).

9. *Enfermedades congénitas de la vía biliar*: el cuadro de ictericia asociado a un síndrome obstructivo puede tener tres causas principales: Atresia biliar, perforación espontánea del colédoco en la unión coledococística y quistes del colédoco (9).

En cuanto a los de tipo maligno, que pueden cursar con un síndrome icterico están:

1. *Colangiocarcinoma*: es la neoplasia de las células del conducto biliar y en el 95% de los casos co-

responde a adenocarcinomas. Este es un tumor agresivo que frecuentemente se presenta como una ictericia obstructiva.

2. *Hepatocarcinoma*: constituye el 80-90% de los tumores hepáticos malignos primarios. Lo puede generar cualquier proceso que ocasione una cirrosis hepática (infección por el virus de la hepatitis C, alcohol, hemocromatosis, etc) y cursa con dolor en hemiabdomen superior e ictericia generalizada.
3. *Cáncer de la vesícula biliar*: es mas frecuente en mujeres con edad promedio de 65 años. Un 75% de los afectados presentan litiasis de la vía biliar. Se ha visto relación de esta neoplasia con presencia de pólipos en la vesícula, vesícula en porcelana, historia de contacto con productos químicos y uniones anómalas entre los sistemas pancreáticos biliares. Algunos de los síntomas y signos son ictericia, dolor en hemiabdomen superior derecho, fiebre y nauseas (5).
4. *Tumores periampulares*: corresponden a un grupo heterogéneo de tumores que se ubican en la región anatómica que les da su nombre. De acuerdo a su origen éstos pueden ser tumores de la cabeza del páncreas, de la vía biliar distal, de la ampolla de Vater o tumores duodenales los cuales pueden presentar el mismo cuadro clínico; el cáncer de páncreas es el más frecuente (5).

### Pruebas diagnósticas

El diagnóstico preoperatorio correcto de SM es complicado y es más aún, descartar la existencia de un CV asociado. En cuanto a las pruebas de laboratorio que con mayor frecuencia ayudan a enfocar el diagnóstico son la medición de las bilirrubinas séricas, que no sólo ayudan a detectar cual es la causa de la ictericia, sino que también ayudan a visualizar el tipo de cuadro que está cursando el paciente, basados en la cantidad (mg/dl) de bilirrubinas halladas en plasma y la medición de la fosfatasa alcalina que es un marcador indirecto de obstrucción de la vía biliar. La elevación de las transaminasas, se asocia a procesos hepatocelulares, es decir daño intrínseco de las células. La alfafetoproteína es un marcador tumoral, aunque no es muy específico, es de gran utilidad, al igual que el antígeno carcinoembrionario, en casos de colangiocarcinoma (17).

La radiografía simple de abdomen, señala cálculos radiopacos en la vesícula en un 15% de los casos de litiasis.

La ecografía del hígado y de las vías biliares es el primer examen solicitado, ya que determina el aumento del diámetro de la vía biliar, litiasis, imágenes de gas, líquido, colecciones, masas, etc. (13,14). La tomografía axial computarizada abdominal (TAC), con mayor resolución que la ultrasonografía, localiza más fácilmente las masas (12,15). La ecografía hepática y la TAC, no sólo no son concluyentes, sino que inducen a errores diagnósticos en un importante número de pacientes.

La CPRE se ha considerado clásicamente el procedimiento diagnóstico de elección, permite además la extracción de los cálculos del colédoco y/o la colocación de prótesis. Este es un procedimiento invasivo, que para su realización requiere de tiempos adecuados de coagulación y aplicación de antibiótico profiláctico por el riesgo de colangiti; es indicado cuando se sospecha de un proceso maligno, cuando se necesita la toma de muestras, cuando se hace una papilotomía y extracción de cálculos en pacientes con alto riesgo. Se cree que la colangiografía probablemente sustituirá en el futuro a la CPRE como método diagnóstico (11,17).

La colangiografía transparietohepática o la colangioscopia percutánea, con la cual se hace un mapeo completo de la vía biliar, junto con la biopsia es el método diagnóstico más eficaz, permite una mejor planificación quirúrgica y además permite saber preoperatoriamente, si la FCC esta infiltrada por un tumor. En los caso de malignidad, la angiografía permite saber si es necesario de una resección quirúrgica. Los estudios realizado en los que se usan isótopos, como es el caso de la gammagrafía de las vías biliares con HIDA (ácido iminodiacético), pueden ser útiles en pacientes con bilirrubina hasta 20 mg/dl, y se solicitan cuando no es posible realizar la colangiografía. Con esta prueba se evidencia el estado funcional del árbol, según el paso o no de los isótopos al duodeno (17). La determinación de CA19-9 puede ayudar al diagnóstico ya que este marcador se eleva en pacientes con enfermedades benignas que cursan con ictericia obstructiva. Se ha visto que aproximadamente el 72% de los pacientes con SM sin CV presentan valores levemente elevados, pero aquellos con SM y CV asociado presentan valores superiores a 800 UI/ml (19).

### Tratamiento

Inicialmente el tratamiento para el SM fue la cirugía abierta; los métodos de diagnósticos existentes no permitían su identificación preoperatoria y por tanto, la posibilidad de planificar una estrategia distinta a la de solucionar la ictericia obstructiva en un quirófano.



Por este motivo, los criterios no cumplieron a cavidad con la intención para la que fue diseñada la clasificación propuesta por Mirizzi o las de Mc Sherry o Csendes, correlacionar los hallazgos clínicos, anatómicos y exploratorios con un tratamiento quirúrgico adecuado y ante todo, precoz (11, 12). Actualmente, las técnicas diagnósticas y terapéuticas permiten diagnosticar y tratar el SM en fases tempranas, aumentando las posibilidades de curación, especialmente, cuando se trata de ancianos. La colangiografía magnética (CRM), el TAC helicoidal con colangiograma, la colangiopancreatografía endoscópica (CPRE), las endoprótesis biliares o la vía laparoscópica son algunas de las nuevas técnicas que permiten abordar mejor el SM (11, 17).

El tratamiento del SM clásicamente es quirúrgico, generalmente es una cirugía compleja por la difícil disección de las estructuras y hasta el momento se han propuesto los siguientes procedimientos, que dependen del desarrollo de la lesión del SM: para la lesión tipo I se hace la colecistectomía total o parcial; para la tipo II, la sutura simple del defecto y drenaje con tubo en T; para la tipo III, se puede utilizar la pared vesicular para cubrir el defecto (18) y en las lesiones más severas tipo III y IV está indicada la anastomosis biliodigestiva, generalmente hepaticoyeyunal en Y de Roux (15).

La colecistectomía parcial fue propuesta por Csendes, en el caso de cursar con lesiones tipo I y II y la sutura del defecto con coledocoplastia –utilizando el bacinete– en lesiones tipo III y en las lesiones tipo IV, propuso inicialmente las anastomosis biliobiliares. Sin embargo, por los problemas o complicaciones que surgieron, como estenosis de la vía biliar se llegó a la conclusión, que daban mayor resultado las anastomosis hepaticoyeyunales (16-17, 20). La vía laparoscópica es extremadamente compleja y arriesgada, aunque no imposible, se utilizan varias técnicas quirúrgicas para reparar la FCC como la plastia, colocación de tubo en T y hepaticoyeyunostomía (18). Se han realizado también técnicas endoscópicas (extracción de cálculos, litotricia) como terapia única en pacientes de alto riesgo quirúrgico (10).

La recomendación de efectuar una biopsia intraoperatoria de la vesícula biliar en todos los pacientes con SM, especialmente en los tipo II y con CA19-9 preoperatorio elevado, es la más adecuada. Si se confirma la existencia de un CV se puede efectuar cirugía radical en el mismo acto quirúrgico y evitar al paciente una segunda intervención, con lo que se incrementa la supervivencia y el período libre de enfermedad (20).

## Conclusiones

El SM es una rara causa de obstrucción biliar extrahepática causada por impactación de cálculos biliares ya sea la bolsa de Hartmann o la quística del conducto. La incidencia de este síndrome es baja, se presenta en menos del 1,5% de los casos, con colelitiasis. El cálculo enclavado, puede ocasionar necrosis por presión que con el tiempo, puede evolucionar a erosión de la pared y aparición de fístulas. Es importante establecer un diagnóstico correcto; para ello se debe obtener una buena historia clínica con un exhaustivo examen físico, con análisis de laboratorio indicados, estudios de imágenes (radiológicos, ecográficos, tomográficos, entre otros) y en ocasiones estudios invasivos (endoscópicos, percutáneos, biopsias, etc.) (2, 3).

El cuadro clínico clásico no es diferente a la comprobada en cualquier afección de la vía biliar principal. El diagnóstico de este síndrome es de gran importancia médica, ya que con diferentes técnicas, se puede llegar a visualizar la naturaleza litiásica de la enfermedad, la presencia o no de fístula biliobiliar o una compresión del colédoco por un cálculo alojado en el cístico, y con dilatación de las vías biliares.

La ecografía hepática y de vías biliares, al igual que la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, son las pruebas diagnósticas, que con mayor frecuencia pueden sugerir SM, por los hallazgos anatomopatológicos. El diagnóstico preoperatorio, se plantea en pocos casos con síndrome icterico, ya que se puede confundir con diversas patologías. Asimismo, el diagnóstico puede ser un hallazgo incidental, durante el procedimiento. La intervención quirúrgica es más compleja, cuando mayor sea el grado de lesión, por lo que un diagnóstico preoperatorio es fundamental para diseñar la estrategia que se va a emplear, y así evitar la lesión ductal.

El tratamiento es quirúrgico y el procedimiento a utilizarse se elige de acuerdo al tipo de lesión o grado del síndrome. En general se recomienda la colecistectomía con un eventual drenaje biliar, y finalmente plastias o anastomosis biliodigestiva de existir una lesión tipo IV.

## Agradecimientos

Agradecemos al servicio de Cirugía del Hospital de Meissen por permitir publicar este caso.

## Referencias

- Ahlawat, SK. Acute acalculous cholecystitis simulating Mirizzi Syndrome: a very rare condition. *South Med J.* 2009; 102(2):188-189.
- Betanco O, Betanco J, Bueso L. Síndrome de Mirizzi. Reporte de un caso. *Revista Medica Hondur.* 2008; 56(1):58-61.
- Safioleas M, Stamatakos M, Safioleas P, Smyrnis A, Revenas C, Safioleas C. Mirizzi Syndrome: an unexpected problem of cholelithiasis. Our experience with 27 cases. *Int Semin Surg Oncol.* 2008; 5(12):1-4.
- Waisberg J, Corona A, Walker I. Benign obstruction of the common hepatic duct (Mirizzi syndrome) diagnosis and operative management. *Arq Gastroenterol.* 2005; 42(1):13-18.
- Ramia J, Villar J, Muffak K, Mansilla A, Garrote D, Ferron J. Síndrome de Mirizzi y cáncer de vesícula. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España. *Cir Esp.* 2007; 81(2):105-6.
- Robertson A, Brian R. Mirizzi syndrome complicating an anomalous biliary tract: a novel cause of a hugely elevated CA19-9. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 19(2):167-169.
- Lai E. Mirizzi Syndrome: History, present and future development. *ANZ J Surg.* 2006; 76(4):251-257.
- Severil C, Zippi M, Baccini F, Gentile G, Bezzi M, Fiocca F, Caprilli R. Amebic Liver Abscess, Mirizzi Syndrome, and Acute Hepatic Failure. *Dig Dis Sci.* 2004; 49(2):304-307.
- Rodríguez C, Aldana G. El síndrome de compresión biliar extrínseca benigna o síndrome de Mirizzi: Experiencia de cinco años en el Hospital de San José. *Rev Colomb Cir.* 2008; 23(1):6-11.
- England R, Martin D. Endoscopic management of Mirizzi's syndrome. *Gut.* 1997; 40:272-276.
- Xeroulis G, Davies W. Mirizzi Syndrome: A Review of the Literature. *Kuwait Med J.* 2006; 38(1): 3-6.
- Aydin U, Yazic P, Özsan S, Ersoz G, Özutem O, Zetyunlu M, Coker A. Surgical management of Mirizzi syndrome. *Turk J Gastroenterol.* 2008; 19(4): 258-263.
- Foley W, Quiroz F. The Role of Sonography in Imaging of the Biliary Tract. *Ultrasound Q.* 2007; 23(2):123-135.
- Parulekar SG. Transabdominal sonography of bile ducts. *Ultrasound Q.* 2002; 18(3):187-202.
- Shah O, Manzoor A, Mehmood A, Nazir A. Management of Mirizzi Syndrome: A new surgical approach. *ANZ J Surg.* 2001; 71(7):423-427.
- Samaniego C, Sanabria V, Filartiga A. Experiencia en tratamiento del Síndrome de Mirizzi: Mirizzi Syndrome. *Rev Chil Cir.* 2006; 58(4): 276-280.
- Sánchez J, Cabezali R, Monsalve E, Soriano P, Moreno N. Nuevas posibilidades diagnósticas y terapéuticas en el síndrome de Mirizzi. Fundación Hospital de Calahorra. *An Med Interna (Madrid).* 2007; 24(7):281-284.
- Vezakis A, Davides D, Birbas K, Ammori BJ, Larvin M, McMahon MJ. Laparoscopic Treatment of Mirizzi Syndrome. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2000; 10(1):15-18.
- Sánchez M, Gomes H, Marcus E. Elevated CA 19-9 levels in a patient with Mirizzi Syndrome: Case Report. *South Med J.* 2006; 99(2):160-163.
- Waisberg J. Cholecystectomy in patients with Mirizzi Syndrome: A Formidable Challenge. General Surgery Department, Hospital do Servidor Publico Estadual de São Paulo. Brasil. *South Med J.* 2009; 102(2): 130.
- Schafer M, Schneiter R, Krahenbuhl L. Incidence and management of Mirizzi syndrome during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2003; 17(1):1186-1190.

## QUISTE DE COLÉDOCO. REPORTE DE CASO

ANGÉLICA P. GONZÁLEZ C.<sup>1\*</sup>, LILIANA G. GUZMÁN M.<sup>1</sup> Y JAIME RINCÓN D. MD.<sup>2</sup>

### Resumen

El quiste de colédoco es una dilatación de los conductos intra y extra hepáticos. Es una enfermedad poco frecuente y aunque este tipo de patologías se evidencian en la infancia, un pequeño porcentaje se desarrollan en la edad adulta, principalmente en mujeres orientales, en quienes se manifiesta como un cuadro clínico de patología biliar, pancreática o neoplásica. Su etiología no es muy clara y para el diagnóstico es necesario apoyarse en estudios imagenológicos como la colangiografía y en exámenes paraclínicos. En cuanto a su tratamiento, en todos los casos la indicación es quirúrgica dado el riesgo de desarrollar malignidad. En este artículo se presenta un caso clínico que muestra una de las tantas formas de presentación de esta patología, junto con una breve descripción del tema y un análisis comparativo entre el manejo instaurado a este paciente y lo descrito en la literatura.

**Palabras clave:** conducto colédoco, ictericia, mujeres, bilirrubina

## CHOLEDOCHAL CYST. REPORT OF A CASE

### Abstract

The Choledochal cyst is a dilation of the intrahepatic and extrahepatic conduits. It is an infrequent illness and although its manifestations usually occur in early childhood, a small percentage of the illness develops in adulthood, specially affecting oriental women in whom biliar pathology, pancreatic pathology or neoplastic pathology is manifested. Its etiology is unknown and for diagnosis it is necessary to use imagenologic studies such as magnetic resonance cholangiography and paraclinical tests. The recommended treatment is surgery due to the risk of developing malignancy. This article presents a clinical case that shows one of the many forms of presentation of this condition, along with a brief description of the topic and a comparison between the management of this particular patient to what is described in the literature.

**Key words:** Choledochal duct, jaundice, women, bilirubin

### Introducción

El quiste de colédoco no es en realidad un quiste de la vía biliar, es una dilatación congénita segmentaria de los conductos de la vía extrahepática que en algunas ocasiones compromete la vía intrahepática (1). Las primeras descripciones del quiste de colédoco fueron hechas por Vater en 1723. El primer caso bien documentado de este tipo de quiste fue reportado por Douglas en 1852 en una joven de 17 años y en Latinoamérica, el primer caso fue presentado por el Dr. Jacobo Vásquez en

1961 en un congreso de cirugía realizado en Venezuela (5-11). Se presenta principalmente en mujeres orientales con una prevalencia de 4:1 y una incidencia de 1/200.000 habitantes (2). La enfermedad se presenta típicamente en la infancia, el 25% de los pacientes son diagnosticados durante el primer año de vida, el 60% antes de los diez años y sólo se presenta en un 8% en personas adultas. (1). El cuadro clínico clásico es ictericia, sensación de masa y dolor, se presenta en 24 % de todos los pacientes siendo mucho más frecuentes el

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Médico especialista en Cirugía General, Docente Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: [angiepaola31@gmail.com](mailto:angiepaola31@gmail.com). Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 N° 49-00, 4° piso, Bogotá, Colombia. Fax: 6403664.

dolor abdominal y la ictericia. (4-13). Se ha descrito que en la edad adulta, las manifestaciones más frecuentes son ictericia aislada, colangitis, litiasis intraquística, pancreatitis y neoplasia coledocal (3) y en los pacientes menores de seis meses, se observa solamente ictericia entre la primera y tercera semana de vida (4).

La etiología de esta patología aún no es muy clara; actualmente se sugieren varias hipótesis: una de ellas plantea la existencia de una dilatación congénita del colédoco en forma de quiste donde se pueden almacenar hasta dos litros de bilis, permitiendo evidenciar ocasionalmente una hepatomegalia y un conducto hepático más largo que el otro acompañado de colangitis con exudado, formando así la pared del quiste, la cual se cree es carente de una capa muscular y elástica que permite la acumulación de bilis; ésta malformación permite que el quiste formado haga un proceso de inflamación crónica dentro del conducto del colédoco (5). Otra teoría sugiere que existe una variedad anatómica en la unión biliar-pancreática, formándose un conducto común recto o la presencia de una inadecuada inserción con el conducto pancreático a una distancia inapropiada de la ampolla de Váter, esta variante anatómica genera pérdida de las relaciones que existen en el esfínter entre la unión pancreato- biliar, produciendo reflujo de jugo pancreático en el conducto biliar común (5-6). Otras hipótesis apuntan a anomalías anatómicas en la inervación de la vía biliar extrahepática (7).

Teniendo en cuenta la etiología, se plantea una clasificación basada en la propuesta hecha por el Dr. Todani en 1977 (6):

- **Tipo I:** Dilatación quística del conducto hepático común. Variantes: dilatación fusiforme o cilíndrica del conducto (Es el quiste más común).
- **Tipo II:** Malformación diverticular del conducto hepático común y la otra parte de las vías biliares permanecen dentro de los parámetros normales.
- **Tipo III:** Coledococèle.
- **Tipo IV:** Dilatación de la vía biliar intra y extrahepática. Se puede presentar: A. Múltiples quistes tanto en conductos intra y extrahepático y B. Quistes múltiples en el conducto extrahepático.

- **Tipo V:** Dilatación de la vía biliar intrahepática, también conocida como la enfermedad de Caroli.

Como tratamiento se hace una resección completa y reconstrucción de la vía biliar, unos de los métodos más utilizados es la reconstrucción con hepaticoyeyunostomía en Y de Roux, lo que permite que la bilis se drene al intestino (8). En este artículo se muestra un caso clínico donde se evidencia una de las formas de presentación de esta patología, junto con una breve descripción del tema y un análisis comparativo entre el manejo instaurado a este paciente y lo descrito en la literatura.

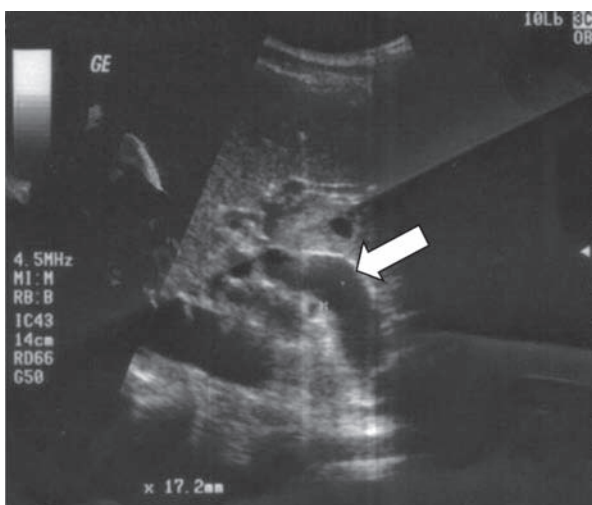
### Presentación del caso

Paciente masculino de 30 años quien había presentado durante los anteriores seis meses, quince episodios de dolor epigástrico irradiado a hipocondrio derecho, tipo ardor, intensidad subjetiva 8/10, intermitente, que se intensificaba con la ingesta de comidas, asociado a episodios eméticos de contenido biliar y náuseas. El paciente refiere mejoría después de dos días de inicio de los síntomas por lo que nunca acudió a una entidad de salud. En esta ocasión el paciente ingresa al servicio de urgencias del hospital de Meissen, por un cuadro similar al anterior acompañado de fiebre no cuantificada, ictericia generalizada y coluria. Como antecedente de importancia es que tres de los familiares del paciente murieron por alteraciones hepáticas idiopáticas. En el examen de ingreso se registran signos vitales estables, con notable ictericia en piel y mucosas y leve dolor en epigastrio, niega otro tipo de sintomatología.

De los exámenes paraclínicos se pudo observar (tabla 1): un hemograma que reportó leucocitosis con predominio de neutrofilos; la bioquímica sanguínea reportó hiperbilirrubinemia con predominio de la indirecta, además de la elevación de la fosfatasa alcalina y las transaminasas; el parcial de orina mostró urobilinógeno elevado y la prueba de antígeno de superficie para hepatitis B descartó una patología hepática de origen infeccioso. Se prosiguió a realizar una ecografía hepatobiliar (imagen 1) que revela dilatación del colédoco sin presencia de litos en su interior junto con una vesícula distendida e imagen hiperecoica lo que sugiere diagnóstico de colelitiasis y dilatación del colédoco.

**Tabla 1.** Exámenes paraclínicos

Examen	Ingreso	Pos CPRE
Recuento blancos (mm <sup>3</sup> )	14,39	4,93
Recuento rojos (mm <sup>3</sup> )	5,42	4,96
Recuento neutrófilos %	86,9	64,7
ASAT (U/ml)	145	149
ALAT (U/ml)	123	142
Fosfatasa alcalina (U)	213	266
Bilirrubina total (mg/ml)	2,22	1,38
Bilirrubina directa (mg/ml)	0,55	0,59
Bilirrubina indirecta (mg/ml)	1,670	0,79
Ag hepatitis B (ng/ml)	0,409	
Amilasa (U)	122	146
Urobilinogeno en orina(mg/L)	15	
Bilirrubina en orina (mg/ml)	12	

**Figura 1.** Ecografía hepatobiliar que muestra dilatación del colédoco

Según el anterior resultado se recomendó realizar CPRE (colangiopancreatografía endoscópica retrograda) para determinar la etiología de la dilatación del colédoco, la cual fue realizada dos días después. Se observó dilatación del colédoco proximal y del hepático común junto con estrechés del tercio distal y medio del colédoco, se recaló la ausencia de cálculos y con la fluoroscopia se observó que no hay un adecuado drenaje del medio de contraste por lo que se planteó la impresión diagnóstica

de quiste del colédoco. Una semana después, se realizó colangiografía y se identificó una área de estenosis en el conducto biliar común con la vía biliar intra extra hepática dilatada junto con colelitiasis. Basados en estos resultados se programó al paciente a cirugía para realizar una hepaticoyeyunostomía y colecistectomía.

## Discusión

Los quistes de conductos biliares es una patología poco frecuente. La forma clínica de presentación en niños difiere a la de los adultos, ya que en los adultos se suele presentar con clínica aguda biliar o pancreática (14). Como se observó en este caso clínico, el paciente ingresó al hospital por una sintomatología netamente aguda, con características de cuadro biliar, que se había manifestado seis meses atrás. Es muy raro que la primera manifestación clínica de un quiste del colédoco se presente en la edad adulta si se tiene en cuenta que esta patología es congénita y sus primeras manifestaciones son en la niñez (15), siendo consistente con una anomalía de la unión biliopancreática, dada por la formación de un largo conducto común a ese nivel, junto con una dilatación segmentaria congénita de la vía intrahepática y en algunas ocasiones extrahepática (1,3,15). Tan sólo el 8% de los pacientes son adultos con sintomatología primaria de quiste (1); cabe recalcar que el paciente de éste caso es parte de este pequeño porcentaje. Además, se observa en la ecografía hepatobiliar la gran dilatación del colédoco que este paciente presenta, y en la colangiografía se observaron dilataciones tanto intrahepáticas como extrahepáticas sin presencia de formación quística (figura 1), hechos que concuerdan con lo descrito por Babbit et al. (15). Se debe resaltar que la no existencia de una formación quística observada en la colangiografía no descarta el diagnóstico formulado, pero es necesario observar dilataciones (1).

En algunas ocasiones los quistes de los conductos biliares se inician en forma de colangitis o pancreatitis aguda, o como neoplasia. Los quistes coledocales que se inicien con una colangitis aguda y con signos de gravedad inicial pueden ser tratados inicialmente con un drenaje biliar externo (16), luego se recomienda realizar una colangiografía ya que es la prueba no invasiva de elección para el estudio del árbol biliar. La CPRE tiene una función más terapéutica que diagnóstica (10). Después de la CPRE se logra una evolución clínica favorable y luego se hace la resección definitiva del quiste.

En todos los trabajos revisados sobre este tema, se reporta que el tratamiento de elección es la resección del quiste, con hepaticoyeyunostomía (8-9), debido a que se

minimiza los riesgos de pancreatitis y además, se evita su evolución hacia tumor (14). Algunos casos de quistes tipo III (principalmente los quistes pequeños), pueden beneficiarse del tratamiento endoscópico (con esfinterotomía), ya que tienen un riesgo bajo de malignidad. En cuanto al tipo V (enfermedad de Caroli), cuando es diagnosticada, los pacientes se benefician si se les realiza hepatectomía parcial con hepaticoyeyunostomía (3-12). Basados en los reportes de la literatura y en experiencia quirúrgica de los cirujanos, se programó al paciente para realizar hepaticoyeyunostomía.

## Conclusiones

Aunque esta patología es poco frecuente en la población, la presentación clínica de los quistes de los conductos biliares del adulto es común en los procesos del árbol biliopancreático; por lo tanto, el diagnóstico se debe basar en estudios imagenológicos y paraclínicos. Una vez se ha hecho el diagnóstico, es recomendable extraer quirúrgicamente el quiste debido al alto grado de malignidad que puede presentar, y la técnica quirúrgica más recomendada es la hepaticoyeyunostomía y se debe hacer el seguimiento del paciente por medio de la colangiografía.

## Agradecimientos

Agradecemos al servicio de Cirugía del Hospital de Meissen por permitir publicar este caso.

## Referencias

1. Chungara J, Jove N, Guerrero S. Quiste de Colédoco: Presentación de dos Casos. *Rev Soc Bol Ped*. 1999; 38(1):15-17.
2. Atkinson H, Fischer C, de Jong C, Madhavan K, Parks R, Garden O. Choledochal cysts in adults and their complications. *HPB (Oxford)*. 2003; 5(2):105-10.
3. Altet J, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, García-Borobia FJ, Frago R, Figueras J, Torras J, Jorba R, Valls C. Quistes de los Conductos Biliares del Adulto: Estrategia Quirúrgica. *Cir Esp*. 2008; 84(5):256-61.
4. Rodríguez-Ordueña S, García R, Prieto Ortiz. Quistes del Colédoco: Experiencia Institucional, Clínica del Niño. *Revista Colombiana Cirugía*. 1999; 14(2).
5. Spinetti D, Concho H, Ramírez N, Briceño Y. Quistes del Colédoco en Adultos: Estudio de dos casos y revisión de la literatura. *Med-ULA*. 1993; 2(1):3-15.
6. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Classification, operative procedures and review of thirty seven cases including cancer arising from choledochal cysts. *Am J Surg*. 1977; 134:263-9.
7. Arroyo-Martínez L., Montero-Carvajal R. Ayi-Wong J. Quiste del colédoco como causa de dolor abdominal: Revisión de un caso y bibliografía. *Acta Med Costarric*. 2004; 46(3):149-151.
8. De Vinatea J, Villanueva L, Gonzales L, Díaz V. Manejo laparoscópico de un quiste de colédoco, incluyendo mucosectomía. *An Fac Med Lima*. 2007; 68(1):61-66.
9. Rafecas A, Altet J, Frago R. Quistes de los conductos biliares del adulto: estrategia diagnóstica y terapéutica. *Rev Clin Esp*. 2004; 204:369-71.
10. Mansilla A, Ferrón A, García C, Garrote D, Ramia J, Villar-del-Moral J. Enfermedad de Caroli monolobar asociada a hepatolitiasis. *Cir Esp*. 2004; 75:46-7.
11. Brunicardi C, Andersen DK, Billiar TR. Schwartz, Principios de cirugía, tomo II. 7ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000; 1526-1527.
12. Tanaka M, Shimizu S, Mizumoto K, Yokohata K, Chijiwa K, Yamaguchi K, Ogawa Y. Laparoscopically assisted resection of choledochal cyst and Roux-en-Y reconstruction. *Surg Endosc*. 2001; 15:545-52.
13. De Vinatea J. Quiste de colédoco: Antigua enfermedad, nuevas propuestas. En: Jaramillo A, Kuon R. *Tratado de Cirugía Pediátrica*. Lima: Concytec/Ralph Kuon/Infarmasa; 2005. p. 364-70.
14. Nagorney DM, McIlrath DC, Adson MA. Choledochal cysts in adults: clinical management. *Surgery*. 1984; 96(4):656-663.
15. Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, Boitnott JK, Cameron JL. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg*. 1994 Nov; 220(5):644-52.
16. Chaudhary A, Dhar P, Sachdev A. Reoperative surgery for choledochal cysts. *Br J Surg*. 1997; 84(6):781-4.

## CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES ESTADIO IVb. REPORTE DE CASO

KAREN D. NAVARRO P.<sup>1</sup>, NÓRIDA T. NÚÑEZ G.<sup>1</sup> Y JAIME RINCÓN D., MD.<sup>2</sup>

### Resumen

A pesar de su baja incidencia, el carcinoma de tiroides es el cáncer endocrino más frecuente y cada vez es mayor el número de casos diagnosticados, hecho que se relaciona por una parte con el aumento de la radiación medioambiental, y por otra, con el surgimiento de nuevas herramientas diagnósticas que permiten su detección de manera más precoz. En este artículo se presenta el caso de una paciente de 81 años de edad con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides no tratado de varios años de evolución, quién consulta por disnea y disfagia para sólidos, ocasionadas por el compromiso local del avanzado estado tumoral, y se pretende resaltar la importancia de diagnosticar tempranamente el carcinoma tiroideo e instaurar de manera oportuna el tratamiento con el fin de disminuir la morbimortalidad de este tumor, que en términos generales es de buen pronóstico. También se revisarán los tipos más frecuentes de carcinoma tiroideo, la prevalencia y el manejo.

**Palabras clave:** carcinoma papilar, tiroides, bocio.

## PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID STADIUM IVb. REPORT OF A CASE

### Abstract

Despite its low incidence, the thyroid carcinoma is the most frequent endocrine cancer with increasing number of diagnosed cases. This is related firstly, to the increase of the environmental radiation (one of the main risk factors), and secondly, to the development of new diagnostic tools that allows the detection of the disease at an early stage. This article reports a case of an 81 years old patient with diagnosis of untreated papillary thyroid carcinoma with many years of evolution, who consults for dyspnea and dysphagia for solid food, caused by the local compromise of the advanced tumoral stage. The aim of this article is to stand out the importance of an early diagnosis and treatment of the thyroid carcinoma with the purpose of decreasing the morbidity and mortality of this tumour, which in general terms has a good prognosis. This article reviews the most frequent types of thyroid carcinoma, their prevalence and the management.

**Key words:** Papillary carcinoma, thyroid, goiter.

### Introducción

Los carcinomas de tiroides son relativamente raros; sin embargo, su incidencia ha aumentado en los últimos años. En Estados Unidos se reportaron aproximadamente 3,6 casos por 100.000 habitantes en 1973 y en el 2002, 8,7 casos por 100.000 habitantes (1). Este aumento en el número de casos probablemente está

relacionado con el aumento de la radiación medioambiental, uno de los principales factores de riesgo, y con el surgimiento de nuevas técnicas de diagnóstico que hacen posible la detección temprana de la enfermedad. La mayoría de carcinomas de tiroides ocurren en mujeres, en una proporción de 2,5:1 respecto a los hombres y generalmente se diagnostican alrededor de la cuarta o quinta décadas de la vida; pueden aparecer en edades

<sup>1</sup> Estudiante VII Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> Docente Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

\* Correspondencia: Karen Navarro [kren97@hotmail.com](mailto:kren97@hotmail.com). Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3a N° 49-00, 4° piso, Bogotá, Colombia. Fax: 6403664.

tempranas, los cuales están relacionados con síndromes hereditarios tales como la neoplasia endocrina múltiple tipo 2, en donde es más frecuente el carcinoma tiroideo de histología medular (2,3).

Diversos factores genéticos y medioambientales están implicados en la etiopatogenia de la enfermedad, de los cuales la radiación es el principal factor predisponente y ha sido ampliamente documentado; tal es el caso de los sobrevivientes a los ataques nucleares de Hiroshima y Nagasaki en quienes se ha encontrado una relación lineal dosis-respuesta entre la exposición a la radiación nuclear y la aparición de enfermedad tiroidea; de igual forma, en pacientes adultos expuestos a bajas dosis de radiación durante la infancia como adyuvante en el tratamiento de la *Tinea capitis*, se ha encontrado alta incidencia de este tipo de cáncer (4,5).

### Presentación del caso

Paciente femenina de 81 años de edad natural y procedente de Bogotá, traída por familiares por presentar cuadro clínico de tres meses de evolución de disnea y disfagia progresiva para sólidos y en los últimos días, para líquidos. Como antecedente de importancia se encuentra la aparición de masa cervical a nivel de glándula tiroidea hace aproximadamente 20 años de crecimiento progresivo; se le hizo una biopsia hace seis años y el resultado histológico fue carcinoma papilar de tiroides con componente anaplásico, el cual no ha recibido ningún tipo de tratamiento hasta la fecha por voluntad de la paciente. Como otros antecedentes patológicos refiere cáncer de cuello uterino hace 35 años tratado con histerectomía y radioterapia (no se precisa dosifi-

cación) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica por exposición a humo de leña de 15 años de evolución en manejo con Bromuro de Ipratropio; niega antecedentes familiares de cáncer. Al interrogatorio refiere pérdida de peso involuntaria no cuantificada evidente desde hace cinco años.

Al examen físico de ingreso se encontraba en regulares condiciones generales, signos vitales dentro de límites normales, cuello con movilidad limitada por bocio grado 4 según clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y masa dependiente de glándula tiroidea de consistencia pétreo, no móvil, adherida a planos profundos, con ulceración a nivel anterior aproximadamente de 3 x 2 cm con secreción purulenta intermitente. Se observaba edema, calor, rubor y tumefacción alrededor de la úlcera y disfonía (Figura 1). El cuadro hemático de ingreso mostró 4480 leucocitos por  $\text{mm}^3$  con 85% de neutrófilos y 12% de linfocitos, hematíes  $2,95 \times 10^6$  por  $\text{mm}^3$  con hemoglobina de 9,3g/dl, hematocrito 27%, volumen corpuscular medio de 93,6 fl, concentración de hemoglobina corpuscular media de 33,7 pcg, y plaquetas de 78000 por  $\text{mm}^3$ .

Se solicitó ecografía cervical para establecer colección a nivel de la masa cervical, la cual mostró bocio tiroideo multinodular con celulitis y pequeña colección tipo absceso; las medidas de la glándula tiroidea fueron: lóbulo derecho 70,8mm x 85,5mm x 92,7mm en sus ejes transversal, céfalo caudal y anteroposterior y lóbulo izquierdo: 70,4mm x 88,3mm x 94mm en los mismos ejes.

Se realizó tomografía de cuello contrastada con el fin de establecer el compromiso tumoral de estructuras



Figura 1. Bocio grado 4 en paciente femenina de 81 años de edad, en relación a carcinoma de tiroides de 20 años de evolución.



vecinas y establecer el estadiaje del tumor para plantear el manejo; esta imagen mostró especialmente en región infrahioidea lateral izquierda, una gran masa sólida extensamente necrótica, de medidas 11 x 8 x 10 cm, con comportamiento invasivo hacia la pared lateral izquierda de la hipofaringe (donde se observó oclusión importante de la vía aérea), con compresión e invasión del segmento adyacente del esófago, desplazando hacia la derecha y hacia adelante la región glótica e infraglótica de la laringe, así como a la tráquea e interponiéndose entre la tráquea y el esófago incluso por debajo del nivel de la horquilla esternal, en donde nuevamente comprime esófago, desplazamiento del espacio carotideo izquierdo hacia afuera y atrás (invadiendo a la altura del hioides), obstruyendo el tercio inferior de la vena yugular interna correspondiente. Se describieron tres adenomegalias metastásicas de 12 mm de diámetro en tercio inferior de cadena yugular interna, en región paraesofágica derecha y paratraqueal baja, no adenomegalias contralaterales (Figura 2). Se realizaron estudios de extensión para determinar metástasis en otros órganos los cuales fueron negativos, se estadificó el tumor según la clasificación TNM como carcinoma papilar de tiroides T4bN1M0.

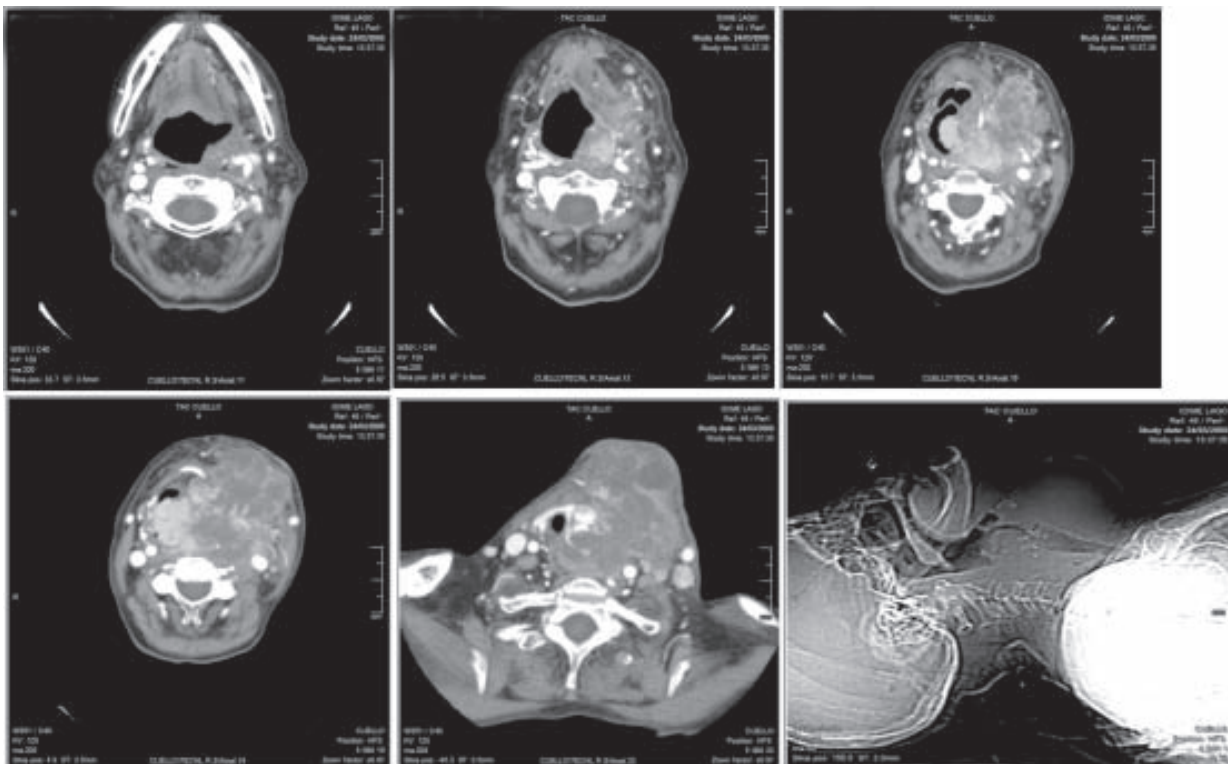
## Carcinoma de Tiroides

Alrededor del 90-95% de los carcinomas tiroideos corresponden a tumores bien diferenciados originados a partir de células foliculares. Histológicamente se clasifican en papilar, folicular o de células de Hürthle, medular y anaplásico, siendo el carcinoma papilar la forma más frecuente de presentación, alrededor del 81% de todos los casos (Tabla 1) (6).

**Tabla 1.** Clasificación histológica del carcinoma tiroideo y distribución porcentual de su prevalencia

Tipo histológico	Porcentaje de casos
Carcinoma papilar	81%
Carcinoma folicular	14%
Carcinoma Medular	3%
Carcinoma Anaplásico	2%

Una vez confirmado histológicamente el carcinoma tiroideo debe ser estadificado, clásicamente se utiliza



**Figura 2.** Imágenes TAC cuello contrastado en paciente con carcinoma papilar de tiroides con componente anaplásico T4b, N1, MX.

el sistema TNM (**T**: tamaño del tumor, **N**: afectación o no de los ganglios linfáticos regionales, **M**: presencia o no de metástasis) de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) que además de considerar factores propios del tumor considera la edad del paciente como factor pronóstico (Tabla 2) (7).

### Carcinoma Papilar

El carcinoma papilar es la forma más común de carcinoma tiroideo, se presentan aproximadamente 20000

casos anuales en los Estados Unidos (8); en su patogénesis intervienen factores ambientales y genéticos dentro de los cuales se destacan el reordenamiento en los receptores tirosin cinasa RET o NTRK1 que traducen las señales extracelulares para el crecimiento y diferenciación celular, mutaciones en el gen RAS y mutaciones activantes en el oncogen BRAF, cuyo papel como marcador diagnóstico ha cobrado importancia especialmente en la diferenciación de nódulos tiroideos con potencial maligno, cuando la biopsia por aspiración con aguja fina, no proporciona la orientación necesaria

**Tabla 2.** Clasificación TNM del carcinoma tiroideo y estadificación

Fase del tumor	Características
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Diámetro de 2cm o menos
T2	Tumor mayor a 2 cm pero no mayor a 4cm
T3	Tumor mayor a 4cm limitado a la tiroides o con extensión extratiroidea mínima.
T4a	Tumor de cualquier tamaño que traspasa la cápsula, invade tejido blando subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.
T4b	Tumor invade fascia paravertebral o rodea arteria carótida o vasos mediastínicos. Todos los tumores anaplásicos son considerados T4b.
TX	Tamaño de tumor primario desconocido
N0	Sin evidencia de metástasis linfáticas
N1	Metástasis regionales
N1a	Metástasis al nivel IV (pre o paratraqueal, prelaríngeo o linfonodos delbianos)
N1b	Metástasis unilateral, bilateral, cervical contralateral o linfonodos mediastínicos superiores.
NX	Ganglios linfáticos no evaluados
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
MX	Metástasis a distancia no evaluadas

Estadio	Paciente < 45 años	Paciente > 45 años
Estadio I	Cualquier T, N o M0	T1, N0, M0
Estadio II	Cualquier T, N o M1	T2, N0, M0
Estadio III		T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0 T4, N0, M0 T4a, N1a, M0
Estadio Iva		T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Estadio IVb		T4b, cualquier N, M0
Estadio IVc		Cualquier T, N, M1

para establecer conducta quirúrgica. Clínicamente la mayoría de carcinomas papilares se presentan como nódulos asintomáticos, aunque la primera manifestación puede ser una masa en un ganglio cervical; por otra parte, la difusión de la ultrasonografía ha permitido el reconocimiento cada vez más temprano de lesiones pequeñas; tal es el caso de microcarcinomas tiroideos, tumores menores a un cm generalmente papilares, cuyo diagnóstico se limitaba al incidental en procedimientos quirúrgicos por otros trastornos tiroideos (9-11).

Los carcinomas papilares pueden ser lesiones únicas o múltiples, estas últimas asociadas a mayor riesgo de metástasis, persistencia después del tratamiento instaurado y recurrencia regional por lo cual su tratamiento debe ser más agresivo. Las metástasis por lo general ocurren tempranamente por vía linfática, e infrecuentemente a órganos distantes como pulmón y hueso. Debido a este comportamiento, la sobrevida de estos pacientes con un tratamiento adecuado es buena, llegando a ser del 87,7-96% a diez años (8,12,13).

### Carcinoma Folicular

Asociado frecuentemente a deficiencia de yodo en la dieta; clínicamente se presenta como un nódulo indoloro y lentamente progresivo. Se considera que la sobrevida en estos pacientes a diez años con un tratamiento adecuado y temprano es de 69-87%; sin embargo, se ha identificado un aumento significativo del riesgo de desarrollar metástasis tempranas por vía hematológica a órganos como pulmón, hueso, cerebro, piel y glándulas suprarrenales, lo cual disminuye la sobrevida a menos de 20% en un periodo de diez años (13-15).

### Carcinoma Medular

Asociado a mutaciones en el gen RET de las células parafoliculares o células C de tiroides y secretoras de calcitonina; en el 80% de los casos son esporádicos y en el resto se relacionan con síndromes hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Clínicamente tienen manifestaciones relacionadas con efecto de masa tales como disfagia o disfonía, en otros casos las manifestaciones clínicas son derivadas de síndromes paraneoplásicos. La supervivencia de estos pacientes a diez años con el tumor confinado en la glándula tiroidea es mayor del 95%, si ha invadido tejidos vecinos es del 75% y desciende hasta un 40% si el tumor presenta metástasis a distancia, las cuales se presentan de forma temprana y principalmente por vía linfática hacia los ganglios regionales y posteriormente a órganos como

hígado, huesos y parénquima pulmonar; es por esto que pacientes con mutaciones en el gen RET pueden ser sometidos a tiroidectomía profiláctica para evitar el desarrollo del carcinoma medular (16,17).

### Carcinoma Anaplásico

Morfológicamente el carcinoma anaplásico es indiferenciado, en su patogénesis están implicados entre otros factores mutaciones comúnmente en el gen p53 y en el gen BRAF; se cree que estos tumores derivan de neoplasias tiroideas preexistentes bien diferenciadas como el carcinoma papilar aunque pueden originarse *de novo*. Por lo general presenta síntomas cuando se encuentra en fases avanzadas, cuando ya se han desarrollado metástasis por vía linfática y hematológica a pulmón y hueso (aunque en raras ocasiones puede comprometer hígado y cerebro); además, este tipo de tumor se caracteriza por presentar un elevado riesgo de recurrencia local. Debido a todo lo anterior, el carcinoma anaplásico es considerado altamente agresivo y fatal, con una sobrevida a cinco años del 50% o incluso menor (18,19).

### Diagnóstico

Se estima que aproximadamente del 5 al 10% de los nódulos tiroideos corresponden a cáncer; es importante tener en cuenta que se debe sospechar especialmente de aquellos mayores a un cm o menores cuando hay factores de riesgo como historia de irradiación en cabeza y cuello o historia familiar de carcinoma tiroideo. Ante la presencia de un nódulo en la región de la tiroides se debe tener en cuenta la realización de una historia clínica completa dirigida a establecer factores de riesgo y un examen físico en el cual se determine el tamaño nodular e identifique otros hallazgos físicos sugestivos de malignidad tales como parálisis de las cuerdas vocales, linfadenopatías cervicales y fijación del nódulo a tejidos profundos. Las recomendaciones de la Asociación Americana de Tiroides, para los pacientes con nódulos mayores a un cm, es que debe realizarse medición de TSH en suero; si estos niveles son bajos se debe realizar gammagrafía tiroidea para establecer si el nódulo es funcionante o no (nódulos calientes o fríos respectivamente), estos últimos con mayor asociación a malignidad; sin embargo, el procedimiento de elección para la evaluación de los nódulos tiroideos es la biopsia por aspiración con aguja fina, la cual puede arrojar uno de los siguientes cuatro resultados:

1. *No diagnóstico*: ocurre especialmente cuando los nódulos tienen componente quístico, la reco-

- mendación más fuerte en este caso va dirigida a la realización de escisión quirúrgica.
2. *Malignidad*: deben ser sometidos a cirugía.
  3. *Citología indeterminada*: se encuentra en un 15-30% de los reportes, se debe considerar realizar gammagrafía tiroidea en caso que no se haya realizado aún, en caso de ser un nódulo no funcional se debe considerar lobectomía o tiroidectomía; sin embargo, si la lectura del reporte es “sospechoso de carcinoma papilar o de células de Hürthle”, la gammagrafía no es necesaria y se recomienda lobectomía o tiroidectomía sin otro examen previo.
  4. *Benigno*: debe realizarse seguimiento clínico, se han reportado hasta un 5% de falsos negativos mediante este método.

La ecografía tiroidea está indicada en casos de tiroides multinodular donde se pretende establecer el nódulo dominante e identificar características de malignidad tales como microcalcificaciones, hipoeogenicidad dentro de un nódulo sólido e hipervascularidad intranodular. La biopsia por aspiración con aguja fina debe realizarse en los nódulos dominantes (20).

## Tratamiento

El carcinoma de tiroides puede ser abordado de diferentes maneras según las características clínicas del paciente y el tipo histológico del tumor. Una vez determinado esto, se individualiza el tratamiento el cual puede ser único o una combinación entre cirugía, yodo radiactivo, terapia con hormona tiroidea, radiación externa y quimioterapia. Las metas del tratamiento son: remover el tumor primario aquel que se ha extendido a través de la cápsula y que ha comprometido nódulos linfáticos cervicales, minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento, el riesgo de recurrencia y enfermedad metastásica (20-22).

En cuanto al tratamiento quirúrgico se han descrito varias técnicas, entre ellas la lobectomía y la tiroidectomía total, siendo esta última la indicada en carcinomas primarios de tiroides mayores a un cm, en nódulos tiroideos contralaterales, en metástasis regionales o a distancia, en personas con historial de radiación en cabeza y/o cuello e historia familiar en primer grado de carcinoma tiroideo diferenciado y en personas mayores de 45 años ya que en este grupo etáreo se ha observado una tasa elevada de recurrencia. Las metástasis en nódulos linfáticos regionales se presentan en un 20-90% de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides al momento del diagnóstico, es por ello que se recomienda realizar

vaciamiento ganglionar a nivel IV cervical, con el fin de mejorar la sobrevida y disminuir la recurrencia. No está indicada la cirugía con fines curativos para los tumores grandes cuyo volumen compromete estructuras vecinas; no obstante se recomienda la extracción quirúrgica de una parte del tejido maligno con el fin de mejorar la calidad de vida en aquellos pacientes, para disminuir el efecto de masa y las complicaciones asociadas al mismo.

Otro pilar en el tratamiento es la terapia con yodo radioactivo, este se encuentra indicado en aquellos casos en los que el tumor es inoperable o en donde el tumor invade la cápsula y además, como tratamiento ablativo postoperatorio con el fin de destruir el tejido tiroideo residual y disminuir el riesgo de recurrencia locoregional. Según el AJCC sexta edición el tratamiento ablativo con yodo esta recomendado para pacientes con estadios III y IV de la enfermedad, todos los pacientes estadio II menores de 45 años y la mayoría de los mayores de 45 años, pacientes con estadio I especialmente aquellos con enfermedad multifocal, metástasis nodales, invasión vascular e histología agresiva (23).

Con respecto a la terapia con hormona tiroidea, se debe administrar en todos los pacientes independientemente del procedimiento terapéutico ya que disminuye la tasa de mortalidad y recurrencia del cáncer de tiroides a 30 años de 13% y 41% a 6 y 36% respectivamente. Según el Consenso Europeo de Cáncer de Tiroides, la terapia con radiación externa tiene múltiples indicaciones; tratamiento adyuvante en T4 N1 de personas mayores de 45 años, tratamiento paliativo y control de los síntomas de la enfermedad metastásica en resto tumoral no operable y/o sin captación de yodo radiactivo (13,24).

Por último, el tratamiento con quimioterapia generalmente se utiliza en combinación con radioterapia externa para tumores que no responden a otros tratamientos; se ha descrito que la doxorubicina puede sensibilizar los tumores tiroideos a la radiación, de allí su aplicación aunque no se ha establecido de manera rutinaria (25).

## Discusión

El carcinoma tiroideo es una entidad clínica infrecuente; sin embargo, dado el aumento de su incidencia es una enfermedad a considerar, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo o que se presenten con nódulos tiroideos. Dado el curso de estos tumores, el buen pronóstico de los mismos y el desarrollo de téc-

nicas para el diagnóstico, resulta inaceptable encontrar pacientes con enfermedad avanzada y compromiso funcional tan importante como el presentado en este caso, que dada la histología, con un manejo inicial adecuado, tendría una sobrevida a los diez años alrededor del 96%, con una baja morbilidad. Sin embargo, dadas las condiciones de esta paciente, el tiempo de evolución de la enfermedad y el compromiso sistémico, se propone una terapia con fines paliativos en términos de mejoría de los síntomas que se presentan por el efecto compresivo del tumor a estructuras vecinas como esófago y tráquea; se indica cirugía con el fin de retirar la mayor cantidad de tumor posible y mejorar la permeabilidad de la vía aérea, a esto se puede sumar la terapia coadyuvante con yodo radioactivo y posteriormente dar inicio a la terapia de suplencia con hormona tiroidea. Por último, cabe resaltar la importancia del diagnóstico oportuno y la instauración de un tratamiento apropiado en los pacientes con carcinoma tiroideo a fin de mejorar la calidad y la expectativa de vida de los mismos.

## Referencias

- Davies L, Welch G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; 295: 2164-2167.
- Chung DC, Maher MM, Faquin WC. Case 37-2006: A 19 year old woman with thyroid cancer and lower gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2349-57.
- Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, DeBenedetti MK, Wells SA. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 2005; 353:1105-13.
- Imazumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA*. 2006; 295:1011-1022.
- Sadetzki S, Chetrit A, Lubina A, Stovall M, Novikov I. Risk of thyroid cancer after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91: 4798-4804.
- Utiger RD. The multiplicity of thyroid nodules and carcinomas. *N Engl J Med*. 2005; 352:23.
- González H, Mosso L. Cáncer papilar de tiroides: Visión actual. *Boletín Facultad de Medicina Universidad Católica de Chile*. 2006; 31:87-91.
- Shattruck TM, Westra WH, Landerson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2005; 352:2406-12.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*, 7a ed. Elsevier; 2005.
- Cohem Y, Rosenbaum E, Clark DP, Zeiger Martha, Umbricht CB, Tufano RP, Et al. Mutational analysis of BRAF in fine needle aspiration biopsies of the thyroid: A potential application for the preoperative assessment of thyroid nodules. *Clinical Cancer Research*. 2004; 10: 2761-65.
- Roti E, Rossi R, Transforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busuti L, Et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: Results of a retrospective study in 243 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91:2171-2178.
- Lawrence E, Lord ST, Leon Y, McIntyre PJ, Penix J, Grebenev D, Et al. Tall cell papillary thyroid carcinoma metastatic to femur: Evidence for thyroid hormone synthesis within the femur. *Am J Med Sci*. 2001; 322:103-8.
- Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker -Davis F, Cooper DS, Garber JR, Et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1997; 337:888-96.
- Selvinc A, Buyukberber S, Sarl R, Baysal T, Mizrak B. Follicular thyroid cancer presenting initially with soft tissue metastasis. *Jpn J clin Oncol*. 2000; 30: 27-29.
- Younes MN, Yigitbasi OG, Park YW, Kim SJ, Jasser SA, Hawthorne VS, Et al. Antivascular therapy of human follicular thyroid cancer experimental bone metastasis by blockade of epidermal growth factor receptor and vascular growth factor receptor phosphorylation. *Cancer Res*. 2005; 65: 4716-27.
- Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roeher HD, Et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:1517-25.
- Romana S, Mehtab P, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: early detection and novel treatments. *Curr Opin Oncol*. 2008; 21:5-10.
- Begum S, Rosenbaum E, Henrique R, Cohen Y, Sidransky D, Westra WH. BRAF mutations in anaplastic thyroid carcinoma: implications for tumor origin, diagnosis and treatment. *Mod Pathol*. 2004; 17: 1359-63.
- Bongiovanni M, Sadow PM, Faquin WC. Poorly differentiated thyroid carcinoma a cytologic-histologic review. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16:283-9.
- Cooper D, Doerthy G, Haugen B, Kloss R, Lee S, Mandel S. *Thyroid Cancer Guidelines Task Force Disclosure Information*. American Thyroid Association 2005.
- Heitham G. Update on epidemiology classification, and management of thyroid cancer. *Libyan J Med*. 2006; 1-1.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86- 4.
- Parthasarathy KL, Crawford ES. Treatment of thyroid carcinoma: Emphasis on high-dose 131i outpatient therapy. *J Nucl Med Technol*. 2002; 30: 165-171.
- Pacini F, Schulmberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W; The European thyroid cancer taskforce. European Consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 154: 787-803.
- Stassi G, Todaro M, Zerilli M, Ricci-Vitiani L, Di Liberto D, Patti M, Et al. Thyroid cancer resistance to chemotherapeutic drugs via autocrine production of interleukin-4 and interleukin-10. *Cancer Research*. 2003; 63:6784-6790.

## PACIENTE IMAGINARIO 4

JAVIER ANTONIO AMAYA NIETO<sup>1</sup>

Paciente masculino, 65 años de edad, agricultor, casado y con dos hijos.

**Enfermedad actual:** paciente con cuadro clínico de tres días de evolución consistente en dolor intermitente, retroesternal, opresivo de intensidad moderada, asociado al ejercicio e irradiado a miembro superior izquierdo de diez minutos de duración y que cedía con el reposo. Consulta por presentar nuevo episodio de dolor torácico en reposo, opresivo y asociado a diaforesis que inició dos horas antes de la consulta.

**Revisión por sistemas:** niega síntomas urinarios, gastrointestinales y respiratorios.

**Antecedentes:** *Patológicos:* hipertensión, niega DM, enfermedad renal e ICC. *Farmacológicos:* lovastatina 20 mg cada día, metoprolol 50 mg cada ocho horas, losartan 50 mg c/12 horas, furosemida 40 mg/día, captopril 50 mg c/8 horas. *Alérgicos:* niega, sin embargo refiere que con los siguientes medicamentos presenta episodios de hipotensión y al parecer síncope: prazosin, alfa metil dopa, nifedipino, verapamilo. *Quirúrgicos:* fauquetomía derecha. Niega otros antecedentes de importancia.

1. Con los datos obtenidos de la anamnesis, la revisión por sistemas y los antecedentes ¿cuál de los siguientes diagnósticos es el más probable?
  - a. Infarto agudo del miocardio
  - b. Disección aórtica
  - c. Costocondritis
  - d. Tromboembolismo pulmonar masivo
2. ¿Qué paraclínico realizaría en primera instancia al recibir este paciente en urgencias y qué es trascendental para definir una conducta?
  - a. Ionograma
  - b. Citoquímico de orina
  - c. Cuadro hemático

- d. Electrocardiograma
- e. Enzimas cardíacas

**Examen físico:** PA: 160/105 mm Hg - FC: 64x' - FR: 16x' - Glasgow: 15/15 - Peso: 75 kg - SatO<sub>2</sub>: 98% - Glucometría: 100mg/dL, Temp: 37°C. *Cabeza y cuello:* mucosas húmedas y rosadas no ingurgitación yugular. *Ojos:* pupilas isocóricas normorreactivas. *Cardiovascular:* ruidos cardíacos rítmicos sin soplos ni S3. *Pulmonar:* murmullo vesicular simétrico conservado sin agregados. *Abdomen:* blando, sin signos de irritación peritoneal. *Neurológico:* alerta, orientado sin déficit motor ni sensitivo. *Electrocardiograma:* ritmo sinusal, no se observan alteraciones, ni signos agudos de isquemia o lesión.

3. Con los datos proporcionados, ¿cuál de los siguientes medicamentos es el más indicado en el manejo inicial de este paciente?
  - a. Omeprazol 20 mg vía oral
  - b. Clonidina 150 microgramos vía oral
  - c. Dinitrato de isosorbide 10 mg sublingual
  - d. Acido acetil salicílico 300 mg vía oral
  - e. C y D

Luego de dos horas llega el reporte de la Troponina T, la cual es positiva.

4. Basado en todos los datos anteriormente proporcionados ¿cuál es el diagnóstico de este paciente?
  - a. Infarto agudo del miocardio con elevación del ST
  - b. Infarto agudo del miocardio sin elevación del ST
  - c. Angina inestable
  - d. Tromboembolismo pulmonar masivo
  - e. Disección aórtica

**Respuestas Paciente imaginario 4:** Ver página 75.

<sup>1</sup> Estudiante de X semestre, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

## EL GRAN RETO DE LA MEDICINA DEL SIGLO XXI

PABLO ALFONSO SANABRIA FERRAND Ps. M.Sc.\*

Es irrefutable que la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad son la prioridad de la medicina del siglo XXI. Así mismo, es innegable la fuerte relación entre la conducta de las personas y el estado general de salud. Adicionalmente, el estilo y la calidad de vida determinan la percepción subjetiva que todos tenemos sobre nuestra salud y bienestar. Estas evidencias exigen en los médicos de hoy habilidades muy particulares derivadas de la ciencia de la conducta, que le permitan desarrollar, fortalecer y modificar aquellos estilos de vida que conducen a lograr un estado saludable en las personas y en las comunidades.

Para lograr enfrentar exitosamente estas exigencias, lo primero que se debe entender es por qué muchas personas, a pesar de tener pleno conocimiento de que su estilo de vida afecta su salud, siguen comportándose de la misma manera. De hecho, conocemos muchos estudiantes y médicos, incluso especialistas que son fumadores, obesos y sedentarios. Acaso, ¿el conocimiento y experiencia que están adquiriendo o han adquirido en su proceso de formación o en su vida profesional, los debería persuadir para cambiar su estilo de vida? Las evidencias muestran definitivamente que esto no es así. Pero adicionalmente, ¿qué podemos esperar del manejo que hacen de sus pacientes a la hora de modificar los hábitos inadecuados y recomendar nuevos estilos de vida? ¿Será que evitan hacerlo para no entrar contradicciones? o ¿se limitarán a recetar fármacos para tratar las dolencias que pueden resolverse cambiando la conducta? Tengo una anécdota que alguien me contó, que ilustra lo que aquí se comenta de manera muy gráfica: una médica durante un control que le hacía a una mujer hipertensa, le dijo a su paciente: “mi señora, veo que no ha bajado de peso desde la última vez que nos vimos”. La paciente le respondió: “veo que Ud. tampoco Doctora....”.

A pesar de que la experiencia profesional y el conocimiento científico ya ha demostrado con múltiples evidencias, que el modelo de información que tanto se emplean para hacer “educación en salud” no es ade-

cuado ni suficiente para modificar los estilos de vida, se sigue utilizando como única estrategia para intentar cambiar la conducta de las personas. Por ejemplo, se organizan charlas, folletos y carteles informativos que hablan del efecto del tabaco sobre la salud, con el fin de persuadir a los fumadores a dejar de fumar y a los no fumadores para que no lo hagan. También son comunes las charlas que se hacen en los colegios sobre métodos anticonceptivos a los adolescentes para que no se embaracen. ¿Han tenido éxito las campañas? ¿Por qué se siguen utilizando? El modelo de información hace también que se desconfie de la posibilidad de llegar a personas con bajos niveles educativos o a ciertas edades en donde se piensa que ya es tarde para aprender. Por eso es frecuente escuchar: “Estos pacientes no entienden.... No vale la pena gastar el valioso tiempo de la consulta en estos asuntos, igual no van a cambiar... Ya es muy viejo(a) para que cambie... etc.”.

Los hechos anteriores probablemente llevan a pensar que la conducta humana es muy “irracional”: nos comportamos totalmente contrario a como la razón nos dice que debemos hacerlo. Entonces, ¿cuáles son los modelos que permiten la comprensión de conductas tan “irracionales”? ¿Existen herramientas para la modificación o instauración de estilos de vida más saludables? ¿Cuál es la disciplina científica que brinda estas herramientas? ¿Deberían los médicos manejar el cambio de conducta de sus pacientes o es algo que se remite a otra especialidad de la salud? Si el médico debe dominar estas herramientas, ¿cuándo debe aprenderlas? ¿Se deben implementar en la práctica clínica diaria? ¿El sistema de salud actual permite y facilita su aplicación? ¿Existen argumentos éticos que “obliguen” al médico a prescribir estilos de vida saludables antes que medicamentos? ¿Son aplicables a cualquier edad, y en cualquier condición de vida para todos los tipos de pacientes? y lo más importante: ¿La prescripción de estilos de vida saludable es medicina?

Otra perspectiva interesante de este tema es si los estilos de vida de los médicos tienen algo que ver con

---

\* Profesor Asociado, Facultad de Medicina. Director Grupo Salud y Comportamiento. email: [pablo.sanabria@unimilitar.edu.co](mailto:pablo.sanabria@unimilitar.edu.co).

la conducta de sus pacientes. Todo el mundo diría: el médico es un modelo de salud, por tanto su imagen debe proyectar tal concepto a su paciente. Algunos especialistas como los dermatólogos y cirujanos plásticos han captado muy bien la idea. De hecho es difícil ver a un dermatólogo(a) con una piel dañada o a un cirujano(a) plástico(a) con una mala apariencia. Ellos y ellas se cuidan porque saben que es una excelente manera de persuadir positivamente a sus pacientes en los tratamientos que ofrecen. Lo anterior sugiere nuevos interrogantes: ¿qué relación existe entre los estilos de vida del médico y la de sus pacientes? acaso, ¿el éxito en el tratamiento de cierto tipo de enfermedades, depende de si el médico tratante practica también estilos de vida saludable? ¿Los “médicos saludables” practican una medicina algo diferente que los “médicos no saludables”? ¿Será necesario primero promover estilos de vida saludables en los médicos, antes que en los pacientes? ¿Para que el médico sea agente de cambio, primero deberá cambiar él?

El grupo Salud y Comportamiento de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada, consciente de que su labor investigativa debe trascender al currículo y formación del médico Neogranadino y de la comunidad en general, se ha puesto en la tarea de estudiar y seleccionar científicamente las herramientas conductuales más adecuadas para ofrecerlas a los profesionales de la salud, como una estrategia para enfrentar el reto de la medicina del siglo XXI.

Es por ello, que a partir de este nuevo número de Semilleros Med, proponemos la creación de una columna de estudio de todos estos interrogantes propuestos arriba, de tal manera que tanto a estudiantes como a profesores, participen en un ambiente académico enviando sus reflexiones alrededor del tema a:

[pablo.sanabria@unimilitar.edu.co](mailto:pablo.sanabria@unimilitar.edu.co)



## ¿DÓNDE ESTÁN NUESTROS EGRESADOS?

MARTHA LUCÍA TORRES CH.<sup>1</sup>

En este número se publican las entrevistas realizadas a tres exalumnos: Dr. José Alberto Prieto egresado en el año 1984, Dr. Edgar Clavijo egresado en 1990 y Dr. Hans García egresado en 1998.

### I. Entrevistas

#### 1. Después de haberse graduado como médico de la UMNG, ¿cuál ha sido su trayectoria? ¿Ha recibido distinciones académicas o laborales? ¿Cuál es su trabajo actual?

**Dr. Prieto:** “Realicé especialidad en otorrinolaringología y posteriormente un entrenamiento en otología en el Hospital Militar Central (HMC), y fui *fellow visitor del House Ear Institute* de la ciudad de Los Ángeles. He desempeñado diferentes cargos tales como: Jefe del Servicio de Otorrinolaringología del HMC y del Hospital Universitario Clínica San Rafael, Subdirector Científico del HMC, Director Editor de la revista Acta Colombiana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, miembro del Comité Editorial de la revista Otolaryngology Head and Neck Surgery, miembro del Comité Científico de la Revista Med y presidente de la Sociedad Colombiana de Otorrinolaringología. Pero tal vez lo más relevante ha sido mi actividad asistencial y docente que es uno de los aspectos más importantes y que más satisfacciones me han brindado.”

**Dr. Clavijo:** “Al terminar mis estudios en la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada me escalafoné en la fuerza Aérea, estuve un año en Apiay y dos años en Tres esquinas en donde durante un año fui Jefe de la Unidad y en el otro Jefe de Medicina Laboral. Posteriormente regresé al Hospital Militar a especializarme como ortopedista cuyo programa tiene una duración de cuatro años y después hice la supra especialización por un año en cirugía de rodilla y artroscopia en la Universidad del Bosque. Luego regresé al HMC como Coordinador del área de cirugía de rodilla en el Servicio de Ortopedia y Traumatología, Coordinador de pregrado y postgrado de la Facultad de Medicina de

la UMNG y actualmente soy el Jefe del Servicio de Ortopedia y traumatología y me desempeño como cirujano artroscópico de rodilla y hombro en el HMC.

He recibido distinciones de diferentes tipos como: Medalla al mejor residente, Medalla al mérito Sanitario, Medalla al mérito médico y mérito hospitalario del HMC y distinción al mejor trabajo libre en el cuadragésimo segundo congreso de la Sociedad Colombiana de Ortopedia”.

**Dr. García:** “Terminé mis estudios de pregrado en la UMNG en junio de 1998 y realicé mi servicio social obligatorio en Riosucio, Chocó. En julio de 1999 ingresé al ejército Nacional haciendo parte de la brigada móvil No 2, una de las unidades élites de la Fuerza de Despliegue Rápido; en el año 2002 fui trasladado a la brigada Móvil No 4, esta fue una de las unidades que se encargaron de la recuperación de la conocida “Zona de distensión”. Como médico general y oficial del cuerpo administrativo del Ejército Nacional participé apoyando un gran número de operaciones militares donde fortalecí la práctica médica en áreas como el manejo de trauma, en particular el relacionado con la guerra así como en evacuación helicóptada de heridos en combate y algunas enfermedades tropicales.

En enero de 2003 inicié mi residencia en anestesia en la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada - HMC la cual la terminé en enero de 2006. Recibí la medalla del HMC como el mejor residente de los programas de posgrado médico. En el 2006 fui vinculado como docente de Anestesia y de Atención Prehospitalaria en la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada, en el año 2007 realicé un fellow en Anestesia Cardiorábrica en la Fundación Cardioinfantil y desde el 2008 me desempeño como Anestesiólogo cardiovascular en el HMC. En marzo de 2009 fui nombrado Coordinador del Servicio de Anestesiología y Coordinador de los programas de pregrado y posgrado de Anestesiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada”.

<sup>1</sup> Coordinadora de Edición Revista Semilleros Med, Docente Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

**2. ¿Pertenece a alguna asociación o junta directiva de alguna organización? ¿A cuál?**

**Dr. Prieto:** Sociedad Colombiana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, miembro fundador Asociación Colombiana de Otorología y Neurología, miembro correspondiente Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

**Dr. Clavijo:** A la Sociedad Colombiana de Ortopedia, miembro del capítulo de Cirugía Artroscópica, Sociedad de Cirugía de Cadera y Rodilla.

**Dr. García:** Soy instructor de reanimación Basic Life Support (BLS) y Advance Cardiac Life Support (ACLS) del American Heart Association (AHA) y miembro del comité de Reanimación de la Sociedad Colombiana de Anestesiología.

**3. Basado en su experiencia profesional, que consejos daría a los actuales estudiantes de la Facultad de Medicina de la UMNG.**

**Dr. Prieto:** “Trabajo constante, arduo y con compromiso y tal vez lo mas importante con amor por la profesión que se desempeña”.

**Dr Clavijo:** “Salgan entrenados y pensando en un rural bajo las peores condiciones y a ¡enfrentar absolutamente todo! Fortalezcan el área de investigación que es muy importante, reforzar la cultura de buscar y leer la literatura médica y ser buenos críticos de ella. Se debe fortalecer la sociedad de ex alumnos, la cual es muy útil especialmente en el ámbito laboral y para dar soporte y apoyo”.

**Dr. García:** “Realmente deben aprovechar todos los recursos que ofrece nuestra facultad los cuales han crecido rápidamente en pocos años, como el desarrollo e implementación de programas apoyados en los laboratorios, con una dotación de equipos de última tecnología, en especial en el área de simulación. El programa de nuestra facultad tiene una gran fortaleza como es el Hospital Militar Central, es una plaza que no la podemos ceder a otros programas médicos, debe ser nuestro Hospital base tanto para los programas de pregrado y posgrado; este centro cuenta con toda la experiencia en el manejo de trauma y de pacientes con patologías médicas complejas que son apoyados por

las actividades académicas lideradas en cada servicio por docentes de gran prestigio a nivel nacional, todas estas herramientas que ofrecen a los estudiantes la oportunidad de interactuar con estos escenarios ayuda a una formación integral, que les permitirá desenvolverse adecuadamente y afrontar ya como profesionales, la realidad de la situación actual de salud de nuestra Fuerzas Militares y del País”.

**4. ¿En qué año se graduó?**

**Dr. Prieto:** en 1984.

Dirección electrónica: [josealbertoprieto121@gmail.com](mailto:josealbertoprieto121@gmail.com)

**Dr. Clavijo:** en 1990.

Dirección electrónica: [edgarclavijoc@yahoo.com](mailto:edgarclavijoc@yahoo.com)

**Dr. García:** en junio de 1998.

Dirección electrónica: [hafregar@gmail.com](mailto:hafregar@gmail.com)

**II. Celebración: 25 años de egresados de la segunda promoción**

Con el propósito de mantener contacto con los egresados, la Facultad de Medicina y la Asociación de Exalumnos (AEXEMIN), organizaron el pasado 9 de noviembre de 2009 una reunión en el Club del Acueducto de Bogotá, para celebrar los 25 años de egresados de la segunda promoción. Podemos apreciar en las fotos, una buena representación de esa promoción.



De izquierda a derecha: Luis Carlos Olarte (Secretario de Salud de Boyacá), Héctor Olaya (administrador en salud), Carlos Franco, (cirujano vascular-Vicedecano Facultad), Juan Miguel Estrada, (ginecólogo-Decano Facultad), y Ricardo Schlesinger (urólogo).



*Exalumnos de la segunda promoción que asistieron a la celebración de los 25 años de egresados.*



*De izquierda a derecha: Juan Miguel Estrada (ginecólogo-Decano Facultad), Juan Carlos Martínez (dermatólogo), Alfonso González (medicina del trabajo), María Lucía Bocanegra (radióloga-AEXEMIN), Iván Moreno Rojas (Senador), Manuel Mosquera (ortopedista) y Luis Carlos Olarte (Secretario de Salud de Boyacá).*

#### **Respuestas Paciente imaginario 4:**

1. a
2. d
3. c y d
4. b

## ENTORNO

### LOS PREMIOS NOBEL EN MEDICINA Y SU IMPORTANCIA EN EL DESARROLLO DE NUEVAS TÉCNICAS TERAPÉUTICAS Y EN EL DIAGNÓSTICO 2

ANDRÉS C. PRIETO FORERO  
Estudiante IV Semestre

#### Emil Adolf Von Behring

Por su trabajo en la seroterapia contra la difteria, por haber abierto un nuevo camino en el ámbito de la ciencia médica, por haber puesto en manos del médico un arma victoriosa contra la enfermedad y la muerte, Emil Adolf Behring tuvo el honor de recibir el primer premio nobel otorgado en medicina en 1901. Nació el 15 de marzo de 1854 en Hansdorf, Alemania y murió en Marburg el 31 de marzo de 1917. Dado que su familia no podía ofrecerle una carrera universitaria, entró, en 1874, al *Army Medical College* en Berlín, con la obligación de permanecer en el servicio militar durante varios años después de haber tomado su título de médico en 1878 (1). La experiencia de Von Behring como médico militar le hizo interesarse especialmente por el problema de las infecciones; comprobar cómo heridas no letales conducían a la muerte a causa de la infección, y le impulsó a investigar intensamente en este campo. En los años siguientes, llevó a cabo importantes investigaciones sobre la acción del yodoformo y sus derivados, afirmando que aunque este no mataba a los microbios, neutralizaba las sustancias tóxicas emitidas por ellos. Los resultados fueron algo frustrantes porque, contrario a lo que pensaba, además de neutralizar las sustancias tóxicas eliminaba las bacterias causantes de la infección; sin embargo, su acción tóxica hizo inútil el éxito inicial (2,3).

En 1888 Behring trabajó como asistente en el Instituto de Higiene en Halle con Robert Koch y Paul Ehrlich en donde comprobó que los cobayos inmunizados con toxalbumina (obtenida de cultivos de bacilos de difteria) tenían una sustancia que neutralizaba la infección, y que no estaba presente en los animales no inmunizados (1,4). Trabajando con el bacilo de la difteria y el tétanos principalmente, logró demostrar que la inoculación de ese suero inmune a otros animales conseguía magníficos resultados, concluyendo

que había un principio terapéutico en el suero que eliminaba una toxina específica segregada por las bacterias, a ese principio lo denominó antitoxina (2). Después de confirmar que la antitoxina no sólo se formaba en presencia de bacilos diftéricos, sino también por la simple presencia de material tóxico o toxina, se consiguió un gran avance en el conocimiento de las defensas de tipo humoral del organismo (1).

Actualmente se sabe que existen dos tipos de inmunización, la pasiva y la activa. La inmunización pasiva realizada por Behring tiene como objetivo la inoculación de anticuerpos purificados o de suero con anticuerpos para inducir una protección rápida y temporal, mientras que la inmunización activa tiene como fin estimular la aparición de una respuesta inmunológica en defensa a la exposición a un inmunógeno ya sea un agente infeccioso o mediante la exposición forzada a microorganismos o a sus antígenos con vacunas creando una memoria protectora para una segunda exposición (5). La aplicación de esta seroterapia redujo la tasa de mortalidad por difteria y tétanos en más de un 25 %, dando comienzo a investigaciones que arrojaron como resultado inmunoglobulinas disponibles para la profilaxis postexposición al inmunógeno, tratando enfermedades producidas por agentes como el de la hepatitis A, hepatitis B, sarampión, rabia, varicela zoster, citomegalovirus, botulismo, y por supuesto el tétanos y la difteria (2,6).

El suero inmune inicialmente se obtuvo a partir de la inoculación de la toxina en los cobayos, después se utilizaron las ovejas y finalmente los caballos, los cuales se continúan usando. Sin embargo, se prefiere el uso de las inmunoglobulinas humanas a las de origen animal, ya que tienen menor riesgo de aparición de reacciones de hipersensibilidad (enfermedad del suero). Estas inmunoglobulinas actualmente son obtenidas en su mayoría de suero humano, con excepción del botulismo y la difteria, que son de fuente equina,

y el tétanos que se obtiene de fuente tanto humana como equina (5).

En el esquema único de vacunación para Colombia (Plan Ampliado de Inmunización, PAI), la DPT (difteria, tos ferina y tétanos) es aplicada vía intramuscular en tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, con dos dosis de refuerzo un año y cinco años después de la tercera dosis (7).

## Ronald Ross

El paludismo o malaria, conocido por mucho tiempo como la enfermedad de los pantanos, era endémico en varios países mediterráneos a finales del siglo XIX, y en casi todas las áreas calidas del planeta. Trabajando en uno de esos países, la India, Ronald Ross un médico militar nacido el 13 de mayo de 1857 en Almora, India, ganó el premio nobel en 1902 por su trabajo en esta enfermedad. Estudió medicina en el *St. Bartolomew's Hospital Medical School* en Londres (1874-1879), luego ingresó al Servicio Médico de la India en 1881, en donde inició el estudio de la malaria. En aquella época miles de soldados británicos destacados en ese País eran internados en hospitales a causa de esta enfermedad, hecho que motivó a Ross a investigar esta patología de origen infeccioso en 1894. El punto de partida de su investigación fueron los trabajos de Laveran y Manson, quienes habían demostrado que el agente causal del paludismo, el *Plasmodium*, se hallaba en la sangre (8).

Ross descartó inicialmente que el paludismo pudiera ser contraído por la ingestión de agua contaminada y, después que Patrick Manson descubriera que la filariasis era transmitida por mosquitos, le hizo pensar que el paludismo también podría tener una transmisión similar y finalmente demostró, que esta enfermedad era transmitida por un vector. Con los trabajos realizados en Sierra Leona en 1899, pudo demostrar que el parásito que produce la malaria era transmitido por el mosquito anofeles (1). Ross continuó sus estudios en aves infectadas con *Plasmodium*, logrando describir el ciclo de vida

de este parásito (1,9). La infección comienza cuando los esporozoitos, la forma infectante del parásito, son inoculados al hombre por la picadura del mosquito (10). Durante su carrera científica hizo varios aportes en la epidemiología de la malaria y en los métodos de vigilancia y aseguramiento y en el desarrollo de modelos matemáticos para el estudio de su epidemiología en mosquitos y colaboró con el inicio de las medidas de prevención de malaria en diferentes países (11,12).

Durante su vida laboral ocupó varios cargos en instituciones muy reconocidas, tales como el *Tropical Diseases at Kings College Hospital*, de Londres, fue Director del *Ross Institute and Hospital of Tropical Diseases and Higiene* y Presidente de la Sociedad de Medicina Tropical entre otros. Murió el 16 de septiembre de 1932 en Londres, Inglaterra.

## Referencias

1. Nobel foundation. Nobelprize.org. Nobel Web AB, 2010. [fecha de acceso 10 de marzo del 2010] Disponible en: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/).
2. Chuaire L, Cediel J. Paul Ehrlich: De las balas mágicas a la quimioterapia. *Colomb med.* 2008; 39:291-5.
3. Cioldi M, Gachot B. Tetanus. *Physiopathology, diagnosis, prevention.* *Rev Prat.* 1999; 49:2145-8.
4. De Juanes J, Arrazola M. Vacunación frente a difteria, tetanos, y tos ferina. *emergencias* 2004; 16:S54-S58S54.
5. Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Pfaller M. *Microbiología medica.* Elsevier España. 4ed 145:152.
6. Maple PA, Jones CS, Wall EC, Vyse A, Edmins WJ, Andrews NJ, et al. Immunity to diphtheria and tetanus in England and Wales. *Vaccine.* 2000; 19:167-73.
7. Ministerio de la protección social. Minproteccionsocial.co. [fecha de acceso 10 de marzo del 2010] Disponible en: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/vbecontent/NewsDetail.asp>
8. Schlagenhauf P. Malaria from pre-history to present. *Infect Dis Clin N Amer.* 2004; 18:189-205.
9. Cox-Singh J, Davis T, Lee-Kim S, Shamsui S. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:165-71.
10. Cox F. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasites & Vectors.* 2010; 3:5.
11. Singh B, Lee K, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul S et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. *Lancet.* 2004; 363:1017-24.
12. Vargas J. Prevención y control de la malaria y otras enfermedades transmitidas por vectores en el Perú. *Rev Peru Epidemiol.* 2003; 11(1):e5.

## II. SABÍA USTED QUE...

### CIEN AÑOS DE OLVIDO

*ALEJANDRO ESPINEL MARTÍNEZ*

*Estudiante de IX semestre*

¿Sabía usted que han pasado cien años desde que el médico Latinoamericano Carlos Chagas describió la enfermedad de chagas, su agente etiológico y su vector, y que hasta el momento es el único investigador en la historia de la medicina en describir completamente una nueva enfermedad infecciosa? ¿Y a pesar del tiempo transcurrido desde su descubrimiento hay aproximadamente cien millones de latinoamericanos en riesgo de adquirir la enfermedad de chagas, y que hay 15 millones de personas infectadas en todo el mundo? ¿Y que anualmente mueren alrededor de 14000 por cuenta de esta enfermedad, y que en Colombia hay departamentos con hasta el 8% de su población infectada?

En el 2009 se “celebraron” los 100 años del descubrimiento de este mal silencioso, que afecta principalmente a las comunidades rurales más pobres y marginales de Países Latinoamericanos y del Caribe, en donde un importante porcentaje de la población infectada desconoce su estado, y la mayoría de los que lo conoce tienen un acceso limitado por no decir muy deficiente, a un tratamiento que si bien ha demostrado ser eficaz en lactantes, en el resto de la población produce tasas

de curación inferiores al 70%; además, tiene graves efectos de toxicidad y no cuenta con formulaciones pediátricas adecuadas.

Hoy en día los programas gubernamentales en salud pública están encaminados casi completamente a la prevención de la enfermedad a través del control y erradicación del vector, dejando de lado estrategias de búsqueda y diagnóstico temprano de nuevos casos, sumiendo aún más en el olvido a aquellas personas que padecen la enfermedad, cuyas voces unidas parecerían ahogarse en el pozo de la indiferencia del mundo desarrollado y de la industria farmacéutica, que carece de interés en la búsqueda y generación de nuevos medicamentos eficaces y seguros.

Finalmente los procesos de globalización y fenómenos migratorios han alterado el comportamiento epidemiológico de la enfermedad, llevando a un significativo aumento de los casos en Norte América y Europa, siendo tristemente, la ruptura de las barreras epidemiológicas el escenario que posiblemente permita darle fin a estos cien años de olvido.

## III. CONGRESOS DE MEDICINA 2010

*OMAR J. CALIXTO CASTAÑO, CRISTIAN C. MURCIA GUZMÁN*

*Estudiantes IV Semestre*

### Anestesiología

V Congreso Nacional de Estudiantes de Postgrado de Anestesiología. 5 al 6 de Junio de 2010. Medellín.

Congreso Federación de Asociaciones Suramericanas de Anestesiología – FASA. 12 al 14 de Noviembre de 2010. Bogotá.

XXIX Congreso Colombiano de Anestesiología y Reanimación. 17 al 20 de Marzo de 2011. Medellín.

### Cirugía plástica

Simposio Internacional de Cirugía Cosmética y Lipoescultura. 22 al 24 de Abril de 2010. Bogotá.

### Cuidado crítico

Simposio “Perfusión Tisular” y curso “Prevención de la Enfermedad Renal”. 23 al 25 de Marzo de 2010. Bogotá.

### Endocrinología

Tercer Curso Internacional de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. 15 al 18 de Abril de 2010. Bogotá.

### Gastroenterología y Nutrición

Quinto Simposio Latinoamericano, Iberoamericano y Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 15 al 17 de Abril de 2010. Pereira.

XXIV Congreso Anual Avances en Metabolismo y Soporte Nutricional. 27 al 29 de Mayo de 2010. Cali.

### Medicina alternativa

IV Congreso Internacional de Plantas Medicinales y Aromáticas. 16 al 18 de Septiembre de 2010. Palmira.

XIV Congreso Colombiano de Psicología. 28 de Marzo al 1 de Abril de 2010. Ibagué.

IV Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP). 24 al 27 de Agosto de 2010. Cartagena.

### Medicina general

2° Feria Internacional de la salud meditech 2010. 20 al 24 de Abril de 2010. Bogotá.

Primer seminario de educación y ciencias de la salud. 13 al 14 de Agosto de 2010. Bogotá.

### Medicina Interna

XXI Congreso Nacional de Medicina Interna. 14 al 17 de Octubre de 2010. Cali.

### Neurocirugía

Cursos de Actualización - Patología Neuroquirúrgica. 28 de Abril de 2010. Medellín.

Cursos de Actualización - Patología Neuroquirúrgica. 27 de Agosto de 2010. Tunja.

XXIV Congreso Nacional de Neurocirugía. 11 al 14 de Octubre de 2010. Barranquilla.

II Simposio Internacional Vascular. 11 al 13 de Junio de 2010. Cartagena.

III Encuentro de Neurocirujanos en Formación. 23 al 25 de Julio de 2010. Villa de Leyva.

### Oncología

Congreso Intermedio 2010 "Nuevas fronteras en la terapia integral del cáncer". 18 al 19 de Marzo de 2010. Bogotá.

Congreso Intermedio 2010 "Nuevas fronteras en cirugía oncológica". 18 al 19 de Marzo de 2010. Bogotá.

### Trauma

XI Congreso Nacional de Trauma. 17 al 18 de Junio de 2010. Cali.

### Urgencias y APH

2° Congreso Internacional de Servicios de Emergencia Médica EXPOSEM 2010. 9 al 11 de Abril de 2010. Bogotá.

1er Congreso Internacional en Medicina de Emergencias. 11 al 13 de Noviembre de 2010. Bogotá.

## IV. ¿SABE QUÉ ES EL MET?

*Luz Dayanis Pinzon G.*

*Estudiante IX semestre*

El *Michigan English Test (MET)* es una prueba de la División de Exámenes y Certificaciones del *English Language Institute* de la Universidad de Michigan, que mide el nivel

de comprensión auditiva, lectura, gramática y vocabulario, sirve como constancia de manejo del idioma inglés para fines educativos y laborales.

## ENTORNO

El examen **MET** consta de dos partes:

- Comprensión auditiva (60 ítems - 45 minutos).
- Gramática y lectura (75 ítems - 90 minutos).

**Duración total:** aproximadamente (3) tres horas.

### Lugar de presentación del examen:

Los Centros Colombo Americanos ubicados en Armenia, Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cartagena, Manizales, Medellín y Pereira son las únicas instituciones autorizadas para realizar el examen **MET**.

### Proceso de inscripción y costo:

En cualquiera de las sedes del Colombo de Bogotá pueden realizarse las inscripciones al examen **MET**.

El proceso es muy sencillo:

- Escoja la fecha y hora en la que quiere presentar el examen.
- Acérquese a las cajas de cualquiera de nuestras sedes en Bogotá una foto a color reciente 3x4 cms, su cédula o pasaporte original y fotocopia de la cédula/pasaporte.
- Diligencie y firme los formatos de inscripción al examen.
- Costo de presentación 80.000 pesos.

### Fechas de inscripción y administración 2009-2010

El examen **MET** se realizará el tercer miércoles de cada mes de enero a noviembre, en tres horarios diferentes:

8:00 a.m. en el Colombo Centro (Calle 19 # 2-49)

2:00 p.m. en el Colombo Norte (Calle 110 # 15-36)

6:00 p.m. en el Colombo Centro (Calle 19 # 2-49)

Fecha límite de inscripción	Fecha del examen
Octubre 7, 2009	Noviembre 18, 2009
Diciembre 9, 2009	Enero 20, 2010
*Enero 13, 2010	Febrero 17, 2010*
Febrero 10, 2010	Marzo 17, 2010
Marzo 17, 2010	Abril 21, 2010
Abril 14, 2010	Mayo 19, 2010
Mayo 12, 2010	Junio 16, 2010
Junio 16, 2010	Julio 21, 2010
Julio 14, 2010	Agosto 18, 2010
Agosto 11, 2010	Septiembre 15, 2010
Septiembre 15, 2010	Octubre 20, 2010
Octubre 13, 2010	Noviembre 17, 2010

### Material de preparación

En la página de la Universidad de Michigan podrá descargar un examen de práctica completo: [www.lsa.umich.edu/eli/testing/met](http://www.lsa.umich.edu/eli/testing/met)

## V. ACEMED-UMNG, UNA ASOCIACIÓN CON OBJETIVOS SOCIALES Y CIENTÍFICOS

ANGELA M. MOJICA ROJAS

Presidenta ACEMED-UMNG, Estudiante VII Semestre

La Asociación Científica de estudiantes de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada (ACEMED-UMNG), es una agrupación de jóvenes estudiantes de medicina, con perspectivas investigativas comunes y de ayuda a la comunidad, que comparten deseos de generar soluciones para la problemática actual desde el punto de vista clínico y epidemiológico. ACEMED-UMNG hace parte de la Asociación de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina de Colombia, ASCEMCOL, la cual permite que los asociados se vinculen a procesos internacionales por medio de la IFMSA (por sus siglas en inglés: "International Federation of Medical Students' Associations") y la FELSOCM (Federación Latinoamericana

de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina), brindando a todos los miembros de las diferentes asociaciones locales del país, una oportunidad de trabajar en temas de la salud desde diferentes ópticas, permitiendo desarrollar mentes abiertas que facilitan afrontar la problemática de la salud a nivel mundial.

Los objetivos de ésta asociación son básicamente: promover la investigación basada en conceptos científicos y que los resultados obtenidos aporten conocimiento o ayuden a desarrollar técnicas de intervención social, promover la ética de la misma e incentivar la investigación en temas de interés para nuestra sociedad y que



además son ejes temáticos de la asociación como son, salud sexual y reproductiva, derechos humanos y salud pública; otros temas de interés de la asociación son los intercambios estudiantiles y la educación médica.

La asociación tiene cinco comités: Comité de Intercambio Profesional (SCOPE), Comité de Salud Pública (SCOPH), Comité de Salud Reproductiva y SIDA (SCORRA), Comité de Educación Médica (SCOME) y Comité de Derechos Humanos y Paz (SCORP). A lo largo de estos dos años, ACEMED-UMNG ha logrado convocar a 42 estudiantes, que participan en los diferentes comités según sus afinidades y estos jóvenes dispuestos, activos y sobretodo comprometidos con el crecimiento y fortalecimiento de la asociación, hicieron que hoy ésta sea una de las más grandes, estables y activas de ASCEMCOL.

Se han desarrollado diferentes actividades como la celebración del Día Internacional de la Mujer, The Candle Light Memorial, Día contra el Cáncer de Mama, Día de la Salud, Día de la Diabetes y también se han organizado charlas educativas. A nivel nacional han participado en diferentes actividades: en el CUMIS (Campamento

universitario Multidisciplinario de Investigación y Servicio), en el CECIM (congreso Estudiantil Colombiano de Investigación Médica), en las asambleas generales de la ASCEMCOL y otros eventos desarrollados en diferentes ciudades de Colombia. Es importante recalcar que este año a través de la asociación y de ASCEMCOL, se logró la instauración del programa de intercambios de la Universidad Militar Nueva Granada, por lo tanto en este momento hay 500 plazas de rotación en 94 países y se pueden realizar intercambios bilaterales a un muy bajo costo, lo que permite que la UMNG y el Hospital Militar Central (HMC) puedan ser seleccionados por estudiantes extranjeros como un lugar de aprendizaje e interacción.

El reto actual de ACEMED-UMNG es la realización del 1<sup>er</sup> Simposio Nacional de Educación Médica en Investigación, que tendrá lugar el día 4 de Junio de 2010, en el HMC de Bogotá, y se espera que cumpla con las expectativas académicas, científica e investigativa, ejes primordiales de la asociación, que recibe con los brazos abiertos a todos los estudiantes que estén interesados en formar parte de ella.



## GUÍA PARA LOS AUTORES

Con el objeto de proporcionar una ayuda estructurada para la elaboración de un artículo, el editor y el grupo colaborador de edición de la revista *Semilleros Med* han elaborado las directrices relacionadas con el formato que deben contemplar los manuscritos enviados a esta revista, las cuales han sido aprobadas por el Comité de publicaciones de la Facultad. Las recomendaciones para los articulistas fueron elaboradas y adaptadas con base en guías internacionales ampliamente reconocidas como son: *International Committee of Medical Journal Editors 2006*, *Students Biomedical Journal 2000*, *World Association of Medical Editors y Normas Vancouver - Actualización 2006* (<http://www.icmje.org/>).

### 1. Normas de la revista para la publicación

Los autores deben presentar el artículo que desean someter a publicación en medio magnético junto con los archivos de las referencias bibliográficas usadas en el trabajo, más una copia escrita en papel tamaño carta, a doble espacio, enumeradas y letra arial 12.

Con el artículo se debe enviar el **FORMATO DE REGISTRO PARA EL INGRESO DE TRABAJOS A PUBLICACIÓN - REVISTA SEMILLEROS MED** diligenciado y una carta dirigida al editor en donde se presenta el artículo y se expresa el deseo de someterlo a publicación en la revista, la cual debe estar firmada por todos los autores. El envío de este formato es un requisito indispensable en donde el autor principal y todos los coautores expresan claramente, que el manuscrito presentado ha sido leído y aprobado por todos para ser enviado a *Semilleros Med*; y se da autorización para la divulgación del mismo en la revista incluyendo la versión electrónica, con protección a sus derechos de autor. Debe aclararse que el artículo no ha sido publicado con anterioridad y deben además manifestar que en el manuscrito no hay plagio. Se colocarán los datos personales de los autores incluyendo: nombre completo, documento de identidad, código institucional, último nivel académico, teléfono fijo y celular y dirección del correo electrónico. También deben indicar quien es el autor para correspondencia.

**Autoría:** Para concederle a alguien el crédito de autor, hay que basarse únicamente en su contribución esencial en lo que se refiere a: 1) la concepción y el diseño del estudio, la recolección de los datos, el análisis y/o la interpretación de los mismos; 2) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte sustancial de su contenido intelectual; y 3) la aprobación final de la versión que se enviará a publicación. El orden de los autores dependerá de la decisión que de forma conjunta se tome.

No debe infringirse el derecho a la intimidad de los pacientes, por ello debe contarse con su consentimiento informado. No se publicará información de carácter identificativo en textos, fotografías e historias clínicas, a menos que dicha información sea esencial desde el punto de vista científico y el paciente (familiares o tutor) haya dado su autorización por escrito para la publicación, el cual debe tener acceso directo al documento original que se pretende publicar. No se podrá alterar o falsear datos del paciente para lograr el anonimato.

### 2. Requisitos para el envío de manuscritos:

- Revise la ordenación del documento: página del título con autor y datos del mismo, resumen con palabras clave en español e inglés, texto (introducción, desarrollo del tema, conclusiones

y agradecimientos, si es de pertinencia materiales y métodos, resultados y discusión) y referencias bibliográficas.

- Las tablas, figuras y gráficas con sus respectivas leyendas deben ser realizadas por el articulista, de no serlo (si es tomada de libros, Internet o revistas), debe presentarse adjunto la autorización del autor de la misma o de quien tenga los derechos sobre las mismas.
- El texto del artículo se imprimirá en papel blanco, tamaño carta y a una sola cara.
- La entrega de artículos se hará en forma de trabajo impreso, junto a CD etiquetado con formato y nombre de archivo. Debe incluir carpeta de los artículos citados en los dos medios y carta de autoría.
- Conserve una copia de todo el material enviado.

### 3. Contenido estructural del artículo

#### 3.1. Primera página:

La primera página del artículo debe contener:

a- El título en mayúscula el cual debe ser conciso pero informativo sobre el tema central de la publicación. b- el nombre de cada uno de los autores acompañados de su último grado académico y su afiliación institucional y dirección postal (debe estar incluido ciudad, departamento y país). c- nombre, dirección, fax y dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.

#### 3.2. Resumen y palabras clave:

El resumen debe redactarse en español e inglés; máximo 250 palabras. En él se indicarán los objetivos de la revisión o del trabajo de investigación, los materiales y métodos empleados, los resultados más destacados mediante datos concretos y a ser posible, su significación estadística y las principales conclusiones. Al final del resumen deberán agregar de tres a seis palabras clave que deben ayudar a los indicadores a clasificar el artículo. Para ello se debe consultar los términos enlistados en el *Medical Subject Headings (MeSH)* <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm> (para el inglés) y para las de español consultar DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud del índice de la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) en <http://decs.bvs.br>

#### 3.3. Introducción:

Se indicará el propósito del artículo y se realizará de forma resumida una justificación del estudio o artículo de revisión. En esta sección del artículo se incluirán las referencias bibliográficas estrictamente necesarias. No se colocarán datos o conclusiones. Dicha introducción no debe tener más de una página.

#### 3.4. Materiales y métodos:

Se describirá con claridad los materiales y métodos empleados con la bibliografía correspondiente, la forma como fueron seleccionados los sujetos sometidos a observación o participantes en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio), con las respectivas variables.

#### 3.5. Resultados:

Los resultados se presentan en una secuencia lógica. En el texto no se debe repetir los datos que están en las figuras y/o en las tablas. Enfátice solo las observaciones importantes.

### 3.6. Discusión y conclusiones

Se debe enfatizar los aspectos nuevos e importantes y las conclusiones que se derivan de ellos. No se debe de repetir lo expresado en los resultados. Explique el significado de los resultados. Aquí se pueden incluir las recomendaciones cuando existan.

### 3.7. Agradecimientos:

Especificar las colaboraciones que se deban reconocer pero que no justifican autoría.

### 3.8. Referencias bibliográficas:

Las referencias o citas bibliográficas constituyen una sección destacada en un trabajo científico. La selección cuidadosa de documentos relevantes, es un elemento que da solidez a la exposición teórica del texto y constituye una importante fuente de información para el lector. El número mínimo de referencias bibliográficas debe ser de 20, de los cuales el 80% (como mínimo) ha de corresponder artículos científicos, el porcentaje restante a páginas de Internet, libros, obras de consulta y demás. Los artículos revisados deben tener una fecha de publicación no anterior al año 2002 en su gran mayoría, exceptuando los que son "clásicos" para determinado tema, y bases del trabajo que se esta realizando.

Numere las referencias consecutivamente según el orden en que sean mencionados en el texto, utilizando números arábigos en superíndice y sin paréntesis. Cuando hay más de una cita con numeración consecutiva, se coloca la primera y la última separadas por un guión (ej: 1-10, en caso que las citas vayan de la 1 a la 10). Si en el texto se menciona un autor, el número de la referencia se pone tras el nombre del autor, al tratarse de un trabajo realizado por más de dos autores, se cita el primero de ellos seguido de la abreviatura "col" y su número de referencia.

Se recomienda no citar revistas traducidas al español. Es aconsejable recuperar la cita de la versión original, ya que es más fácil localizar la revista original, además de resultar el documento original más fidedigno.

Las referencias que se realicen de originales aceptados pero aún no publicados se indicará con expresiones del tipo "en prensa" o "próximo a publicarse"; los autores deberán obtener autorización escrita y tener constancia que su publicación está aceptada. La información sobre manuscritos presentados a una revista pero no aceptados, cítela en el texto como "observaciones no publicadas", previa autorización por escrito de la fuente.

Esquema para las referencias: (<http://www.icmje.org/>)

1. Artículos de Revistas  
Autor/es\*. Título del artículo. Nombre o abreviatura\*\* Internacional de la Revista. Año; Volumen (número\*\*\*); Página inicial-final del artículo.  
Si los autores fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al.
2. Libros y monografías  
Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; Año.  
Nota: La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se pone en números arábigos y abreviatura (2ª ed.) Si

la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debemos citarlo a continuación del título del libro.

3. Capítulo de libro  
Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En\*: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; Año. Página inicial-final del capítulo.
4. Organización como autor  
Nombre de la organización. Título de la publicación. Edición. Lugar de publicación: Editorial; Año.
5. Actas de congresos  
Nombre del congreso. Nombre de la ponencia; Fecha de inicio y finalización del evento en números arábigos seguidos del mes y año (12-15 de Noviembre de 2004). Lugar de realización: Asociación o institución organizadora del congreso; año.
6. Comunicación presentada en un Congreso, Jornadas, Simposios o Reuniones Científicas.  
Autor/es de la Comunicación/Ponencia. Título de la Comunicación/Ponencia. En: Título oficial del Congreso. Lugar de Publicación: Editorial; Año. Página inicial-final de la comunicación/ponencia.
3. Monografía en Internet  
Autor/es o Director/Coordinador/Editor. Título [Monografía en Internet]\*. Edición. Lugar de publicación: Editor; Año [Fecha de consulta]. Dirección electrónica. \* Puede sustituirse por: [Monografía en línea], [Internet], [Libro en Internet].
4. Sede Web o Página principal de inicio de un sitio Web  
Autor/es. Título [Sede Web]\*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [Fecha de actualización; Fecha de acceso]. Dirección electrónica.  
\* Puede sustituirse por: [Página principal en Internet], [Internet], [Página de inicio en Internet], [Homepage], [Sede Web].
5. Parte de una página de un sitio o sede Web  
Título de la página [Sede Web]\*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [Fecha de actualización/visión; Fecha de acceso]. Título de la sección [Número de páginas o pantallas]. Dirección electrónica.  
\* Puede sustituirse por: [Página principal en Internet], [Internet], [Página de inicio en Internet], [Homepage], [Sede Web].
6. Base de datos en Internet  
Institución/Autor. Título [Base de datos en Internet]\*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación, [fecha de actualización; fecha de consulta]. Dirección electrónica.  
Puede sustituirse por: [Base de datos en línea], [Internet], [Sistema de recuperación en Internet].

Para mayor información; no dude en comunicarse al correo revista. [semillerosmed@unimilitar.edu.co](mailto:semillerosmed@unimilitar.edu.co), o consulte las normas de International Committee of Medical Journal Editors 2006 (<http://www.icmje.org/>), Students Biomedical Journal 2000, World Association of Medical Editors y Normas Vancouver - Actualización 2006: ([http://asp.medicinalegal.gov.co/medicina/Revista%2018%20No4/Normas\\_Vancouver.pdf](http://asp.medicinalegal.gov.co/medicina/Revista%2018%20No4/Normas_Vancouver.pdf))